

JUIN 2023

SAVOIR &  
COMPRENDRE

AVANCÉES  
DE LA  
RECHERCHE

# AVANCÉES dans la myasthénie auto-immune

- > myasthenia gravis
- > *myasthénie acquise*
- > *myasthénie oculaire*
- > *myasthénie généralisée*

La myasthénie auto-immune est une maladie rare qui se manifeste par une fatigabilité et une faiblesse musculaire fluctuante, d'intensité et de durée variables, pouvant toucher n'importe quel muscle volontaire. Elle s'accompagne fréquemment d'anomalies du thymus, sous forme d'hyperplasie ou parfois de thymome.

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2023 présente les actualités de l'année écoulée concernant la recherche dans la myasthénie auto-immune : études ou essais cliniques en cours, avancées scientifiques et médicales...

Il est téléchargeable sur le site internet AFM-Téléthon où se trouvent aussi d'autres informations concernant les domaines scientifiques, médicaux, psychologiques, sociaux ou techniques sur la myasthénie auto-immune :

**WEB** [www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr)



## Sommaire

### Rédaction

▪ Myoinfo, Département d'information sur les maladies neuromusculaires de l'AFM-Téléthon, Évry

### Validation

▪ Rozen Le Panse, Sorbonne Université/INSERM U974, Institut de Myologie Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris  
 ▪ Carole André, Direction scientifique AFM-Téléthon  
 ▪ Annie Archer pour le Groupe d'intérêt Myasthénies AFM-Téléthon

<b>Qu'est-ce que la myasthénie auto-immune ?</b> .....	<b>4</b>
Un dysfonctionnement du système immunitaire .....	4
Des auto-anticorps.....	5
Le thymus.....	7
Les principaux traitements en 2023 .....	7
Traiter vite et fort, une option qui pourrait être gagnante.....	8
<b>Poursuivre les recherches, une nécessité</b> .....	<b>10</b>
Des besoins médicaux non couverts .....	10
Le poids persistant de la myasthénie dans la vraie vie.....	10
Le caractère imprévisible, un problème majeur .....	10
Des comorbidités.....	10
Deux moyens complémentaires de faire progresser le traitement .....	11
Les essais médicamenteux en France.....	11
<b>Quatre faits marquants de l'année écoulée</b> .....	<b>12</b>
1. Une recherche toujours très intense.....	12
2. Trois biothérapies désormais disponibles en France .....	12
3. Une première en Europe .....	12
4. Les leçons de la pandémie de Covid-19.....	13
<b>Des essais cliniques de traitements innovants</b> .....	<b>14</b>
Pour mieux comprendre la suite .....	14
Des essais de cellules CAR-T, une thérapie cellulaire et génique .....	14
Contre les lymphocytes B en général .....	15
Contre les lymphocytes B anti-MuSK en particulier .....	16
Biothérapies : 7 familles, 17 candidats-médicaments.....	17
Les anti-FcRn .....	18
Les anti-compléments .....	23
Des anti-interleukine 6 .....	28
Un inhibiteur des janus kinases .....	29
Un anti-CD19.....	29
Un anti-BLyS et anti-APRIL .....	30
Un anti-CD20.....	31
Et pour demain, trois pistes d'innovation au stade préclinique .....	32
Bloquer l'interleukine 23.....	32
Rétablir l'auto-tolérance .....	32
Inhiber doublement les cellules productrices d'autoanticorps .....	33
<b>Quoi de neuf du côté des traitements « classiques » ?</b> .....	<b>34</b>
La pyridostigmine, efficace mais avec effets indésirables .....	34
Les immunoglobulines sous la peau .....	34
Un médicament repositionné.....	35
D'une technique à l'autre de thymectomie, .....	35
L'éducation thérapeutique .....	36
<b>Des études observationnelles sur le microbiote</b> .....	<b>37</b>
<b>Des bases de données et des registres</b> .....	<b>38</b>
En France, pour la recherche .....	38
À l'échelle de l'Europe.....	38
Trois registres nord-américains.....	39
<b>Des progrès dans la compréhension de la myasthénie</b> .....	<b>40</b>
Des caractéristiques génétiques à risque .....	40
Trois nouveaux gènes sur la sellette .....	40



Une inactivation inégale du chromosome X au féminin .....	40
Un virus suspect .....	41
L'immunité innée aussi .....	41
Un rôle central pour les macrophages du thymus .....	42
<b>Des avancées pour le diagnostic et le suivi .....</b>	<b>43</b>
La myasthénie juvénile, une forme particulière de la maladie .....	43
Les formes réfractaires à l'étude .....	43
Des points communs .....	43
Un marqueur de rechute sous rituximab .....	43
Peut-être des prédispositions génétiques .....	44
Le nombre des années compte sous ICI .....	44
Des problèmes de santé associés à rechercher .....	44
L'anémie, une raison supplémentaire d'être fatiguée .....	44
Anxiété ou dépression, souvent non diagnostiquées .....	45
Un taux de vitamine D à la baisse .....	45
Le cœur peut s'enflammer .....	45
Un nouvel outil pour les téléconsultations .....	45
L'impact sur la grossesse se précise .....	45
Le taux d'auto-anticorps, un marqueur incertain .....	46

\*  
\*            \*



## Qu'est-ce que la myasthénie auto-immune ?

Une **maladie** est dite **rare** quand elle touche moins d'une personne sur 2 000. Les maladies rares font l'objet d'une politique de santé publique commune dans les domaines de la recherche, de l'information et de la prise en charge.

Maladie rare, la myasthénie auto-immune touche entre 10 et 20 personnes sur 100 000. Selon les résultats préliminaires d'une étude menée en France et communiqués lors du congrès *Myology 2022*, organisé par de l'AFM-Téléthon en septembre 2022 à Nice, plus de 20 000 personnes seraient atteintes de myasthénie en France.

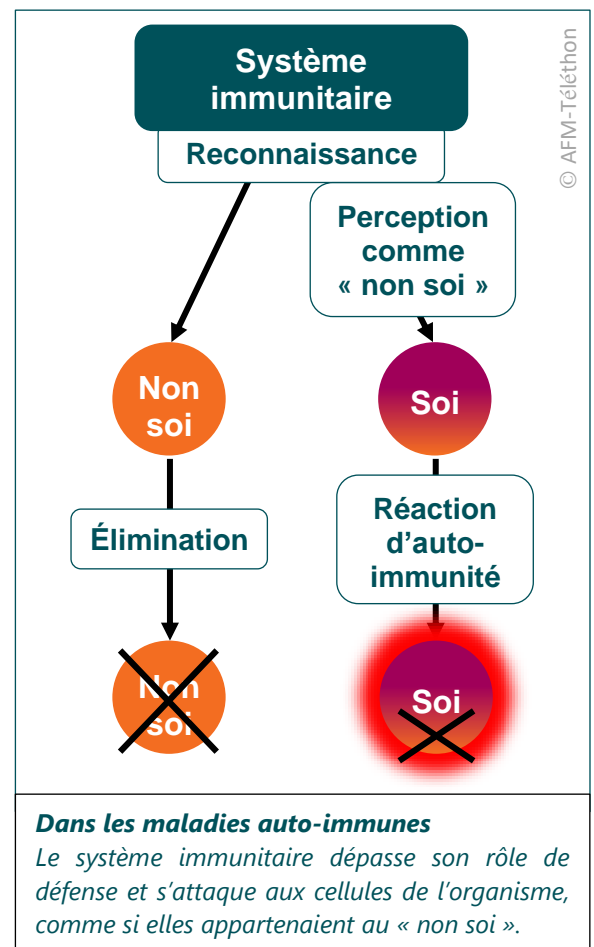
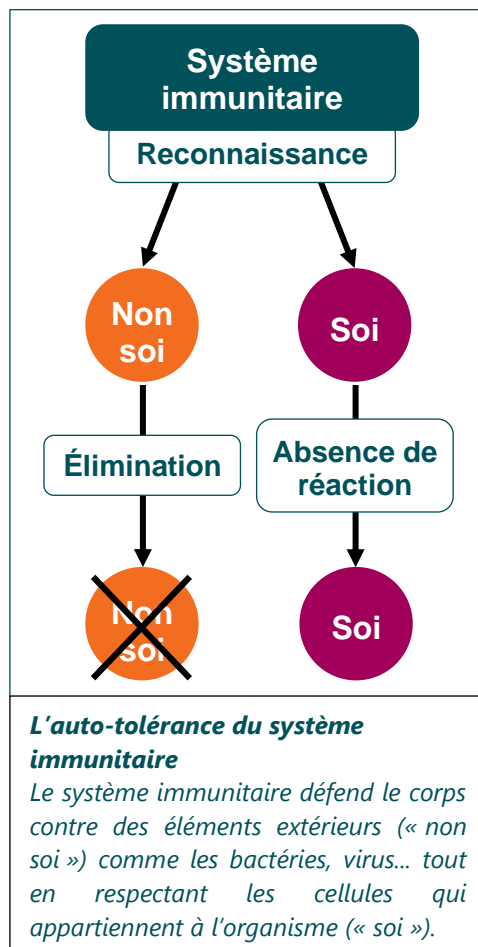
- La maladie apparaît plus souvent chez les femmes et entre 20 et 40 ans. Après, la répartition hommes/femmes tend à s'inverser.
- La myasthénie auto-immune se caractérise par une fatigabilité et une faiblesse musculaire variables dans les muscles touchés et fluctuantes dans le temps. Dans près de la moitié des cas, les premières manifestations sont uniquement oculaires : fermeture des paupières supérieures (ptosis), vision double (diplopie)... Après un an d'évolution, d'autres muscles sont affectés dans la plupart des cas.

## Un dysfonctionnement du système immunitaire

La myasthénie est due à une réaction inadaptée du système immunitaire, dirigée contre la jonction neuromusculaire. Il en résulte un défaut de transmission de l'influx nerveux.

La **jonction neuromusculaire** est la zone de communication entre le nerf par qui le signal de contraction (influx nerveux) arrive et le muscle qui se contracte sous l'impulsion de l'influx nerveux.

« **Auto-immune** » signifie que le système immunitaire (chargé de protéger l'organisme contre des attaques extérieures : bactérie, virus...) se dérègle. Dans la myasthénie, il produit des auto-anticorps dirigés contre un constituant de la jonction neuromusculaire.



© AFM-Téléthon



## Des auto-anticorps

La majorité des personnes (environ 85%) atteintes de myasthénie fabriquent des auto-anticorps dirigés contre le **récepteur de l'acétylcholine** (ou RACH).

En se fixant sur ces récepteurs, les auto-anticorps anti-RACH peuvent provoquer leur dégradation accélérée et la destruction de la membrane post-synaptique par le complément. Ils peuvent aussi juste bloquer leur fonctionnement ou entraîner la disparition (internalisation) du récepteur de l'acétylcholine à la membrane musculaire. Ce faisant, le nombre de récepteurs de l'acétylcholine fonctionnels diminue.

### Moins de RACH fonctionnels, en pratique

L'acétylcholine ne peut plus se fixer sur son récepteur et la transmission de l'influx nerveux vers le muscle s'effectue mal : le muscle se contracte moins bien et se fatigue. Il s'ensuit une faiblesse musculaire d'intensité et de durée variables, qui augmente lors des mouvements et peut toucher n'importe quel muscle volontaire.

- D'autres malades présentent des auto-anticorps dirigés contre la protéine tyrosine-kinase spécifique du muscle (MuSK). Cette **protéine MuSK** joue un rôle important dans le développement et la stabilité de la jonction neuromusculaire, en particulier dans le déclenchement du regroupement des récepteurs de l'acétylcholine lors de la formation de la jonction neuromusculaire.
- Certaines personnes atteintes de myasthénie n'ont ni anti-RACH, ni anti-MuSK, mais présentent des auto-anticorps contre **la protéine LRP4** (*low-density lipoprotein (LDL) receptor-related protein 4*). Couplée à la protéine MuSK, cette protéine est un récepteur de l'agrine au niveau de la jonction neuromusculaire. En se fixant sur son récepteur LRP4, l'agrine contribue au maintien du regroupement des récepteurs RACH sous la terminaison nerveuse.

Le saviez-vous ?

### Des récepteurs de l'acétylcholine dispersés

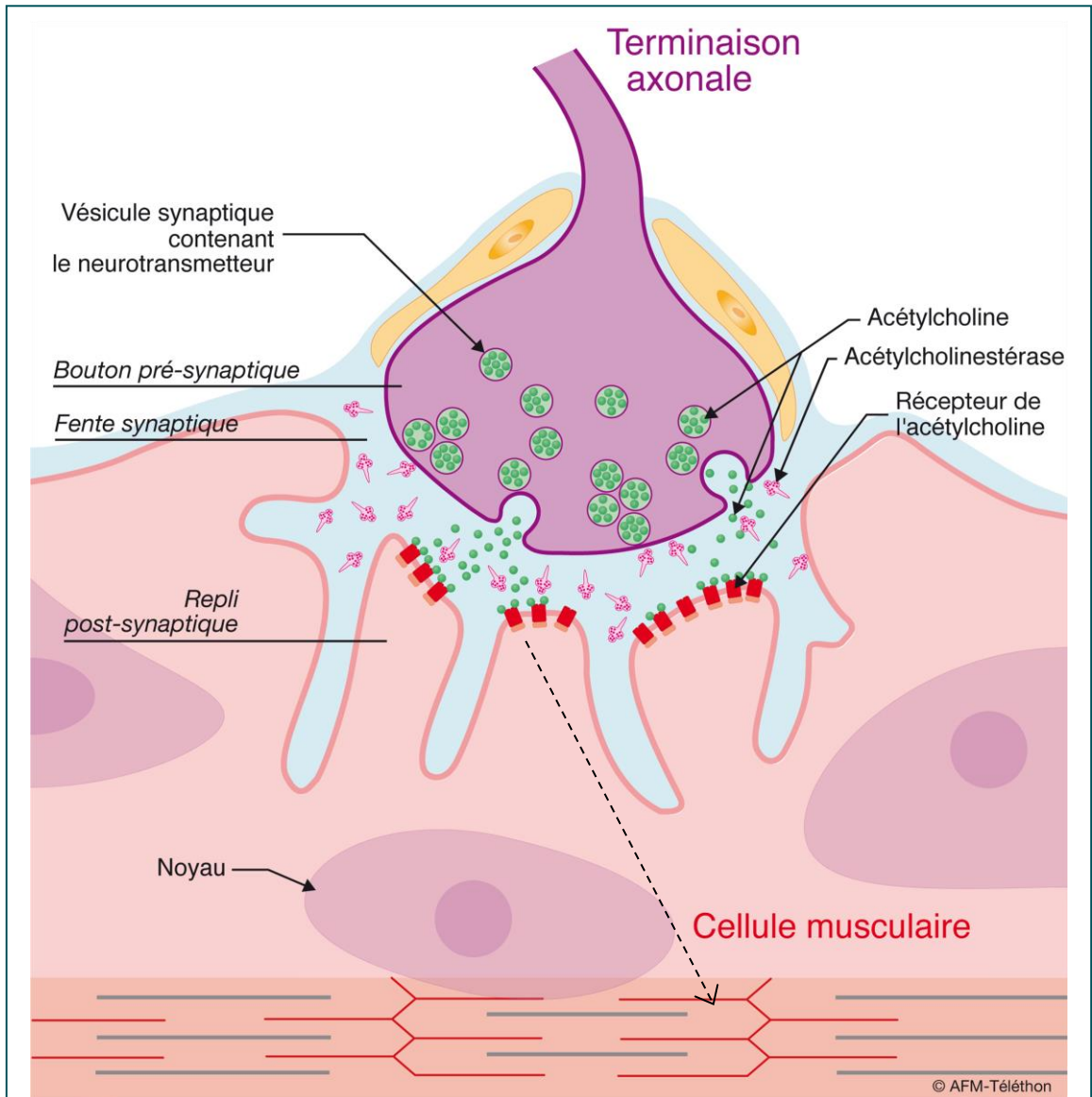
Les auto-anticorps anti-MuSK ou anti-LRP4 inhiberaient le regroupement des récepteurs de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire, entraînant une mauvaise transmission de l'influx nerveux. Dès lors, le muscle se contracte moins bien et se fatigue.

- Des personnes atteintes de myasthénie n'ont pas d'auto-anticorps anti-RACH, anti-MuSK ou anti-LRP4 (myasthénie dite « séronégative »). Un certain nombre d'entre elles ont des anti-RACH dits de « faible affinité », non détectables avec le dosage classique.
- D'autres types d'auto-anticorps ont été identifiés chez des personnes atteintes de myasthénie, notamment dirigés contre :
  - la cortactine, une protéine localisée au niveau de la jonction neuromusculaire et impliquée dans le regroupement des récepteurs à l'acétylcholine ;
  - la titine, une protéine impliquée dans le développement et la structure du sarcomère.
 Ces anticorps ne semblent pas spécifiques de la myasthénie.

Les **auto-anticorps** sont des anticorps qui réagissent contre des éléments de son propre organisme, comme la jonction musculaire

Le **complément** est un système complexe, composé de différentes protéines, qui est impliqué dans la défense de l'organisme par le système immunitaire. En se fixant aux anticorps, il forme un complexe capable d'attaquer les récepteurs membranaires. C'est le mécanisme majeur des anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine dans la myasthénie auto-immune.

Un **sarcomère** est l'élément constitutif de base des myofibrilles, structure cellulaire responsable de la contraction des fibres musculaires. La répétition des sarcomères dessine, tout le long de la myofibrille, une striation régulière, visible au microscope.



### **La jonction neuromusculaire , lieu de la transmission de l'ordre de mouvement**

- Tout mouvement volontaire est déclenché par un influx nerveux qui chemine le long d'un nerf et arrive au niveau de la jonction entre le nerf et le muscle.
- Dans la terminaison axonale du nerf (élément pré-synaptique), le neurotransmetteur acétylcholine est stocké dans des vésicules synaptiques.
- L'arrivée de l'influx nerveux à la terminaison nerveuse entraîne la fusion des vésicules avec la membrane présynaptique.
- Les vésicules libèrent l'acétylcholine dans la fente synaptique.
- Les molécules d'acétylcholine libérées vont se fixer sur la membrane de la cellule musculaire (membrane post-synaptique) au niveau des récepteurs de l'acétylcholine.
- Cette fixation entraîne un passage d'ions à travers la membrane de la fibre musculaire qui, par une cascade de réactions chimiques, aboutit à la contraction de la fibre musculaire.
- Dans le même temps, les molécules d'acétylcholine présentes dans la fente synaptique sont scindées par l'acétylcholinestérase et les produits de leur scission sont recaptés, pour refaire de l'acétylcholine.
- La machinerie de la transmission synaptique est alors prête à un nouveau cycle de transmission de l'influx nerveux au muscle.



## Le thymus

Situé dans le thorax derrière le sternum, le thymus est un organe dont l'activité et la taille sont maximales jusqu'à la puberté, avant de diminuer à l'âge adulte. Son rôle est « d'éduquer » des cellules du système immunitaire (les lymphocytes T) pour qu'elles soient aptes à reconnaître des protéines caractéristiques d'agents infectieux tout en étant capables de différencier ce qui appartient à l'organisme (le « soi ») de ce qui provient de l'environnement (le « non-soi »).

**Des anomalies fréquentes**  
En cas de myasthénie avec anticorps **anti-RACH**, le thymus présente souvent soit une augmentation de volume (hyperplasie) liée à la présence anormale de lymphocytes B qui forment des centres germinatifs ectopiques (patients généralement jeunes), soit un thymome (patients souvent plus âgés).

*Les **lymphocytes T** sont des globules blancs spécialisés dans certaines réactions immunitaires. Il existe plusieurs types de lymphocytes T, chacun assurant une fonction spécifique. Contrairement aux lymphocytes B, les lymphocytes T ne sécrètent pas d'anticorps.*

## Les principaux traitements en 2023

Les moyens actuels de traiter la myasthénie auto-immune résultent des connaissances acquises sur le fonctionnement de la jonction neuromusculaire et sur les mécanismes immunitaires en jeu dans la maladie. Il s'agit de traitements non médicamenteux (chirurgie, kinésithérapie...), et de médicaments parmi lesquels il y a :

- **ceux qui traitent les symptômes** : les anticholinestérasiques ont un effet rapide, dans l'heure, et une durée d'action limitée, de quelques heures.
- **ceux qui ciblent les causes immunologiques** : les corticoïdes et les immunosuppresseurs mettent davantage de temps à faire pleinement effet. L'action des nouvelles biothérapies est plus rapide.
- **ceux qui servent à traiter la crise myasthénique**, comme les échanges plasmatiques et les immunoglobulines en perfusion.

### Anti-cholinestérasiques

- Ces médicaments (Mestinon<sup>®</sup>, Mytelase<sup>®</sup>) inhibent l'action de l'acétylcholinestérase, l'enzyme qui dégrade l'acétylcholine. En empêchant la dégradation de l'acétylcholine dans la fente synaptique, ils renforcent sa fixation sur les récepteurs, d'où une amélioration du fonctionnement de la jonction neuromusculaire.
- Ce traitement est peu efficace chez les personnes atteintes d'une myasthénie avec auto-anticorps anti-MuSK. Pour les patients avec anti-LRP4, il n'y a pas encore assez de recul pour conclure.

### Corticoïdes et immunosuppresseurs

- Ces traitements ont pour objectif de juguler la réaction auto-immune, en diminuant l'activité du système immunitaire.
- L'azathioprine (Imurel<sup>®</sup>), le mycophénolate mofétyl (Cellcept<sup>®</sup>), la ciclosporine (Néoral<sup>®</sup>) et le tacrolimus (Prograf<sup>®</sup>) sont des immunosuppresseurs.

### Biothérapies

- Ces médicaments sont produits à partir d'une source biologique. Ils modulent l'activité du système immunitaire : on parle aussi de "biomédicaments immunomodulateurs".
- Les immunoglobulines, les anticorps monoclonaux (rituximab, efgartigimod, ravulizumab, zilucoplan...) et les cellules souches en font partie.





### Plasmaphérèse (échanges plasmatiques)

- Ce traitement consiste à épurer le sang d'un certain nombre de substances, comme les auto-anticorps.
- Il est utilisé en cas de symptômes sévères.

### Thymectomie

- Cette intervention chirurgicale consiste à retirer le thymus afin d'éliminer les cellules qui participent à la réponse auto-immune.
- Proposée aux personnes avec anticorps anti-RACH, elle est impérative en cas de thymome.

#### Le saviez-vous ?

Les **cellules souches** possèdent à la fois la capacité de se multiplier à l'identique pour produire de nouvelles cellules souches (auto-renouvellement) et celle de donner naissance, dans des conditions déterminées, à des cellules différenciées (cellules sanguines, cellules du foie, cellules musculaires...).

### La greffe de cellules souches, un traitement d'exception

Thérapie cellulaire, la greffe de cellules souches hématopoïétiques permet de donner naissance à de nouvelles cellules de l'immunité, tolérantes aux constituants de l'organisme dans lequel elles sont implantées.

▪ Véritable « reset » du système immunitaire, cette stratégie de traitement des maladies auto-immunes est aujourd'hui utilisée notamment dans la myasthénie, avec anti-RACH ou anti-MuSK. Elle nécessite au préalable une immunosuppression à fortes doses (chimiothérapie, anticorps anti-lymphocytes T...) pour éradiquer les cellules immunitaires auto-réactives, responsables de la maladie

▪ Selon des recommandations françaises publiées fin 2022, cette greffe est indiquée jusqu'à l'âge de 65 ans en cas de myasthénie auto-immune sévère, réfractaire aux différents médicaments immunosuppresseurs. Une situation rarissime selon les données du registre de la Société européenne de transplantation de sang et de moelle osseuse : sur 3 789 personnes ayant reçu en Europe une telle greffe pour une maladie auto-immune depuis 1997, seules 10 étaient atteintes de myasthénie.

Sources : [Mathec – FAI2R – MaRIH Site de la HAS, Octobre 2022](#) [Greco R et al. EBMT, 2022 Feb.](#) [Beland B et al. Muscle Nerve, 2023 Feb.](#)

Les **corticoïdes** sont des hormones sécrétées par les glandes surrénales indispensables à la survie de l'organisme.

Les corticoïdes de synthèse sont utilisés comme médicament, principalement pour diminuer les réactions inflammatoires, allergiques et immunitaires (anti-inflammatoires, antiallergiques et immunosuppresseurs). Comme ils agissent sur d'autres fonctions de l'organisme, ils ont aussi de nombreux effets indésirables possibles. La prise de corticoïdes ne doit jamais être interrompue de façon brutale et elle nécessite toujours un suivi médical rigoureux.

### Traiter vite et fort, une option qui pourrait être gagnante

Des résultats parus ces derniers mois plaident en faveur d'un traitement précoce et actif rapidement.

▪ Une équipe japonaise a ainsi montré, chez 700 personnes atteintes de myasthénie généralisée, que les immunoglobulines par voie intraveineuse, les échanges plasmatiques ou de fortes doses de corticoïdes en perfusion entraînaient plus vite et plus souvent que les autres médicaments une rémission complète ou une amélioration telle, qu'une dose quotidienne de corticoïdes par voie orale inférieure à 5 mg suffit ensuite.

▪ Dans la myasthénie oculaire cette fois, des perfusions de fortes doses de corticoïdes, dans les trois mois qui suivent le début du traitement de la maladie, ont des bénéfices comparables (manifestations minimales, dose quotidienne après perfusion inférieure à 5 mg) selon une analyse menée par la même équipe chez 204 personnes.

[Uzawa A et al. Neurotherapeutics. 2023 Jan.](#)

[Uzawa A et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023 Jan.](#)





- Une troisième étude, coréenne, a montré qu'une ablation du thymus (thymectomie) moins de deux ans après le début de la myasthénie entraîne davantage de rémission de la maladie (67,7%) que si elle est réalisée après ce délai (50%) ou pas du tout (25,2%). Ce résultat se base sur l'analyse des données de près de 300 personnes atteintes de myasthénie, généralisée ou oculaire (7% des cas de thymectomie) avec anti-RACH, sans thymome, suivies pendant jusqu'à 9 ans.

[Chung HY et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023 Apr.](#)



## Poursuivre les recherches, une nécessité

Des progrès restent encore à réaliser pour améliorer la compréhension des mécanismes de la myasthénie auto-immune mais aussi les traitements, comme en témoignent plusieurs publications récentes.

### Des besoins médicaux non couverts

#### Le poids persistant de la myasthénie dans la vraie vie

Même traitée, la maladie continue d'avoir un impact important sur le quotidien, selon les résultats préliminaires de l'étude MyRealWorldMG, à la conception de laquelle l'AFM-Téléthon a participé. Pour les 834 premiers inscrits à cette étude en « vie réelle », la myasthénie a en effet souvent des conséquences importantes, en dépit du traitement (pyridostigmine, corticoïdes, azathioprine...) et quelle que soit la forme de la maladie (oculaire, généralisée).

- En pratique, faire ses courses ou travailler s'avère problématique pour un tiers des participants. Au-delà, se lever d'une chaise, se brosser les dents ou se peigner les cheveux est difficile en raison de la fatigue musculaire pour près de la moitié des répondants. Ils sont également près d'un tiers à souffrir d'une anxiété importante, et un cinquième d'une dépression modérée à sévère. Un sur huit signale des problèmes respiratoires, et près de trois sur 10 une vision double et/ou une chute des paupières. Enfin, un inconfort ou des douleurs importantes sont présents chez 12% à 53% des participants, selon la sévérité de la myasthénie

Dewilde S et al. BMJ Open. 2023 Jan.



#### Attention les yeux

Dans une étude menée en Chine auprès de 185 personnes âgées de 14 à 77 ans atteintes de myasthénie, les symptômes qui touchent les yeux sont les plus souvent cités dans la forme oculaire comme dans la forme généralisée de la maladie, et ils affectent davantage la qualité de vie ressentie que la faiblesse des muscles des bras ou des jambes.

Wu X et al. Front Neurol. 2023 Jan.

#### Le caractère imprévisible, un problème majeur

Aux États-Unis, l'analyse d'entretiens avec 28 personnes atteintes de myasthénie généralisée montre qu'ils déclarent, en moyenne, 16 symptômes de la maladie chacun, les plus gênants étant la vision floue ou double, les difficultés à respirer ou à avaler et la fatigue. Leur caractère fluctuant et imprévisible a des conséquences importantes sur le bien-être et oblige à davantage anticiper et planifier. La stabilité des symptômes fait d'ailleurs partie des objectifs importants du traitement de la myasthénie pour les participants à cette étude, avec la réduction de la fatigue et de la faiblesse musculaire.

Jackson K et al. Neurol Ther. 2023 Feb

#### Des comorbidités

En Angleterre, parmi 1 149 adultes atteints d'une forme généralisée de myasthénie suivis entre 1997 et 2016, près de 6% avaient une forme dite « réfractaire » de la maladie, dont les symptômes résistent aux traitements classiques correctement menés. Ils ont connu davantage d'exacerbations (8,71 versus 3 en 10 ans) et d'hospitalisations en lien avec la myasthénie (5 versus 1,79 en 10 ans) que les personnes atteintes d'une forme non réfractaire de la maladie. Au-delà, avoir une forme réfractaire est associé à

*Complémentaires des essais cliniques, les études observationnelles dites « en vie réelle » sont menées sans modifier la prise en charge des personnes malades. Elles s'appuient sur des données qui peuvent provenir de différentes sources : les dossiers médicaux, les remboursements de soins, des objets connectés, des questionnaires patients... Ces études reflètent davantage la « vraie vie » des malades. Autre atout, elles peuvent inclure un*

*Les médicaments habituels ne permettent pas toujours d'améliorer les manifestations de la myasthénie auto-immune. Leur efficacité peut également s'avérer insuffisante. Les médecins parlent alors de forme « réfractaire ».*



un risque plus important d'avoir une hypertension artérielle, un diabète ou une insuffisance cardiaque. Néanmoins, la mortalité s'est avérée dans cette étude comparable entre forme réfractaire, forme non réfractaire et population indemne de myasthénie.

*Harris L et al. BMC Neurol. 2022 May.*

### Deux moyens complémentaires de faire progresser le traitement

La recherche thérapeutique pour la myasthénie auto-immune emprunte deux grandes voies de progrès.

	<p><b>Améliorer les « classiques »</b> (médicaments, chirurgie...), avec l'objectif d'augmenter le rapport bénéfice (efficacité) / risques d'effets secondaires et de préciser le périmètre de chacun : quand, pour quelle forme de la maladie.</p>
<p><b>Développer des traitements innovants</b> (cellules CAR-T, biothérapies...) qui agissent de façon plus sélective sur le système immunitaire et donc potentiellement plus efficaces, mieux tolérés, et d'action plus rapide que les immunosuppresseurs classiques.</p>	

*Menon D et al. Drugs. 2022 Jun.*

### Les essais médicamenteux en France

Médicament	Approche	Phase	Recrutement
<b>Rozanolixizumab</b> 165 participants dans le monde	Anti-FcRn	III	Terminé
<b>Inebilizumab (essai MINT)</b> 270 participants dans le monde	Anti-CD19	III	En cours
<b>Nipocalimab</b> 190 participants dans le monde	Anti-FcRn	III	En cours
<b>Zilucoplan (essai RAISE-XT)</b> 200 participants dans le monde	Anti-C5	III	Terminé
<b>Pozelimab +/- Cemdisiran (essai NIMBLE)</b> 235 participants dans le monde	Anti-C5	III	En cours
<b>Satralizumab</b> 240 participants dans le monde	Anti-IL-6	III	En cours
<b>Efgartigimod</b> chez l'enfant 12 participants dans le monde	Anti-FcRn	II/III	En cours
<b>Efgartigimod</b> deux rythmes (essai ADAPT NXT) 72 participants dans le monde	Anti-FcRn	III	En cours
<b>Gefurulumab</b> 200 participants dans le monde	Anti-C5	III	En cours



## Quatre faits marquants de l'année écoulée

### 1. Une recherche toujours très intense

Cette année encore les connaissances sur la myasthénie et la recherche de nouveaux traitements ont continué de progresser. Le nombre toujours très important de publications scientifiques et d'essais cliniques en témoignent.

**+ de 800 publications médico-scientifiques**  
entre mai 2022 et mai 2023

(Source PubMed)

**Près de 70 essais cliniques** en cours ou en

préparation dans le monde, dont **9 en France**, au 1<sup>er</sup> juin 2023

(Source ClinicalTrials.gov)

*Le dispositif d'accès précoce permet de bénéficier d'un médicament innovant dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées dans une indication donnée, qui doit être une maladie grave, rare ou invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié disponible. Le mot « précoce » indique que le médicament n'a pas encore obtenu d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou n'est pas encore remboursé dans cette indication. Le laboratoire s'engage dès lors à demander AMM ou remboursement aux autorités de santé.*

**WEB** <https://www.has-sante.fr/>

Les **Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS)** sont des recommandations destinées aux professionnels de santé. « L'objectif d'un PNDS est d'expliquer aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare donnée. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire » (Haute Autorité de Santé, HAS).

L'ensemble des PNDS publiés sont consultables sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS).

**WEB** <https://www.has-sante.fr/>

### 2. Trois biothérapies désormais disponibles en France

Après le ravulizumab (Ultomiris®) en mai 2022, deux autres traitements de nouvelle génération ont obtenu de la Haute autorité de santé (HAS) une **autorisation d'accès précoce** dans la myasthénie : l'efgartigimod (Vyvgart®) en juillet 2022 et le zilucoplan en mars 2023. Pour prendre ces décisions, la HAS s'est appuyée sur les résultats positifs de différents essais cliniques montrant l'efficacité et la sécurité d'utilisation des trois médicaments dans la myasthénie.



#### Qui fait quoi ?

Le ravulizumab est dirigé contre la fraction 5 du complément (anti-C5) et s'administre en perfusion toutes les 8 semaines.

L'efgartigimod est un anticorps anti récepteurs Fc néonataux (anti-FcRn) administré en perfusion toutes les semaines pendant 4 semaines, puis à une fréquence dépendante de l'évolution des symptômes de la myasthénie.

Le zilucoplan est un anti-C5 auto-administré par voie sous-cutanée, une fois par jour.

▪ Fait notable, il ne s'agit pas de produits « repositionnés », c'est-à-dire déjà indiqués dans une autre maladie auto-immune. Leur autorisation d'accès précoce concerne pour l'heure la seule myasthénie, dans sa forme généralisée avec anti-RACH chez l'adulte non-répondeur, intolérant ou présentant des contre-indications aux autres traitements disponibles. Le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de la myasthénie devrait être prochainement actualisé en conséquence, et un registre national dédié à la maladie mis en place.

HAS. Site [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr). Mai 2022. Vanoli F et al. Expert Opin Biol Ther. 2023 Mar.

HAS. Site [has-sante.fr](http://www.has-sante.fr). Décembre 2022. HAS. Site [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr). Mars 2023.

### 3. Une première en Europe

Des associations de huit pays, dont l'AFM-Téléthon pour la France, sont réunies au sein de la coalition *All United for MG* et organisent la 1<sup>ère</sup> **journée européenne de la myasthénie auto-immune** (ou *European Myasthenia Gravis Day*) le 2 juin 2023, soit au début du mois de sensibilisation à la myasthénie (*MG awareness month*) observé dans le monde entier.



L'objectif est de sensibiliser le grand public, les professionnels de la santé et les institutions à la maladie et à ses conséquences au travers de témoignages de patients et de soignants, à voir notamment sur le [compte instagram](#) et la [chaîne YouTube](#) de la coalition (en anglais). La maladie toucherait entre 56 000 et 100 000 personnes en Europe, et sa prise en charge demeure inégale selon les pays.

[AllUnitedForMG. Presse release 2023 February.](#)

#### 4. Les leçons de la pandémie de Covid-19

Les personnes atteintes de myasthénie ont été 10 fois plus nombreuses à contracter la Covid-19 en 2021 (6%) qu'en 2020 (0,6%), selon une enquête menée auprès d'un millier de personnes, inscrites au registre de la *Myasthenia gravis foundation of America*.

▪ D'autres études ont confirmé l'augmentation du risque de développer la Covid-19 et d'en faire une forme grave lorsque la myasthénie était mal équilibrée auparavant et, a contrario, la bonne tolérance à court terme des vaccins anti-Covid-19 à ARNm messenger en cas de myasthénie stable.

[De León AM et al. Muscle Nerve. 2023 Jan.](#) [Aktöz G et al. Neurol Res. 2023 Jan.](#)

[Karimi N et al. Clin Neurol Neurosurg. 2022 Nov.](#) [Tugasworo D et al. Egypt J Neurol](#)

[Psychiatr Neurosurg. 2022 Jul.](#) [Gamez J et al. Muscle Nerve. 2022 Nov.](#)

Le saviez-vous ?

#### Un flashback instructif

La filière des maladies rares neuromusculaires Filmemus a mené, avec le concours de l'AFM-Téléthon, une enquête pour mesurer l'impact du premier confinement (du 17 mars au 11 mai 2020) auprès de 1 351 adultes atteints de maladie neuromusculaire, une myasthénie dans 9% des cas. Selon ses résultats :

- 56% des personnes qui faisaient appel à des services d'aides ou de soins à domicile (comme la kinésithérapie) ont dû interrompre ces interventions totalement ou partiellement ;
- 57% des répondants ont rapporté une dégradation consécutive de leur force musculaire et/ou de leur souplesse articulaire ;
- 18 % des participants se sont dit « très impactés » sur le plan psychique par le confinement (stress, manque de sommeil, sensation d'injustice...) ;
- 59 % ont bien reçu des informations sur l'épidémie et les enjeux liés à leur maladie de la part d'associations, dont l'AFM-Téléthon.

Source : [Merret et al. Cah. Myol. Juillet 2022.](#)

▪ Des résultats partiels de l'enquête en ligne française Vacnemus ont été révélés lors du congrès *Myology 2022*, organisé par l'AFM-Téléthon en septembre à Nice. Ils indiquent que, au terme d'un suivi de près de huit mois en moyenne, plus de la moitié (51,7%) des injections de vaccin reçues par près de 300 personnes atteintes de myasthénie n'ont entraîné aucun effet indésirable.

Dans les autres cas, les effets indésirables déclarés n'ont rien de spécifique à la myasthénie et sont « modérés » : douleurs au point d'injection, fatigue, maux de tête, courbatures... La vaccination n'entraîne aucune modification de la maladie dans près de huit cas sur 10. Seules 20 injections de vaccin (sur 578) ont été suivies d'une aggravation transitoire des manifestations de la myasthénie, avec nécessité dans deux cas seulement de perfuser des immunoglobulines.

[Barnay M. Vidéo YouTube. Myology 2022.](#)



## Des essais cliniques de traitements innovants

### Pour mieux comprendre la suite

Les **essais cliniques** consistent à évaluer un traitement potentiel (candidat-médicament, dispositif médical...) afin de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans une maladie.

Le saviez-vous ?

#### Des essais cliniques en 4 phases différentes

##### ▪ Phase I : Tolérance

Le candidat-médicament est testé pour la première fois sur un petit groupe de personnes pour évaluer sa tolérance et sa distribution dans l'organisme (pharmacocinétique).

##### ▪ Phase II : Dose optimale/Effet

Menée sur un groupe homogène de volontaires atteints de la maladie, la phase II étudie l'innocuité et l'efficacité du produit et va déterminer la dose optimale à utiliser.

##### ▪ Phase III : Efficacité thérapeutique

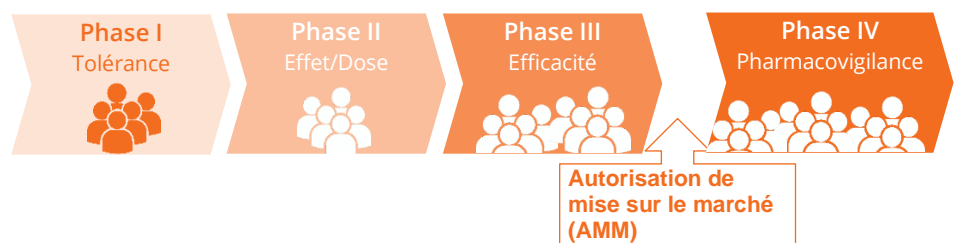
La phase III se déroule sur un plus grand nombre de participants atteints de la maladie afin de préciser son efficacité thérapeutique par rapport à un traitement existant, un placebo ou en comparant plusieurs dosages du candidat-médicament. Au terme de cet essai, le médicament peut obtenir une autorisation de mise sur le marché.

##### ▪ Phase IV : Pharmacovigilance

Conduite après la mise sur le marché, la phase IV a pour but d'affiner les connaissances sur le produit et d'identifier tout effet secondaire grave et/ou inattendu dû à son administration.

Le **placebo** est un produit dont la présentation est identique à celle d'un médicament, mais qui ne contient pas de principe actif.

Dans un essai clinique, un placebo est utilisé pour mesurer l'action réelle du médicament testé, en comparant les effets du médicament testé contenant le principe actif et ceux du placebo.



▪ Selon le Ministère des solidarités et de la santé, **15 années** sont nécessaires en moyenne entre l'identification d'un candidat-médicament et sa mise sur le marché, dont **10 à 12 ans** entre le début des études précliniques et la fin des essais cliniques de phase III. Il existe néanmoins une possibilité de procédures accélérées pour les traitements destinés à des maladies rares, comme l'accès précoce.

### Des essais de cellules CAR-T, une thérapie cellulaire et génique



Une **cellule CAR-T** est à l'origine un lymphocyte T, c'est-à-dire une variété de globules blancs capables de reconnaître et de détruire une cellule donnée : cancéreuse, infectée par un microbe...

- Ce lymphocyte T est le plus souvent prélevé chez la personne malade (autologue), puis modifié génétiquement en laboratoire pour le rendre capable de reconnaître un antigène présent à la surface de la cellule à éliminer.
- Ainsi modifié, le lymphocyte T devient une cellule CAR-T (CAR signifie *chimeric antigen receptor* ou récepteur chimérique d'antigène) laquelle est ensuite injectée à la personne malade.



Des cellules CAR-T sont déjà utilisées pour traiter certains cancers du sang, liés à la prolifération de lymphocytes. Cette méthode de traitement est désormais à l'étude dans différentes maladies auto-immunes, comme le lupus érythémateux réfractaire.

*Oh S et al. Immune Netw. 2022 Sep. Mackensen A et al. Nat Med. 2022 Oct.*


Le saviez-vous ?

#### L'AFM-Téléthon finance la recherche sur les cellules CAR-T

Plusieurs équipes de chercheurs travaillent en France, avec le soutien de l'AFM-Téléthon, sur l'utilisation des cellules CAR-T ou CAAR-T pour soigner différentes maladies neuromusculaires, et notamment :

- l'équipe du Pr Olivier Boyer (CHU Rouen), qui travaille sur le développement de cellules CAAR-T dans la myopathie nécrosante auto-immune ;
- l'équipe d'Inès Barthélemy (École Nationale Vétérinaire d'Alfort) s'apprête à lancer un projet de recherche sur des cellules CAR-T pour lutter contre la fibrose dans la dystrophie musculaire de Duchenne.

#### Contre les lymphocytes B en général

 Le laboratoire **Cartesian Therapeutics** a développé des cellules CAR-T (Descartes-08) autologues qui ciblent l'antigène de maturation des lymphocytes B ou BCMA. Il est exprimé à la surface des plasmocytes, les cellules qui produisent les anticorps et notamment les auto-anticorps. Les cellules Descartes-08 sont administrées en six perfusions successives. À la différence d'une greffe de cellules souches, aucun traitement immunosuppresseur préalable n'est nécessaire.

- *Cartesian Therapeutics* conduit un essai clinique en ouvert qui comporte trois parties : évaluation de doses croissantes de cellules Descartes-08, puis extension avec administration des 6 perfusions sur un rythme différent selon les participants, puis comparaison entre les Descartes 08 et un placebo, cette dernière partie ayant débuté en janvier 2023.

*Cartesian Therapeutics. Press release 2023 Jan.*

*Un essai en ouvert est un essai thérapeutique dans lequel les médecins et les participants ont connaissance du traitement à l'essai.*



#### Des résultats préliminaires

Lors de 14<sup>e</sup> Congrès de la *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) en mai 2022 aux États-Unis, l'investigateur principal de l'essai a annoncé des résultats préliminaires de la première partie.

- Trois participants atteints d'une myasthénie généralisée sévère ont reçu trois doses croissantes de cellules CAR-T à une semaine d'intervalle.
- Bien toléré, ce traitement a entraîné une réduction de l'activité de la maladie chez tous les participants, objectivée en particulier par une amélioration du score MG composite (MGC) de plus de 50% à trois mois du début de l'essai.

Source : *Granit V et al. MGFA Abstracts. Muscle & Nerve 2022 May.*

- Dans un communiqué de presse publié en mai 2022, *Cartesian Therapeutics* précise que deux participants enrôlés dans la 2<sup>e</sup> partie de l'essai et qui ont reçu les six perfusions à un rythme hebdomadaire ont aussi connu une importante amélioration : à 10 semaines du début de l'essai, leur score MGC était passé de 27 à 2 pour l'un, et de 23 à 3 pour l'autre.

*Cartesian Therapeutics Press Release 2022 May.*





Phase II  
Effet/Dose

Essai de phase II des cellules Descartes-08



Aux États-Unis



30 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



5,5 mois de suivi



Déc. 2019 – Déc. 2023

NCT04146051

Le traitement développé par la *biotech* **Nanjing IASO** utilise des cellules CAR-T également anti-BCMA. L'hôpital Tongji de Shanghai (Chine) évalue la sécurité et l'efficacité de ces cellules par un essai clinique en ouvert nommé CARTinNS dans différentes maladies auto-immunes, dont la myasthénie généralisée et réfractaire.

Phase I  
Tolérance

Essai CARTinNS de phase I



En Chine



18 participants (18 à 75 ans)



Recrutement en cours



2 ans de suivi



Sept. 2020 – Mai 2024

NCT04561557

Aux États-Unis, il revient à la Food and Drug Administration (FDA) d'autoriser, ou non, la commercialisation des nouveaux médicaments. Elle a mis en place en 1997 le « **fast track drug development program** ». Il a pour but de faciliter le développement et d'accélérer l'examen réglementaire des demandes de commercialisation de nouveaux médicaments pour des maladies graves qui ne disposent pas encore de traitement.

Contre les lymphocytes B anti-MuSK en particulier

La société **Cabaletta Bio** développe aux États-Unis des cellules CAAR-T (avec deux « A » pour Auto-Anticorps) ciblées sur les seuls lymphocytes B producteurs d'anti-MuSK. Les autorités de santé américaines leur ont attribué le statut « *fast track* » début 2022.

- L'essai clinique annoncé l'an passé a effectivement démarré en novembre 2022. Nommé MusCAARTes™, il comporte deux parties : une phase d'administration de doses croissantes pour sélectionner la plus adaptée, puis une phase où tous les participants recevront le traitement à cette dose. Le laboratoire prévoit de publier des résultats préliminaires au premier semestre 2024.

[Cabaletta Bio. Press release. 2023 March.](#)

- Les résultats définitifs des études précliniques sont parus en 2023. Ils montrent une réduction des anticorps-MuSK sans baisse concomitante des cellules B ou des taux globaux d'anticorps, reflétant une probable déplétion spécifique des cellules B exprimant les anticorps anti-MuSK

[Oh S et al. Nature Biotech. 2023 Jan.](#)



**Essai de phase I des MuSK-CAART en ouvert**

États-Unis

24 participants (18 ans et plus)

Recrutement en cours

3 ans de suivi

Nov. 2022 – Oct. 2028

NCT05451212

Phase I  
Tolérance

### Biothérapies : 7 familles, 17 candidats-médicaments

De nombreux essais cliniques en cours ou en préparation évaluent différents biomédicaments (ou biothérapies) conçus pour moduler l'activité du système immunitaire.

Ce sont tous des anticorps ou des fractions d'anticorps monoclonaux. Chacun cible un élément donné (récepteur, protéine...) impliqué dans l'auto-immunité. Ils sont très souvent développés pour plusieurs maladies auto-immunes, dont la myasthénie.

*Les **biothérapies** sont produites à partir d'une source biologique. Elles modulent l'activité du système immunitaire : on parle aussi de « biomédicaments immunomodulateurs ».*

Mode d'action	Candidat-médicament
Anti-récepteurs néonataux Fc (anti-FcRn)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efgartigimod (Vyvgart®)</li> <li>• Rozanolixizumab (UCB7665)</li> <li>• Nipocalimab (M281)</li> <li>• Batoclimab (HBM9161)</li> </ul>
Anti- complément	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zilucoplan (RA101495)</li> <li>• Cemdisiran (ALN-CC5)</li> <li>• Pozelimab (REGN3918)</li> <li>• Ravulizumab (Ultomiris®)</li> <li>• Éculizumab (Soliris®)</li> <li>• Vemircopan (ALXN2050)</li> <li>• Gefurulumab (ALXN1720)</li> </ul>
Anti-interleukines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tocilizumab (Roactemra®)</li> <li>• Satralizumab (Enspryng®)</li> </ul>
Inhibiteurs janus kinases	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tofacitinib (Xeljanz®)</li> </ul>
Anti-CD19	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inebilizumab (Uplizna®)</li> </ul>
Anti-BLyS et anti-APRIL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Télitacicept (RC18)</li> </ul>
Anti-CD20	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab (Mabthera®)</li> </ul>

La place respective des biothérapies en développement dans le traitement de la myasthénie reste à définir : quelles indications pour chacune d'entre elles ? À ce stade se pose également la question du meilleur moment pour débiter le traitement (dès le diagnostic, après avoir essayé des



médicaments plus classiques, en cas de poussée...), de la durée nécessaire, des modalités d'arrêt éventuel, du coût parfois et de la nécessité ou non d'associer un traitement de fond.

### Les anti-FcRn



#### Les récepteurs néonataux Fc

La majorité des anticorps produits par le système immunitaire sont des immunoglobulines de type G. Les récepteurs néonataux Fc (FcRn) se lient avec les IgG, empêchant leur dégradation. Ce faisant, ils contribuent à prolonger la durée de circulation des IgG dans le sang, et donc à prolonger l'immunité. Les auto-anticorps produits dans la myasthénie auto-immune sont aussi des IgG. Les FcRn contribuent donc à prolonger leur action auto-immunitaire.

**L'autorisation de mise sur le marché (AMM)** permet la commercialisation d'un nouveau médicament. Elle est délivrée en France par l'Agence nationale de sécurité des produits de Santé (ANSM) ou, à l'échelle de l'Europe, par la Commission européenne, après avis de l'Agence européenne du médicament. Pour l'obtenir, le laboratoire pharmaceutique doit fournir des données scientifiques issues des phases de développement, et notamment des essais cliniques. La décision est prise sur des critères de qualité, de sécurité et d'efficacité.

#### Phase III Tolérance

Le **placebo** est un produit dont la présentation est identique à celle d'un médicament, mais qui ne contient pas de principe actif. Dans un essai clinique, un placebo est utilisé pour mesurer l'action réelle du médicament testé, en comparant les effets du médicament testé contenant le principe actif et ceux du placebo.

Des médicaments en développement ciblent de façon spécifique les FcRn. Il s'agit d'anticorps ou de fragments d'anticorps dirigés contre ces récepteurs. En les bloquant, ils entraînent une réduction de toutes les IgG circulantes et notamment des auto-anticorps.

- Très ciblée, l'action des anti-FcRn se différencie de celle des immunosuppresseurs qui freinent l'activité de l'ensemble du système immunitaire.

#### Efgartigimod (ou ARGX-113)



L'efgartigimod (Vyvgart®) est un anti-FcRn développé par le laboratoire argenx. Il a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux États-Unis, au Japon et en Europe. La France lui a attribué une autorisation d'accès précoce en juillet 2022, en association au traitement « standard » dans la myasthénie généralisée avec auto-anticorps anti-RACH.

[Dos Santos JBR et al. Expert Rev Clin Immunol. 2022 Sep. HAS-Décision d'accès précoce. Décembre 2022.](#)

- Ces autorisations sont fondées sur les résultats de l'essai de phase III contre placebo nommé ADAPT (NCT03669588). Il a rassemblé 167 adultes de 16 pays dont la France, atteints d'une forme généralisée de myasthénie et ayant, dans leur grande majorité, des auto-anticorps anti-RACH (six participants avec anti-MuSK et 32 séronégatifs). Suivis pendant six mois, ils ont été répartis en deux groupes. L'un a reçu un premier cycle de quatre perfusions intraveineuses hebdomadaires d'efgartigimod, répété en fonction de l'évolution des symptômes. L'autre a reçu des perfusions de placebo.



#### Les résultats définitifs de l'essai ADAPT

L'efgartigimod entraîne une diminution des taux d'IgG dans le sang des participants avec auto-anticorps anti-RACH. La réduction maximale moyenne atteint - 61,3% pour les IgG, et -57,6% pour les anti-RACH une semaine après la 4<sup>e</sup> perfusion.

- Le candidat-médicament induit par ailleurs, plus souvent que le placebo, une amélioration significative et persistante (au moins quatre semaines) des scores mesurant l'impact de la myasthénie sur les activités de la vie quotidienne (MG-ADL) et quantitatif de la myasthénie (QMG).
- L'efgartigimod entraîne également une amélioration de la qualité de vie significative, rapide (dès la première semaine de traitement) et durable (jusqu'à 8 semaines après la première perfusion des cycles 1 et 2 de traitement). Ce bénéfice est corrélé à la baisse du taux d'IgG et à la réduction des manifestations de la maladie.



▪ Côté tolérance, 77% des participants traités par efgartigimod et 84% de ceux qui ont reçu le placebo ont rapporté des effets secondaires. Les plus fréquents étaient des maux de tête et des rhinopharyngites.

Sources : [Saccà F et al. J Neurol. 2023 Apr.](#) [Suzuki S et al. Expert Rev Clin Immunol. 2022 Dec](#)

▪ Les centres investigateurs de l'essai ADAPT ont conduit une extension en ouvert nommée ADAPT+ ([NCT03770403](#)) pendant trois ans. Ses résultats définitifs sont en attente de publication.

Des données partielles ont été publiées en décembre 2022. Elles concernent 17 participants de l'essai ADAPT ou ADAPT+, vaccinés contre la grippe, le pneumocoque ou la Covid-19 durant leur participation. Connu pour entraîner une baisse des auto-anticorps, l'efgartigimod a également entraîné une baisse des autres anticorps de type IgG, mais elle a été transitoire, le temps du traitement. Par ailleurs, les vaccinations ont bien entraîné, sous efgartigimod, la production d'anticorps (IgG) protecteurs spécifiques, contre la grippe, le pneumocoque ou la Covid-19.

[Guptill JT et al. Autoimmunity. 2022 Dec.](#)

▪ Le laboratoire argenx poursuit l'évaluation de l'efgartigimod dans plusieurs pays dont la France via un essai en ouvert chez des participants atteints de myasthénie généralisée avec anti-RACH, pour comparer deux rythmes d'administration.

*Un **essai en ouvert** est un essai thérapeutique dans lequel les médecins et les participants ont connaissance du traitement à l'essai.*

### Essai ADAPT NXT de phase III



72 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



Jusqu'à 2.5 ans de suivi



Déc. 2021 – Avril 2025

NCT04980495

Phase III  
Efficacité

▪ L'efgartigimod fait l'objet d'un autre essai chez des adultes qui ont déjà participé à des essais avec ce même médicament ([ADAPsc](#) dont les résultats sont en attente de publication et ADAPT+) pour évaluer l'administration par voie sous-cutanée.

### Essai ADAPTsc+ de phase III



À l'étranger



183 participants (18 ans et +)



Recrutement terminé



Jusqu'à 3,5 ans de suivi



Avril 2021 – Déc. 2024

NCT04818671

▪ Le laboratoire argenx promeut enfin un essai et son extension chez l'enfant et l'adolescent atteints de myasthénie généralisée avec auto-anticorps anti-RACH. Tous recevront de l'efgartigimod en intraveineux. La France compte deux centres investigateurs, à Marseille et Paris.



Phase II  
Effet/Dose

Phase III  
Efficacité

### Essai de phase II/III de l'efgartigimod



NCT04833894

### Essai de phase II/III à long terme



NCT05374590

La désignation de « **médicament orphelin** » s'applique à des candidats-médicaments (qui n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité) dans les maladies rares, dans le but de faciliter les différentes étapes de leur développement.

Phase III  
Efficacité

### Rozanolixizumab (ou UCB7665)



Développé par le laboratoire UCB Pharma, le rozanolixizumab est administré par voie sous-cutanée sur un rythme hebdomadaire. Il bénéficie en Europe du statut de médicament orphelin dans la myasthénie depuis 2020.

- UCB Pharma a conduit dans plusieurs pays dont la France un essai de phase III nommé *MycarinG study* (NCT03971422) et son extension en ouvert (NCT04124965) évaluant deux doses de rozanolixizumab (7 et 10 mg/kg) contre placebo chez 200 adultes atteints de myasthénie avec anti-RACH ou anti-MuSK.



#### Les résultats définitifs de l'essai *MycarinG study* et de son extension

Le rozanolixizumab a entraîné une amélioration significative aux deux posologies (7 et 10 mg/kg) du score MG-ADL à 43 jours du début du traitement, en comparaison du placebo, avec une différence moyenne de -2,59 points à la dose de 7mg/kg et de -2,62 points à la dose de 10mg/kg.


- Un pourcentage plus important de participants traités par rozanolixizumab a connu une amélioration de 2 points ou plus du score MG-ADL, de 3 points ou plus du score quantitatif QMG et du score MG composite (MGC).
- Des événements indésirables liés au traitement sont survenus chez 81% des participants traités à la dose de 7mg/kg, 83% de ceux traités à la dose de 10 mg/kg et 67% de ceux du groupe placebo, le plus souvent des maux de tête, des diarrhées ou de la fièvre.
- Fort de ces résultats, le laboratoire UCB Pharma a demandé une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux États-Unis et en Europe.

Sources : *Bril V et al. Lancet Neurol. 2023 May.* [UCB Pharma. Press release. 2023 Jan.](#)


UCB pharma évalue un traitement additionnel du rozanolixizumab (six semaines) chez les participants de *MycarinG study* et de son extension.




**Essai de phase III du rozanolixizumab**




**En France  
et à l'étranger**




**165 participants (18 ans et +)**



**Recrutement terminé**



**Jusqu'à 4 mois et demi de suivi**



**Fév. 2021 – Oct. 2023**

NCT04650854

Phase III  
Efficacité

- Un essai en préparation va évaluer dans la myasthénie généralisée le rozanolixizumab en ouvert, administré par les participants eux-mêmes à raison d'une injection par semaine pendant 18 semaines.

**Essai de phase III de l'auto-administration**



**À l'étranger**



**30 participants (18 ans et +)**



**Essai en préparation**



**4 mois de suivi**




**Avril 2023 – Avril 2024**


NCT05681715

Phase II  
Effet/Dose

**Nipocalimab (ou M281)**

 Développé par le laboratoire pharmaceutique Janssen, le nipocalimab a le statut de médicament orphelin en Europe pour une maladie auto-immune du sang.

- L'essai de phase II nommé VIVACITY-MG a évalué différents dosages du nipocalimab (5 mg/4 semaines, 30mg/4 semaines, 60 mg/2 semaines ou une dose de 60 mg) contre placebo chez 68 adultes atteints de myasthénie généralisée réfractaire, en Amérique et en Europe (mais pas en France).

 **Les résultats de l'essai VIVACITY-MG**

Publiés en 2021, les résultats définitifs montrent une réduction rapide et significative des IgG totales et des auto-anticorps anti-RACH, corrélée avec une amélioration rapide (dans les deux semaines) du score MG-ADL, aux quatre posologies.

- Un peu plus de la moitié (51,9%) des participants traités par nipocalimab bénéficie d'une amélioration durable du score MG-ADL contre 15,4% du groupe placebo.
- Aucun participant n'a dû interrompre l'essai en raison d'un effet indésirable. La fréquence des maux de tête et des infections s'est avérée comparable dans tous les groupes de participants.

*Source : Menon D et al. Drugs. 2021 Jun.*

- Janssen promeut un nouvel essai chez l'adulte du nipocalimab, à raison d'une perfusion toutes les deux semaines, dans la myasthénie généralisée. Il comporte une phase contre placebo de cinq mois et demi, puis une phase en ouvert de deux ans.



Phase III  
Efficacité

### Essai de phase III du nipocalimab



190 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



4 ans et 8 mois de suivi



Juil. 2021 – Avril 2026

NCT04951622

Le nipocalimab est également à l'essai, en ouvert, chez l'enfant et l'adolescent atteints d'une forme généralisée de myasthénie réfractaire avec anti-RACH ou anti-MuSK.

Phase II  
Effet/Dose

### Essai de phase II/III du nipocalimab



À l'étranger



12 participants  
(2 à 18 ans)



Recrutement en cours



3 ans de suivi



Juil. 2022 – Déc. 2025

NCT05265273

Phase III  
Efficacité

### Batoclimab (HBM9161)



Développé par Harbour BioMed, le batoclimab a fait l'objet d'un essai de phase II contre placebo (NCT04346888) suivi d'une période en ouvert. Ses résultats sont parus en avril 2022.

Phase II  
Effet/Dose

Le **placebo** est un produit dont la présentation est identique à celle d'un médicament, mais qui ne contient pas de principe actif.

Dans un essai clinique, un placebo est utilisé pour mesurer l'action réelle du médicament testé, en comparant les effets du médicament testé contenant le principe actif et ceux du placebo.



#### Des résultats encourageants pour le batoclimab

L'essai a inclus 30 participants atteints de myasthénie généralisée avec anti-RACH ou anti-MuSK qui ont reçu soit un placebo, soit l'un des deux dosages de batoclimab (340 et 680 mg) par voie sous-cutanée.

- Le candidat-médicament a entraîné plus souvent que le placebo une amélioration significative sur le plan clinique. Le score MG-ADL a évolué de façon plus favorable sous batoclimab, avec une baisse (synonyme d'amélioration) de  $2.2 \pm 0.9$  sous placebo, de  $4.7 \pm 0.6$  sous 340 mg de batoclimab et de  $-4.4 \pm 1.0$  sous 680 mg de batoclimab à 43 jours du début du traitement.
- L'anti-FcRn a entraîné une baisse du taux d'IgG dans le sang, jusqu'à -74% une semaine après la 6<sup>e</sup> injection à la dose de 680mg, sans augmentation concomitante de la fréquence des infections par rapport au placebo.

Source : [Yan C et al. Neurol Ther. 2022 Apr.](#)

- Ces résultats encourageants ont ouvert la voie à un essai de phase III (NCT05039190) mené en Chine chez 132 adultes atteints de myasthénie généralisée avec anti-RACH, anti-MuSK ou sans (séronégatifs), dont les résultats sont en attente de publication.
- Deux essais en cours évaluent le batoclimab, en ouvert ou contre placebo.





### Essai de phase III du batoclimab



En Chine



144 participants (18 à 99 ans)



Recrutement en cours



5,5 mois de suivi



Juin 2022– Déc. 2023

NCT05332210

Phase III  
Efficacité

### Essai de phase III du batoclimab contre placebo



En Amérique du Nord, Europe, Corée



210 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



1,5 an de suivi



Juin 2022– Avril 2025

NCT05403541

Phase III  
Efficacité

## Les anti-compléments

Le complément est un médiateur de la réponse immunitaire qui circule dans le sang. Il se compose de plusieurs protéines. Ses fractions 5 à 9 forment un complexe dit « d'attaque membranaire » (CAM ou C5b-9) qui se fixe à la surface des microbes cibles lors d'une infection.

Le saviez-vous ?

### C5, une cible rationnelle

Le complexe C5b-9 exerce son action en se fixant à la surface de la membrane des cellules, y créant un pore par lequel des ions et de l'eau pénètrent dans la cellule, aboutissant à sa destruction.

- Des études menées dans des modèles animaux et chez des personnes malades ont montré que ce complexe est impliqué dans différentes formes de myasthénie.

- Plusieurs candidats-médicaments, à différents stades de développement, sont des anticorps qui se lient de façon spécifique à la fraction 5 du complément (C5) avec l'objectif d'empêcher la formation du complexe d'attaque membranaire.

- Une équipe européenne a retrouvé une activation du complément chez les personnes atteintes de myasthénie avec anti-RACH+, mais pas avec anti MuSK+ ou séronégatives. Cette activation du complément persiste sous médicaments immunosuppresseurs.

*Stascheit F et al. Eur J Neurol. 2023 May.*

## Zilucoplan (ou RA101495)



Développé par UCB pharma, le zilucoplan est un anti-C5 qui s'auto-administre par voie sous-cutanée une fois par jour. Il a reçu une autorisation d'accès précoce en France en mars 2023, dans la myasthénie généralisée réfractaire avec anti-RACH.

*HAS. Décision d'accès précoce. Mars 2023.*

Cette décision des autorités de santé françaises se fonde notamment sur les résultats d'un essai de phase III nommé RAISE (NCT04115293), qui a évalué

Phase III  
Efficacité



le zilucoplan contre placebo dans la myasthénie généralisée modérée à sévère avec anti-RACH chez 174 adultes dans une dizaine de pays dont la France. Ses résultats définitifs sont parus en mai 2023.



### Les résultats de l'essai RAISE

Les participants traités par zilucoplan ont bénéficié d'une amélioration rapide (dès une semaine) et plus importante que dans le groupe placebo, du score MG-ADL, laquelle a atteint -4,39 versus -2,3 en moyenne à 12 semaines du début du traitement.

- D'autres scores d'évaluation (QMG, MGC, MG-QoL 15r) ont connu une amélioration comparable.
- Des effets indésirables sont survenus chez 77% des participants du groupe zilucoplan et 70% de ceux du groupe placebo, le plus souvent des bleus au site d'injection du traitement.

Source : [Howard JF Jr et al. Lancet Neurol. 2023 May.](#)

- Une extension en ouvert de l'essai RAISE est en cours.

Phase III  
Efficacité

### Essai RAISE-XT de phase III

En France et à l'étranger



200 participants (18 ans et +)



Recrutement terminé



3 ans de suivi



Déc. 2019 – Avril 2024

NCT04225871

- Un autre essai teste le passage d'un traitement par un autre anti-C5 administrable en perfusion intraveineuse (éculizumab ou ravulizumab) à un traitement par zilucoplan (voie sous-cutanée).

### Essai de phase III du zilucoplan



États-Unis



20 participants (18 à 85 ans)



Recrutement en cours



4 mois de suivi



Oct. 2022– Janv. 2024

NCT05514873

### Cemdisiran seul ou associé au pozelimab



Le cemdisiran (ALN-CC5) est un petit ARN-interférent (siRNA en anglais) dirigé contre la fraction 5 du complément. Les autorités de santé européennes lui ont accordé en 2021 le statut de médicament orphelin pour une maladie auto-immune du rein. Le pozelimab (REGN3918) est un anticorps monoclonal également dirigé contre C5, à l'essai dans une maladie du sang, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.



**Les siARN**

Un petit ARN interférent (siRNA) se lie de façon spécifique à un ARN messager, dont il est complémentaire. Ce faisant, il empêche l'expression des gènes correspondant en protéines. Dans cette étude, les siRNA utilisés ciblent les ARN messagers qui commandent la synthèse des récepteurs BAFF et BCMA.

- Cemdisiran et pozelimab sont développés par le laboratoire Regeneron, lequel déploie un essai international pour explorer l'efficacité et la sécurité de l'association pozelimab – cemdisiran, versus cemdisiran seul ou placebo, dans la myasthénie avec anti-RACH ou avec anti-LRP4.

**Essai NIMBLE de phase III**



En France et à l'étranger



235 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



3 ans de suivi



Déc. 2021 – Mai 2027

NCT05070858

Phase III  
Efficacité

**Ravulizumab (Ultomiris®)**

Les autorités de santé françaises ont attribué au ravulizumab (Ultomiris®) une autorisation d'accès précoce en mai 2022. Il s'administre en perfusion, mais une forme sous-cutanée est à l'essai. Ce candidat-médicament était développé, comme l'éculizumab, par Alexion, une société rachetée en 2021 par le laboratoire AstraZeneca.

**Les résultats de l'essai CHAMPION-MG**

De phase III, l'essai CHAMPION-MG a été mené dans une quinzaine de pays dont la France. Il a rassemblé 175 participants atteints de myasthénie généralisée avec anti-RACH. Passées les deux injections initiales, ils ont reçu une perfusion toutes les 8 semaines de ravulizumab ou de placebo pendant 6 mois.

- Publiés en avril 2022, les résultats de cet essai montrent que, comparé au placebo, le ravulizumab a entraîné une amélioration rapide des manifestations de la maladie (dès la première semaine) et durable. Il a amélioré de façon significative les scores MG-ADL (en moyenne -3,1 vs -1,4 pour le groupe placebo) et QMG (-2,8 vs -0,8) à la fin du 6<sup>e</sup> mois de traitement.
- Les investigateurs n'ont rapporté aucune différence notable dans les effets indésirables observés dans les groupes ravulizumab et placebo.

Source : [Vu T et al. NEJM Evid 2022 April.](#)

Dans un **essai en double aveugle**, ni les patients ni les médecins ne savent quelle alternative de traitement les patients prennent.

➤➤ [Essais cliniques et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon

- L'évaluation du Ravulizumab se poursuit chez l'enfant.

**Essai de phase III en ouvert**



États-Unis



12 participants (6 à 17 ans)



En préparation



4 mois de suivi



Juin 2023 – Juil. 2023

NCT05644561

Phase III  
Efficacité



**Éculizumab (Soliris®)**

L'écilizumab dispose d'une autorisation de mise sur le marché en Europe dans la myasthénie généralisée de l'adulte avec anti-RACH et résistante aux traitements habituels, mais il n'est pas officiellement disponible en France.

- Un essai en ouvert évalue l'écilizumab chez l'enfant et l'adolescent atteints de myasthénie réfractaire avec anti-RACH.

Phase III  
Efficacité

**Essai de phase III de l'écilizumab**



À l'étranger



11 participants  
(6 à 17 ans)



Recrutement terminé



4 ans de suivi



Déc. 2018 – Juil. 2025

NCT03759366

- Afin de mieux cerner les effets et la sécurité à long terme, un registre (C5ITs) de personnes atteintes de myasthénie et qui ont reçu de l'écilizumab, ou du ravulizumab, est en cours de constitution.

**Étude observationnelle**



Aux États-Unis



500 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



5 ans de suivi



Déc. 2019 – Nov. 2024

NCT04202341

**Vemircopan (ou ALXN2050)**

Développé initialement par Alexion, racheté depuis par AstraZeneca, l'ALXN2050 ou vemircopan inhibe un composé (le facteur D) qui intervient dans une voie d'activation du complément, avec la fraction C3.

- Un essai l'évalue contre placebo dans la myasthénie généralisée.

Phase II  
Effet/Dose

**Essai de phase II de l'ALXN2050**



Aux États-Unis  
et en Italie



70 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



2 ans de suivi



Déc. 2021 – Fév. 2025

NCT05218096



### Gefurulumab (ou ALXN1720)



Le gefurulumab ou ALXN1720 d'Alexion/AstraZeneca est un anticorps dirigé contre la fraction 5 du complément, injecté par voie sous-cutanée une fois par semaine. Un essai clinique de phase III, contre placebo, est en cours (notamment en France) dans la myasthénie généralisée avec RACH. Il sera suivi d'un essai en ouvert d'une durée de près de deux ans.

#### Essai de phase III contre placebo



En France et à l'étranger



200 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



6 mois de suivi



Nov.2022 – Mai 2027

NCT05556096

Phase III  
Efficacité

### Trois pistes anti-complément pour demain

#### ① Savoir chez qui les utiliser

Une équipe italienne étudie des **biomarqueurs** d'activation du complément dans la myasthénie avec anti-RACH. L'enjeu ? Disposer à terme d'indicateurs fiables permettant d'identifier, en amont, les patients qui tireront le plus de bénéfices d'un traitement dirigé contre le complément. [Iacomino N et al. Biomedicines. 2022 Jun.](#)

Des chercheurs japonais développent un **petit ARN interférent** (siARN) se liant à l'ARN messager qui commande la production de C5. Il est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques (graisses) pour mieux atteindre les cellules du foie, lesquelles fabriquent l'essentiel des fractions du complément. Les résultats des études précliniques (souris, primates non humains) de l'injection intraveineuse de ce si-ARN sont prometteurs. [Kuboi Y et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2023 Jan.](#)


#### ② Un siARN anti-C5

Une équipe internationale développe un anticorps nommé CP010 et dirigé **contre la fraction 6 du complément** (C6). Il empêche bien, in vitro, la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM). Son injection chez le rat produit le même effet. Elle empêche également la survenue de myasthénie expérimentale. [Gytz Olesen H et al. J Innate Immun. 2022 May.](#)

#### ③ Un anti-C6



## Des anti-interleukine 6

 **L'interleukine 6 (IL-6)** joue un rôle important pour les lymphocytes T *helper* 17 (Th17), les T folliculaires *helper* (Tfh) ainsi que dans l'activation des lymphocytes B et la production d'anticorps. Elle pourrait être impliquée dans la pathogenèse de la myasthénie.

- Le taux d'IL-6 dans le sang est plus élevé chez les personnes atteintes de myasthénie avec anti-RACH que chez des personnes indemnes de cette maladie. Ce taux est d'autant plus élevé que la myasthénie est active. Il décroît après la mise en route du traitement immunosuppresseur.

Source : [Uzawa A et al. J Neuroimmunol. 2021 Sep.](#)

### Tocilizumab (Roactemra®)



Le **tocilizumab** est un anticorps dirigé contre l'IL- 6 actuellement indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, une maladie inflammatoire des articulations.

- En Chine, l'hôpital *Tang-Du* promeut un essai en ouvert et son extension pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une perfusion mensuelle de tocilizumab dans la myasthénie avec anti-RACH.

Phase II  
Effet/Dose

#### Essai tMG de phase II du tocilizumab



En Chine



64 participants (18 à 80 ans)



Recrutement en cours



3 mois et demi de suivi



Juil. 2022 – Sept. 2024

NCT05067348

Phase II  
Effet/Dose

#### Essai tMG-E de phase II/III du tocilizumab



En Chine



64 participants (18 à 80 ans)



Recrutement en cours



3 mois et demi de suivi



Avril 2023 – Déc. 2024

NCT05716035

Phase III  
Efficacité

### Satralizumab (Enspryng®)



Le **satralizumab** du laboratoire Roche est un anticorps dirigé contre l'IL-6, commercialisé en Europe dans une maladie auto-immune du système nerveux, la neuromyéélite optique.

- Roche déploie un essai de phase III nommé LUMINESCE. Présenté en octobre 2022 au congrès de la *World Muscle Society* (WMS), il évalue l'efficacité, la sécurité d'emploi et le devenir dans l'organisme du satralizumab dans la myasthénie généralisée séropositive (anti-RACH, MuSK ou LRP4) symptomatique en dépit du traitement. Il compte 65 centres investigateurs dans le monde dont cinq en France (Bordeaux, Garches,



Marseille, Nantes et Nice) et sera suivi d'un essai en ouvert au cours desquels tous les participants recevront du satralizumab pendant deux ans. [Kaminski H et al. Neuromuscul. Disord. 2022 Nov.](#)

**Essai LUMINESCE de phase III**



**En France  
et à l'étranger**



**240 participants (12 ans et +)**



**Recrutement en cours**



**Jusqu'à 2 ans et demi de suivi**




**Oct. 2021 – Déc. 2025**

NCT04963270

Phase III  
Efficacité

### Un inhibiteur des janus kinases

 Développé par Pfizer, le **tofacitinib** (Xeljanz®) est un inhibiteur des janus kinases (JAK), des enzymes qui interviennent dans l'inflammation et la réaction immunitaire via la production de nombreuses interleukines (2, 4, 6, 7, 9, 15, 21) et d'interférons.

- Le tofacitinib modulerait ainsi la réponse immunitaire. Il est aujourd'hui prescrit dans des maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde et la rectocolite hémorragique, et à l'essai dans la dermatomyosite. Dans la myasthénie, plusieurs publications ont rapporté ces dernières années des cas d'amélioration par le tofacitinib.
- Le *Huashan Hospital* de Shanghai porte un essai pilote en ouvert destiné à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du tofacitinib à la dose de 10 mg par jour pendant 6 mois, dans la myasthénie réfractaire, sans anti-MuSK.

*Une **enzyme** est une protéine qui permet, facilite ou accélère spécifiquement telle ou telle réaction chimique dans notre organisme (digestion cellulaire, synthèse de protéines, réplication d'ADN...).*

**Essai de phase I du tofacitinib**



**En Chine**



**20 participants (18 à 60 ans)**



**Recrutement en cours**



**6 mois de suivi**



**Juin 2020 – Fév. 2023**


NCT04431895

Phase I  
Tolérance

**Le saviez-vous ?**

**L'AG490, un nouvel anti-JAK en développement dans la myasthénie**  
 Dans une étude préclinique menée en Chine, un inhibiteur sélectif des janus kinases 2 a démontré son efficacité dans un modèle expérimental de myasthénie, entraînant notamment une amélioration des symptômes et une réduction des dépôts de complément dans la jonction neuromusculaire.  
 Source : [Lu Y et al. Int Immunopharmacol. 2023 Feb.](#)

### Un anti-CD19

 L'**inebilizumab** (Uplizna®) a reçu en mai 2022 une autorisation d'accès précoce sur la marché français pour soigner une forme de neuromyéélite optique. Développé par le laboratoire *Viela bio*, propriété depuis mars





2021 d'*Horizon therapeutics*, ce médicament est un anticorps monoclonal dirigé contre une protéine localisée à la surface des lymphocytes B, la CD19.

- Le laboratoire *Viela bio* évalue l'inebilizumab contre placebo dans la myasthénie généralisée avec auto-anticorps anti-RACH ou anti-MuSK dans une vingtaine de pays dont la France. Cet essai nommé MINT serait suivi d'une extension en ouvert d'une durée d'un an et demi.

Phase III  
Efficacité

Un **essai en ouvert** est un essai thérapeutique dans lequel les médecins et les participants ont connaissance du traitement à l'essai.

La désignation de « **médicament orphelin** » s'applique à des candidats-médicaments (qui n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité) dans les maladies rares, dans le but de faciliter les différentes étapes de leur développement.

Le **lupus érythémateux** peut toucher plusieurs organes comme la peau, les articulations, les vaisseaux, les reins, les poumons. La peau est parfois la seule atteinte (lupus érythémateux cutané) avec l'apparition d'une éruption rouge (érythème) du visage en forme de demi-masque appelé un loup (lupus en latin). Lorsque plusieurs organes sont touchés, la maladie est appelée **lupus érythémateux « systémique »** ou « disséminé ».

### Essai MINT de phase III



En France  
et à l'étranger



270 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



1 an de suivi



Août 2020 – Déc. 2024

NCT04524273

### Un anti-BLyS et anti-APRIL



Le laboratoire RemeGen développe le **télitacépt**, ou RC18, dans plusieurs maladies auto-immunes dont la myasthénie. En 2021, la Chine a accordé à ce candidat-médicament une autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour le lupus érythémateux disséminé. En octobre 2022, les autorités de santé nord-américaines lui ont attribué le statut de médicament orphelin pour la myasthénie.



#### Le télitacépt ou RC18

Développé par le laboratoire *RemeGen*, le telitacépt se compose d'un anticorps (IgG) associé à une protéine nommée TACI, pour *transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactors*.

- TACI est naturellement présente à la surface des lymphocytes B où elle se lie à deux molécules, BLyS et APRIL, lesquelles favorisent le développement et la survie des lymphocytes B, cellules à l'origine des auto-anticorps.
- Le telitacépt se lie à BLyS et APRIL (par sa partie TACI), les empêchant de se lier aux protéines TACI des lymphocytes B et donc limitant le développement et la survie de ces derniers.

RemeGen a conduit un essai de phase II en ouvert ([NCT04302103](#)) dans la myasthénie généralisée avec anti-RACH chez 29 adultes, pour évaluer deux doses de télitacépt (160 et 240 mg) en injection sous-cutanée une fois par semaine.

- Le laboratoire en a annoncé fin 2022 des résultats préliminaires, par voie de communiqué de presse. À 5,5 mois du début du traitement, le score quantitatif QMG a baissé en moyenne de 7,7 points dans le groupe traité à la dose de 160 mg et de 9,6 points dans celui traité à la dose de 240 mg, soit une efficacité cliniquement significative. Les résultats définitifs sont en attente de publication.

[RemeGen Co Ltd. Press release. 2022 Nov.](#)

- RemeGen prépare un essai de phase III pour évaluer le télitacépt contre placebo dans la myasthénie généralisée avec anti-RACH ou anti-MuSK.



### Essai de phase III du télitacécept contre placebo



En chine



100 participants (18 à 80 ans)

En préparation



11 mois de suivi



Mai 2023 –Mai 2027

NCT04302103

Phase III  
Efficacité

### Un anti-CD20



Le **rituximab** (Mabthera®, Truxima®...) est un anticorps monoclonal qui se lie de façon spécifique à la protéine CD20, qui n'est présente qu'à la surface des lymphocytes B. Cette liaison entraîne la destruction de ces lymphocytes, avec l'objectif de réduire la production d'auto-anticorps.

Le saviez-vous ?

#### Un médicament déjà sur le marché

Le rituximab est utilisé depuis des années dans la polyarthrite rhumatoïde (une autre maladie auto-immune) et certains cancers du sang.

- Dans la myasthénie, il est de plus en plus utilisé sous forme de cures pour traiter les formes réfractaires de la maladie, comme le préconise le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) français publié en 2015.

- Le rituximab pourrait s'avérer bénéfique également sans attendre l'échec des autres médicaments, comme le suggèrent les résultats de l'essai suédois contre placebo nommé RINOMAX. Il a inclus des adultes atteints de myasthénie généralisée récente (un an maximum).

Trois mois et demi après une perfusion unique de 500 mg de rituximab, 71% des 25 participants qui en ont bénéficié avaient peu ou pas de manifestations de la maladie sous corticoïdes à faible dose, sans autre traitement nécessaire depuis l'injection. Seuls 29% des 22 participants qui avaient reçu le placebo remplissaient ce même critère. De même, 4% des participants du groupe rituximab, versus 36% de ceux du groupe placebo, ont eu besoin d'un traitement additionnel (immunoglobulines, autres biothérapies...) dans un délai de 5,5 mois après l'injection. Et les trois hospitalisations pour aggravation de la maladie se sont produites dans le seul groupe placebo.

[Piehl F. JAMA Neurol. 2022 Nov.](#) [Chuquilin M et al. JAMA Neurol. 2022 Nov.](#)

- Une neurologue sud-africaine a publié les résultats de suivi de 17 personnes atteintes d'une forme réfractaire de myasthénie avec anti-RACH, anti-MuSK ou double séronégative et qui ont reçu là encore une perfusion unique de rituximab à faible dose (500 à 600 mg en moyenne). Ce traitement additionnel a entraîné une amélioration chez 13 participants (dont 100% des anti-MuSK). Parmi eux, six sont devenus asymptomatiques (aucun symptôme de myasthénie). L'amélioration a permis d'arrêter les corticoïdes ou de réduire leur dose.

[Heckmann JM. J Neurol Sci. 2022 Nov.](#)

Les **Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS)** sont des recommandations destinées aux professionnels de santé. « L'objectif d'un PNDS est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare donnée. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire » (Haute Autorité de Santé, HAS).

L'ensemble des PNDS publiés sont consultables sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS).

**WEB** <https://www.has-sante.fr/>



- En Chine, l'hôpital de la *Sun Yat-Sen University* évalue la sécurité d'emploi et l'efficacité de faibles doses de rituximab (100-200 mg/semaine) dans la myasthénie réfractaire, oculaire ou généralisée.

Phase III  
Efficacité

**Essai de phase III du rituximab**



En Chine



50 participants  
(jusqu'à 80 ans)



Recrutement en cours



6 mois de suivi



Août 2020– Juil. 2022

NCT05332587

### Et pour demain, trois pistes d'innovation au stade préclinique

Avant d'être évalué dans l'espèce humaine, un candidat médicament doit faire l'objet d'études dites « précliniques » c'est-à-dire sur des cellules et des modèles animaux. Elles visent à valider son mécanisme d'action, mesurer son activité, étudier son devenir dans l'organisme et évaluer sa toxicité.

#### Bloquer l'interleukine 23



##### L'interleukine 23 (IL-23)

Médiateur de l'inflammation et de la réaction immunitaire, l'interleukine 23 (IL-23) favorise la multiplication, la différenciation et la survie des lymphocytes Th17, lesquels jouent un rôle majeur dans les anomalies liées à la myasthénie observées au niveau du thymus, mais aussi au niveau des muscles squelettiques.

Soutenue par l'AFM-Téléthon, une équipe de l'Institut de myologie a démontré dans deux modèles murins de myasthénie avec anti-RACH qu'un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-23 a des bénéfices sur le thymus (réduction de l'inflammation, contrôle de la formation de centres germinatifs ectopiques) et les muscles (stimulation de médiateurs de la réparation musculaire, meilleure transmission de l'influx nerveux à la jonction neuromusculaire...). Il réduit la production d'auto-anticorps anti-RACH dans le sang et améliore les signes de la maladie.

- Cette première démonstration ouvre la voie à de futurs essais cliniques avec un ou plusieurs anti-IL-23. Certains sont déjà disponibles en France, comme l'ustekinumab (Stelara®) et le guselkumab (Tremfya®), utilisés pour traiter d'autres maladies auto-immunes comme le psoriasis, la maladie de Crohn ou encore la rectocolite hémorragique.

*Villegas JA et al. J Neuroinflammation. 2023 Jan.*

#### Rétablir l'auto-tolérance

Dans la myasthénie, le système immunitaire se dérègle et produit des autoanticorps dirigés contre un constituant de la jonction neuromusculaire, le plus souvent les récepteurs de l'acétylcholine (RACH).

- Des chercheurs espagnols, aidés de la même équipe de l'Institut de myologie, sont parvenus à rendre des souris modèles de myasthénie tolérantes à leurs propres récepteurs à l'acétylcholine. Pour ce faire, ils se sont inspirés d'un phénomène naturel, l'efférocytose.



### Un processus de nettoyage de l'organisme

L'efférocytose permet l'élimination, par le système immunitaire, des cellules mortes.

- Ce mécanisme s'appuie sur la présence, à la surface des seules cellules mortes, d'une molécule lipidique, la phosphatidylsérine.
- Sa présence permet au système immunitaire de reconnaître les cellules mortes et de les éliminer, limitant le risque que l'organisme se sensibilise aux constituants de ces cellules.

▪ Sur le principe de l'efférocytose, l'équipe espagnole a développé de microscopiques billes de lipides (liposomes) riches en phosphatidylsérine dans lesquelles elle a encapsulé un fragment du récepteur de l'acétylcholine (RACH), le tout « reproduisant » une cellule morte à éliminer. Sept semaines après leur injection à des souris modèles de myasthénie avec anti-RACH, leur taux de ces anticorps avait diminué et leurs scores moteurs s'étaient améliorés.

▪ Ces travaux se poursuivent, pour tester différentes doses et modes d'injections. L'intérêt d'un tel traitement est notamment de ne pas modifier l'ensemble de la réponse immunitaire (contrairement aux médicaments immunosuppresseurs) et d'être spécifique d'un type d'auto-anticorps : anti-RACH dans ce cas, anti-MuSK si l'on encapsulait des protéines tyrosine-kinase spécifiques du muscle (MuSK) dans les liposomes...

*Almenara-Fuentes L et al. Nanomedicine. 2023 Feb.*

### Inhiber doublement les cellules productrices d'autoanticorps

Les récepteurs CD269 (ou BCMA) sont spécifiques de l'antigène de maturation des lymphocytes B et présents exclusivement à la surface des plasmocytes, les cellules immunitaires qui produisent les autoanticorps. Les récepteurs CD268 (ou BAFF-R) sont exprimés surtout par les précurseurs des plasmocytes, les lymphocytes B matures. Bloquer ces deux récepteurs permet d'agir sur la production d'auto-anticorps.

▪ Soutenu par l'AFM-Téléthon, une équipe de chercheurs de l'Université du Texas (États-Unis) a combiné des anticorps (Ac) dirigés contre les protéines BAFF-R et BCMA, à de petits ARN interférents (ou siRNA) actifs contre les mêmes cibles.

### Les siARN

Un petit ARN interférent (siRNA) se lie de façon spécifique à un ARN messager, dont il est complémentaire. Ce faisant, il empêche l'expression des gènes correspondant en protéines.

Dans cette étude, les siRNA utilisés ciblent les ARN messagers qui commandent la synthèse des récepteurs BAFF et BCMA.

L'injection de la combinaison Ac-siRNA à des souris modèle de myasthénie a bien entraîné une réduction substantielle des deux récepteurs et du taux d'autoanticorps anti-RACH, avec amélioration significative des signes de la myasthénie (mobilité, force d'agrippement...).

L'équipe poursuit ses travaux, pour optimiser les conjugués Ac-siARN. Leurs avancées pourraient s'appliquer à terme également à d'autres maladies auto-immunes.

*Ibtehaj N et al. J Autoimmun. 2023 Feb.*

Un **gène** est un "segment" d'ADN situé à un endroit bien précis (locus) sur un chromosome. Chaque gène contient des informations constituant le "plan de fabrication" d'une protéine.



## Quoi de neuf du côté des traitements « classiques » ?

Les traitements habituels de la myasthénie continuent d'être étudiés et, pour certains, de faire l'objet d'essais cliniques avec l'enjeu d'affiner leur utilisation (indications, voie d'administration...) et d'améliorer leur rapport efficacité/ tolérance.

### La pyridostigmine, efficace mais avec effets indésirables

Une **enzyme** est une protéine qui permet, facilite ou accélère spécifiquement telle ou telle réaction chimique dans notre organisme (digestion cellulaire, synthèse de protéines, répllication d'ADN...).



Premier traitement initié en cas de myasthénie, la pyridostigmine (Mestinon®) inhibe l'action de l'acétylcholinestérase, l'enzyme qui dégrade l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire. En empêchant la dégradation de l'acétylcholine, la pyridostigmine renforce sa fixation sur les récepteurs.

- Plus de 400 participants du registre néerlandais-belge des maladies de la jonction neuromusculaire ont évalué son efficacité en moyenne à 60 sur une échelle de zéro (aucun effet) à 100 (résolution complète des symptômes). La fatigue était pour eux le symptôme le moins sensible à l'action de la pyridostigmine.

- Ses utilisateurs actuels sont 91% à rapporter des effets indésirables. Parmi ceux qui ne prennent plus de pyridostigmine, un quart l'a arrêté avant tout en raison de ces mêmes effets indésirables, les plus souvent des diarrhées et des crampes abdominales ou musculaires.

*Remijn-Nelissen L et al. Neuromuscul Disord. 2022 Oct.*

- Un essai porté par le laboratoire *DAS Therapeutics* évalue, dans la myasthénie avec anti-RACH, le DAS-001, un médicament en développement. Il associe la pyridostigmine à l'ondansétron, un produit déjà commercialisé pour prévenir et traiter les nausées et les vomissements. L'objectif est de réduire les effets indésirables digestifs de la pyridostigmine.

Phase II  
Effet/Dose

### Essai de phase II du DAS-001



Aux États-Unis



24 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



6 semaines de suivi



Avril 2021– Avril 2023

NCT04226170

## Les immunoglobulines sous la peau



### Les immunoglobulines en bref

Dans la myasthénie, les immunoglobulines (Ig) polyvalentes se montrent capables de moduler l'activité du système immunitaire. Elles s'administrent par voie intraveineuse (IgIV) ou sous-cutanée (IgSC). Les médecins les utilisent aujourd'hui pour traiter les poussées sévères de la maladie. Prescrites dans un nombre croissant de maladies, les Ig sont soumises à des tensions d'approvisionnement récurrentes.



Ces derniers mois, les résultats d'une étude menée en France au CHU de Bordeaux et d'un essai clinique nord-américain ont confirmé l'efficacité et la bonne tolérance des IgSC.

*Barnay M et al. J Neurol. 2022 Dec. Pasnoor M et al. Eur J Neurol. 2023 May*




## Un médicament repositionné

Le « repositionnement » consiste à utiliser un médicament pour une autre pathologie que celle dans laquelle il est indiqué.



Commercialisé sous le nom de **Firdapse®** par *Catalyst Pharmaceuticals*, le **phosphate d'amifampridine** (ou 3,4-diaminopyridine phosphate ou encore 3,4-DAP) facilite la libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique, en prolongeant la dépolarisation de la membrane de la terminaison nerveuse présynaptique.

 Le **Firdapse®** est indiqué comme traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton chez l'adulte et de certaines formes de syndromes myasthéniques congénitaux, d'autres maladies neuromusculaires où existe un dysfonctionnement de la jonction neuromusculaire.

- Les résultats d'un essai clinique italien (15 participants) montrent son intérêt dans la myasthénie avec anti-RACH. La prise d'un seul comprimé de Firdapse® 10 mg a entraîné, dans l'heure qui a suivi, une diminution significative des manifestations de la maladie (objectivée par l'évolution du score quantitatif QMG et des capacités respiratoires) et une amélioration de l'activité électrique musculaire (électromyogramme) chez les participants les plus sévèrement atteints par la maladie auto-immune.
- Les seuls effets indésirables notables ont été des troubles transitoires de la sensibilité (picotements, fourmillements...) au niveau de la bouche, des doigts et des orteils, déjà décrits avec ce médicament.
- Ces résultats renforcent l'idée que le Firdapse® pourrait représenter une solution complémentaire dans certains cas de myasthénie, par exemple lorsque le traitement classique ne suffit pas à contrôler suffisamment les manifestations de la maladie ou en cas de mauvaise tolérance des anticholinestérasiques.  
[Ceccanti M et al. Front Pharmacol. 2022 Aug.](#)
- *Catalyst Pharmaceuticals* porte un essai qui évalue à long terme le phosphate d'amifampridine dans la myasthénie avec anti-MuSK ou anti-RACH.

Les **syndromes myasthéniques congénitaux (SMC)** sont dus à des anomalies de gènes codant des éléments de la jonction neuromusculaire (acétylcholinestérase, récepteurs de l'acétylcholine). Contrairement à la myasthénie auto-immune, les SMC sont des maladies génétiques.

La **jonction neuromusculaire** est la zone de communication entre le nerf par qui le signal de contraction (influx nerveux) arrive et le muscle qui se contracte sous l'impulsion de l'influx nerveux.

**Essai MSK-003 de phase III**



Aux États-Unis



70 participants (18 ans et +)



Recrutement terminé



21 mois de suivi



Juil. 2018 – Avril 2023

NCT03579966

Phase III  
Efficacité

## D'une technique à l'autre de thymectomie

L'intervention chirurgicale qui consiste à retirer le thymus (thymectomie) est utilisée depuis des décennies dans le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée avec thymome. Un essai international de phase III nommé MGTX a montré que la thymectomie est également utile en l'absence de thymome, dans la myasthénie avec anti-RACH.





- Différentes méthodes existent pour réaliser une thymectomie, transternales ou mini-invasives (thoracoscopie vidéo-assistée ou VATS, chirurgie assistée par robot). Elles continuent d'être évaluées et comparées par différents essais cliniques en Europe ([NCT04158661](#)) et en Asie ([NCT03613272](#), [NCT02317224](#), [NCT05262582](#)).
- Des médecins néerlandais ont analysé les dossiers de 230 personnes atteintes de myasthénie avec anti-RAC<sub>h</sub> et qui ont bénéficié d'une thymectomie assistée par le robot DaVinci® entre 2004 et 2018. Un tiers avaient un thymome. La grande majorité (82,4%) des opérés a connu une amélioration grâce à la thymectomie. Près de la moitié (47,8%) était en rémission deux ans après l'intervention. Ces améliorations sont comparables chez les personnes avec thymome et sans.

*Marcuse F et al. Neuromuscul Disord. 2023 Mar.*

## L'éducation thérapeutique



### ETP, comme Éducation Thérapeutique du Patient

L'éducation thérapeutique du patient (ou ETP) permet d'acquérir ou de maintenir des compétences utiles pour gérer au mieux son quotidien avec une maladie chronique.

- Il s'agit de mieux comprendre sa maladie (ou celle de son proche) et ses traitements, pour mieux vivre avec et mieux la gérer, donc en améliorer la prise en charge et l'évolution.
- L'ETP est souvent proposée par une équipe de professionnels de santé, sous forme d'un programme complet qui associe des activités individuelles et collectives.

Les CHU de Grenoble, Toulouse et Marseille proposent des programmes d'ETP spécifiques à la myasthénie. Le CHU de Strasbourg a également développé un tel programme. Une étude évaluera ses effets.

### Efficacité d'un programme d'éducation thérapeutique



En France



100 participants (18 ans et +)



Essai en préparation



6 mois de suivi



Janv. 2021 – Mai 2025

NCT04714658





## Des études observationnelles sur le microbiote

L'origine exacte du dérèglement du système immunitaire dans la myasthénie auto-immune reste mal connue. Les chercheurs s'attachent à trouver des facteurs génétiques et/ou environnementaux qui prédisposent à développer cette maladie. Le microbiote intestinal (ou flore intestinale) pourrait faire partie de ces facteurs. Son déséquilibre (dysbiose) pourrait participer aux mécanismes pathologiques de la myasthénie.

**Des milliards de bactéries utiles**  
 La flore intestinale se compose de 100 000 milliards de micro-organismes (en majorité des bactéries) qui participent à de nombreuses fonctions essentielles : digestion des aliments, synthèse de vitamines, éducation des défenses de l'organisme... On étudie le microbiote intestinal en appliquant les techniques d'analyse des gènes humains (séquençage) au génome des micro-organismes présents dans l'appareil digestif.

Différentes études observationnelles ont retrouvé ces dernières années des différences significatives de composition (moins de diversité) du microbiote intestinal chez les personnes atteintes de myasthénie. Ces derniers mois, de nouvelles publications sont venues conforter ces constats et rappeler que ces anomalies :

- sont partagées par d'autres maladies auto-immunes ;
- pourraient servir de biomarqueur pour suivre l'évolution de la maladie ;
- ouvriraient des perspectives de traitement comme la transplantation de microbiote intestinal, les probiotiques, les prébiotiques ou certaines plantes de la médecine traditionnelle chinoise, qui restent à valider dans la myasthénie.

*Kang Y et al. Clin Immunol. 2022 Dec. Wu N et al. Front Neurol. 2023 Feb. Kapoor B et al. Autoimmun Rev. 2023 May. Schirò G et al. Neurol Int. 2023 Mar. Zhao M et al. Front Microbiol. 2023 Jan.*

**Le saviez-vous ?**

**Dans la bouche aussi !**  
 Un article paru en juillet 2022 fait état d'anomalies du microbiote de la bouche. Celui de personnes atteintes de myasthénie avec anti-RACH présente des différences significatives de composition et de fonctionnement avec celui de personnes indemnes de la maladie.  
 Source : *Huang C et al. Front Neurol. 2022 Jul.*

- Le laboratoire *ProgenaBiome* conduit une étude sur le microbiote intestinal dans la myasthénie.

**Corrélations microbiote intestinal et myasthénie (étude pilote)**



**Aux États-Unis**




**100 participants (enfants et adultes)**



**Recrutement en cours**



**3 ans de suivi**



**Mars 2020 – Juil. 2023**

NCT04224506

*Le **microbiote intestinal** est constitué de micro-organismes (bactéries, virus, champignons...). Son déséquilibre (ou dysbiose) peut favoriser le développement de pathologies comme l'obésité, les maladies cardiovasculaires...*

*Un **marqueur biologique**, aussi appelé **biomarqueur**, est une caractéristique mesurable qui indique un processus biologique normal ou pathologique. L'identification de nouveaux marqueurs biologiques d'une maladie est très importante pour surveiller son évolution et l'efficacité de nouveaux traitements. Ces marqueurs sont physiologiques (modification de la pression sanguine, du rythme cardiaque...) ou moléculaires (modification de l'expression d'une protéine...).*



Ce que les médecins appellent l'**histoire naturelle** d'une maladie est la description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de traitement.

## Des bases de données et des registres

Les **bases de données** et les **registres** capitalisent des données dont l'analyse aide à préciser l'histoire naturelle d'une maladie, à suivre sa fréquence et facilite le recrutement de participants dans les essais cliniques.



### Deux fois plus fréquente... ou deux fois mieux diagnostiquée ?

Selon l'analyse des demandes de remboursement issues d'une base de données allemande rassemblant plus de 6 millions d'assurés sociaux, le nombre de personnes atteintes de myasthénie auto-immune aurait doublé outre-Rhin entre 2011 et 2020, passant de 15,7 à 28,2 pour 100 000 personnes.

▪ Les résultats d'une étude menée auprès dans les services hospitaliers japonais sont similaires : la myasthénie atteignait 23,1 personnes pour 100 000 habitants en 2017 contre moitié moins dix ans plus tôt. Par ailleurs, l'âge de début de la maladie semble reculer (59 ans en moyenne) et la répartition homme – femme s'équilibrer.

Sources : [Wartmann H et al. Neuroepidemiology. 2023 Feb.](#) [Yoshikawa H et al. PLoS One. 2022 Sep.](#)

## En France, pour la recherche

La base de données créée par Sonia Berrih-Aknin (Institut de Myologie, Paris) avec le soutien de l'AFM-Téléthon n'a pas vocation à être exhaustive mais à nourrir des travaux de recherche qui font progresser les connaissances sur la myasthénie auto-immune.

▪ Elle intègre des informations (symptômes, résultats de prise de sang, analyse de biopsie musculaire, de thymus...) sur une cinquantaine de nouveaux patients par an atteints de myasthénie, avec ou sans thymome.

La **biopsie musculaire** est un examen médical qui consiste à prélever, sous anesthésie locale, un petit fragment de tissu musculaire. Les fragments de tissu musculaire prélevés sont observés au microscope. Les différentes méthodes utilisées pour préparer le tissu permettent de déceler des anomalies de la morphologie et/ou la structure des fibres musculaires et/ou de mettre en évidence le déficit d'une protéine spécifique.

>> [Diagnostic des maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

### Base de données française de la myasthénie auto-immune



En France



Créée en 1986



Recrutement en cours



2 083 patients

## À l'échelle de l'Europe

### Base de données européenne de la myasthénie auto-immune



À l'étranger



Créée en 2006



Recrutement en cours



5 000 patients



## Trois registres nord-américains

### Explore MG registry

Créé par l'Université de Yale (États-Unis), ce registre rassemble des données des personnes atteintes de myasthénie auto-immune suivies par l'hôpital de Yale - New Haven. Le registre devrait être clos au bout de 8 ans, soit en mars 2024. Les données recueillies sont utilisées à des fins de recherche.

**Registre *EXPLORE MG***



Aux États-Unis



Créée en 2016



Recrutement en cours




800 patients (objectif)

NCT03792659


### Myasthenia gravis patient registry (MGR)

Ce registre est géré par l'Université d'Alabama de Birmingham (États-Unis), sous la supervision de la *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA). Il rassemble, dans un objectif de recherche, de traitement et d'information des malades, des données sur des adultes atteints de myasthénie résidant aux États-Unis. L'inscription se fait sur un site dédié ([www.mgregistry.org/](http://www.mgregistry.org/)). Les données sont renseignées par les malades et par leur médecin.


**Myasthenia gravis patient registry (MGR)**




Aux États-Unis



Créée en 2013



Recrutement en cours



2 528 patients

### Duke myasthenia gravis clinic registry

La *Duke University* de Durham, aux États-Unis, développe depuis plusieurs décennies un registre dans la myasthénie auto-immune. L'un de ses intérêts est de pouvoir mener, à partir de ses données, des analyses sur l'évolution de la maladie et de sa prise en charge au cours du temps.

**Duke myasthenia gravis clinic registry**



Aux États-Unis



Créée en 1980



Recrutement en cours



1 423 patients inclus entre 1980 et 2010



Un **gène** est un "segment" d'ADN situé à un endroit bien précis (locus) sur un chromosome. Chaque gène contient des informations constituant le "plan de fabrication" d'une protéine.

## Des progrès dans la compréhension de la myasthénie

Comme d'autres maladies auto-immunes, la myasthénie résulterait, non pas de la mutation d'un gène, mais de la conjonction d'un terrain génétique prédisposant (versions particulières de plusieurs gènes) et de facteurs environnementaux, qui restent à identifier de façon formelle. Le tout provoquerait un dysfonctionnement du système immunitaire, à l'origine de la maladie.

### Des caractéristiques génétiques à risque

#### Trois nouveaux gènes sur la sellette

Une équipe internationale de chercheurs a comparé l'ensemble de l'information génétique (génome) de près de 1 900 personnes atteintes de myasthénie auto-immune avec auto-anticorps anti-RACH à celui de plus de 36 000 personnes indemnes de la maladie. Elle a également comparé les ARN issus de la transcription du génome (transcriptome).

- Résultat, certaines versions (ou allèles) des gènes *CHRNA1* et *CHRNA1*, codant chacun un type de sous-unité du récepteur de l'acétylcholine, augmenteraient la probabilité d'avoir un jour une myasthénie auto-immune. Ils n'avaient pas été identifiés comme tel jusqu'ici. De plus, le gène *ERBB2* serait sous-exprimé dans les muscles des personnes atteintes de myasthénie, or il code une protéine qui régule également l'expression des sous-unités du même récepteur.
- La même étude retrouve également des différences selon que la myasthénie a débuté tôt dans la vie ou plus tardivement : ces deux formes de la maladie auraient des bases génétiques distinctes. À l'inverse, les chercheurs ont trouvé des facteurs de risque génétiques communs entre la myasthénie et d'autres maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques ou encore le diabète de type 1.

[\*Chia R et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Nov.\*](#)

#### Une inactivation inégale du chromosome X au féminin

La prédominance des femmes parmi les patients atteints de myasthénie auto-immune s'explique par des facteurs hormonaux, mais pas seulement. L'inactivation inégale chez certaines femmes de l'un des deux chromosomes X contribuerait également à augmenter le risque de développer un jour une myasthénie, selon les résultats d'une étude italienne.

Le saviez-vous ?

#### L'inactivation du chromosome X, un processus naturel égalitaire

Les hommes ont deux chromosomes sexuels XY, et les femmes XX, l'un en provenance de leur père et l'autre de leur mère. En théorie, une femme possède donc deux fois plus de gènes portés par X qu'un homme et devraient donc produire deux fois plus de protéines codées par ces mêmes gènes.

▪ Un mécanisme spontané permet de rétablir l'égalité d'expression de ces gènes : l'inactivation de l'un des deux chromosome X, ou lyonisation. Elle survient au stade embryonnaire et permet de mettre sous silence les gènes du X inactivé. Il n'existe ainsi qu'un seul chromosome X fonctionnel chez l'homme comme chez la femme.

- Toutes les cellules n'inactivent pas le même chromosome X. En général, chaque X est actif dans la moitié des cellules de l'organisme et inactivé dans l'autre moitié. Cependant, chez certaines femmes, cette répartition est inégale : le même chromosome X est inactivé dans 75 à 90% des noyaux.



Cette répartition inégale peut conduire à un niveau d'expression supérieur de certains gènes, en lien avec l'immunité. Dans l'étude menée en Italie, des femmes atteintes de myasthénie avaient plus souvent que celles indemnes de la maladie une inactivation inégale du chromosome X, 47% versus 17%. [Nicoli V et al. Genes \(Basel\). 2022 Apr.](#)

### Un virus suspect

Certaines infections pourraient faire partie des facteurs environnementaux favorisant la survenue de la myasthénie, le microbe qui en est responsable entraînant une inflammation chronique du thymus. Une équipe de médecins chinois a émis l'hypothèse que le parvovirus B19 pourrait jouer un tel rôle.



#### Le parvovirus B19

Strictement humain, le parvovirus B19 ou érythroparvovirus B19 se transmet par les sécrétions des voies respiratoires, comme les rhumes ou la grippe, et par le sang. L'infection peut passer inaperçue (environ un quart des cas) ou entraîner, chez l'enfant, la « cinquième maladie » ou mégalérythème épidémique. Le plus souvent bénigne, mais très contagieuse, elle associe une éruption de plaques rouges sur la peau, un syndrome grippal et des douleurs articulaires.

L'étude menée en Chine a analysé le thymus de 708 personnes opérées d'un thymome, atteints dans un tiers des cas de myasthénie, à la recherche de traces d'une infection passée par le parvovirus B19 : présence d'ADN du virus ou de protéines de l'enveloppe (capside) qui entoure cet ADN.

- Un premier résultat confirme la découverte faite en 2020 par une équipe de l'Institut de myologie, soutenue par l'AFM-Téléthon : en cas de thymome, des centres germinatifs (site d'activation des lymphocyte B) sont plus souvent détectés dans le thymus des personnes atteintes de myasthénie (51%) que dans celui des personnes indemnes de cette maladie (25%).
- De plus, il n'existe des traces de B19 que dans les thymus comportant des centres germinatifs. Elles se localisent pour l'essentiel dans les cellules malades (thymome) et dans les centres germinatifs ectopiques, à la formation desquels le virus pourrait être un contributeur essentiel.
- En revanche, aucun thymus ne s'est révélé positif au virus d'Epstein Barr, qui a été récemment impliqué dans la survenue d'une autre maladie auto-immune, la sclérose en plaques.

[Gong L et al. Ann Surg Oncol. 2023 Mar.](#) [Lefevre CM et al. J Autoimmun. 2020 Jan.](#)  
[Bjornevik K et al. Science. 2022 Jan.](#)

### L'immunité innée aussi

Le saviez-vous ?

#### Deux barrières de défense, l'une innée et l'autre acquise

Le système immunitaire dispose de deux moyens de défendre le corps contre les infections.

- L'intrusion d'un germe active dans un premier temps l'immunité innée, qui s'appuie sur des cellules dites « phagocytaires » comme les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et les neutrophiles. Elles éliminent le microbe de façon immédiate, non spécifique et sans garder en mémoire cette première rencontre.



▪ L'immunité adaptative ou acquise mobilise d'autres cellules, comme les lymphocyte T et B. Elle est plus tardive, le temps de produire des anticorps, spécifique du microbe à combattre et plus durable puisque le système immunitaire garde en mémoire cette réaction, qui sera plus rapide et souvent plus intense lors de contacts ultérieurs avec le même microbe.

Dans la myasthénie, comme dans d'autres maladies auto-immunes, les chercheurs avaient déjà identifié une dérégulation des cellules de l'immunité adaptative.

▪ L'équipe de l'Institut de Myologie que dirige Rozen Le Panse vient de mettre en évidence des anomalies également des cellules de l'immunité innée, comme les monocytes. Pour y parvenir, elle a utilisé une technique (cytométrie de masse) capable d'identifier de façon beaucoup plus précise les cellules immunitaires, pour analyser le sang de 24 personnes atteintes de myasthénie avec anti-RACH sans thymome et de 16 personnes indemnes de la maladie.

[\*Verdier J et al. Front Immunol. 2023 Jan.\*](#)

### Un rôle central pour les macrophages du thymus

La myasthénie avec anti-RACH se caractérise par une augmentation de l'expression d'une variété d'interféron (IFN) de type I, l'interféron bêta (IFN- $\beta$ ) dans le thymus, mais pas dans le sang.



#### Les interférons

Produits par le système immunitaire, les interférons (IFN) participent à la défense de l'organisme contre les infections.

- On distingue les IFN de types I, II et III. Il existe des maladies génétiques de l'interféron de type I (ou interféronopathies) se traduisant par une sécrétion d'IFN chronique et inappropriée.
- Certaines maladies auto-immunes (lupus, dermatomyosite...) sont considérées comme des interféronopathies « acquises », non génétiques. Elles se caractérisent en effet par une sécrétion inappropriée d'IFN de type I (taux élevé dans le sang, parfois le muscle, la peau...), et par une augmentation du niveau d'expression de gènes stimulés par les interférons que l'on nomme « signature interféron ».

Une étude menée en France, et portée par l'Institut de myologie, a confirmé une signature interféron bêta (IFN- $\beta$ ) dans le thymus, un organe dans lequel il existe également une diminution significative des macrophages.

▪ Chez la souris, une diminution des macrophages du thymus s'accompagne d'une augmentation des cellules du thymus en nécrose et d'une expression d'IFN- $\beta$ . Chez l'homme, la diminution des macrophages du thymus pourrait réduire sa capacité à éliminer les thymocytes morts (lymphocytes T en cours d'éducation dans le thymus), lesquelles libèrent alors leur contenu, et notamment leurs acides nucléiques (ADN et ARN). Or ces acides nucléiques sont capables d'activer les mêmes voies d'inflammation que le ferait un virus et d'induire une signature IFN- $\beta$ .

▪ Ainsi, lorsqu'il existe un déficit local de macrophages, on peut imaginer qu'un stress (infection, anxiété majeure...) qui provoque la mort accrue de thymocytes puisse déclencher la production d'INF- $\beta$  et des modifications du thymus à l'origine de la maladie.

[\*Payet CA et al. Ann Neurol. 2023 Apr.\*](#)



## Des avancées pour le diagnostic et le suivi


### La myasthénie juvénile, une forme particulière de la maladie

Des chercheurs d'un hôpital de Canton (Chine) ont analysé des études sur la myasthénie juvénile (1 109 enfants et adolescents au total) et comparé leurs résultats à ceux d'études menées sur plus de 900 personnes diagnostiquées à l'âge adulte.

- Ils en concluent que la myasthénie juvénile débute plus souvent par des symptômes oculaires (60% versus 40%), beaucoup moins souvent par des signes bulbaires comme des difficultés à avaler ou à parler (7,5% vs 39,3%), évolue moins souvent vers une forme généralisée (22% vs 32%), s'accompagne rarement d'un thymome (2% vs 13%) et est à terme bien plus fréquemment en rémission complète et stable (24% vs 9%).

[Lin Y et al. Front Neurol. 2023 Mar.](#)

### Les formes réfractaires à l'étude

 Selon des critères internationaux, une **myasthénie est considérée comme « réfractaire »** aux médicaments lorsqu'elle ne s'est pas améliorée voire s'est aggravée après un traitement par corticoïdes et au moins deux autres immunosuppresseurs, utilisés à des doses adaptées pendant une durée suffisante. Il persiste des symptômes ou des effets secondaires limitants, selon le patient et le médecin. Cela concernerait autour de 10 à 20% des malades.

Source : [Sanders DB et al. Neurology. 2016 Jul.](#)

On parle de « **rémission complète stable** » lorsqu'il n'existe plus aucun symptôme ou signe de myasthénie depuis au moins un an, sans traitement anti-myasthénie pendant cette période. Aucun muscle ne présente de faiblesse à l'examen par le médecin, à l'exception éventuellement d'une faiblesse des muscles qui ferment les paupières.

### Des points communs

En Espagne, 15 centres experts espagnols ont analysé de façon rétrospective les dossiers de 990 de leurs patients. Parmi eux 8,5% ont une forme réfractaire.

- Il s'agit plus souvent des femmes, jeunes au moment du diagnostic, avec anticorps anti-MuSK, une forme généralisée, des symptômes bulbaires et des décompensations de la myasthénie. Au terme d'un suivi de 10 ans, en moyenne, près de 43% des formes réfractaires (100 % de celles avec anti-MuSK) et de 80% des non réfractaires sont finalement en rémission ou présentent des manifestations minimales de la maladie.

[Cortés-Vicente E et al. Ann Clin Transl Neurol. 2022 Feb.](#)

### Un marqueur de rechute sous rituximab

La myasthénie avec anticorps anti-MuSK répond bien au traitement par rituximab, qui entraîne une baisse des lymphocyte B CD20. Cependant, des rechutes surviennent souvent à terme.

- Une équipe internationale a cherché à comprendre pourquoi par l'étude des lymphocytes producteurs d'auto-anticorps sous traitement par rituximab chez neuf personnes atteintes de myasthénie avec anti-MuSK. Chez deux participants qui ont connu une amélioration sous rituximab puis une rechute, des clones de lymphocytes B producteurs d'anti-MuSK sont réapparus plusieurs mois avant la rechute, ce qui pourrait en faire un biomarqueur utile au choix du traitement.

[Fichtner ML et al. Acta Neuropathol Commun. 2022 Oct.](#)





### Peut-être des prédispositions génétiques

Une équipe de l'hôpital de Wuhan (Chine) a émis l'hypothèse que la résistance aux médicaments habituels de la myasthénie pourrait être liée, du moins en partie, au patrimoine génétique.

- L'étude de six gènes potentiellement impliqués dans la transformation des médicaments à visée immunitaire dans l'organisme chez 131 personnes atteintes de myasthénie, dont 13 d'une forme réfractaire, a montré chez ces dernières une association significative avec certains variants des gènes *HSP90AA1* et *CYP3A5*. Ces résultats restent à confirmer par d'autres études. [Zhang Q et al. Ann Transl Med. 2022 Nov.](#)

Un **marqueur biologique**, aussi appelé **biomarqueur**, est une caractéristique mesurable qui indique un processus biologique normal ou pathologique. L'identification de nouveaux marqueurs biologiques d'une maladie est très importante pour surveiller son évolution et l'efficacité de nouveaux traitements. Ces marqueurs sont physiologiques (modification de la pression sanguine, du rythme cardiaque...) ou moléculaires (modification de l'expression d'une protéine...).



#### Aller plus loin, pour un traitement sur-mesure

Identifier des biomarqueurs fiables (génétiques, cellulaires...) permettant de distinguer avant tout traitement les formes réfractaires et non réfractaires à tel ou tel médicament constitue un enjeu primordial.

- Cela laisse espérer pour demain une médecine personnalisée, qui consiste à choisir pour chaque patient le traitement qui lui sera le plus bénéfique, fonction de ses caractéristiques et de celles de sa maladie.
- Le projet européen MG-PerMed (pour *Myasthenia Gravis - Personalizing Medicine*) vise à identifier des biomarqueurs de résistance aux traitements puis à développer et valider un algorithme d'aide à la décision pour les médecins (MG-CDST) qui permette une prise en charge personnalisée, plus efficace et plus sûre.
- Porté par un neurologue italien, ce projet associe cinq pays dont la France avec l'équipe de Rozen Le Panse (Institut de myologie), soutenue par l'AFM-Téléthon.

Source : [ERAPerMed 9th Newsletter January 2023.](#)

### Le nombre des années compte sous ICI

La prise de médicaments de la famille des inhibiteurs des checkpoints immunitaires (ICI), utilisés pour traiter un nombre croissant de cancers, peut provoquer une myasthénie auto-immune.

- En étudiant une base de données nord-américaine comportant plus de 5 millions et demi de déclarations d'effets indésirables, une équipe japonaise a montré que le risque de myasthénie sous traitement par ICI augmente avec l'âge. Il est 2,4 fois plus important après l'âge de 75 ans qu'avant.

[Niimura T et al. J Clin Pharmacol. 2023 Apr.](#)

### Des problèmes de santé associés à rechercher

#### L'anémie, une raison supplémentaire d'être fatiguée

Au Japon, une équipe de médecins a étudié le dossier médical de 215 femmes suivies pour myasthénie. Leur analyse a montré que 40% d'entre elles avaient eu une anémie (hémoglobine inférieure à 11g/dL).

- Rien ne les différenciait des femmes non anémiées (âge, durée de la maladie, autoanticorps, thymectomie...) hormis une maladie plus sévère et une plus grande fréquence d'un traitement par immunosuppresseurs (corticoïdes, tacrolimus, cyclosporine, anti-C5...). Près de six femmes sur dix avaient une carence en fer, cause la plus fréquente de l'anémie féminine dans la population générale. Dans un tiers des cas, aucune des autres causes habituelles d'anémie n'étant retrouvé, les médecins l'ont attribué au traitement immunosuppresseur au long cours.

[Sekiguchi K et al. PLoS One. 2022 Sep.](#)



### Anxiété ou dépression, souvent non diagnostiquées

Selon les résultats d'une étude allemande menée auprès de 1 399 personnes atteintes de myasthénie, 31% présentent des signes de dépression (parfois confondus avec ceux de la maladie auto-immune) et 36% des troubles anxieux, soit bien davantage que dans la population générale allemande. Ils sont aussi 4% à montrer des signes de troubles de stress post-traumatique (TSPT), une pathologie plus fréquente dans les suites d'une exacerbation de la maladie ou d'une crise myasthénique.

- Laisser évoluer ces troubles sans prise en charge adaptée, médicamenteuse ou non, c'est risquer de voir la qualité de vie se dégrader. L'existence d'une dépression a également un impact sur la charge qui pèse sur les aidants, comme le montre cette étude. Elle met également en exergue l'utilité de la psychothérapie : 94% des participants qui en ont suivi une, déclarent en avoir tiré des bénéfices.

[Marbin D et al. Sci Rep. 2022 Nov.](#)

### Un taux de vitamine D à la baisse

Un chercheur espagnol a analysé cinq études sur la vitamine D, ayant inclus 219 personnes atteintes de myasthénie. Ces dernières auraient, plus souvent que les personnes indemnes de myasthénie, une carence en vitamine D. Son taux dans le sang est en moyenne inférieur de 5,39 ng/ml à celui des personnes indemnes de myasthénie, une différence significative sur le plan statistique.

[Bonaccorso G. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2022 Sept.](#)

### Le cœur peut s'enflammer

Selon les résultats d'une étude menée en Corée du sud auprès de 247 personnes atteintes de myasthénie, 10% d'entre elles ont une inflammation du muscle cardiaque (myocardite). Deux facteurs sont liés à une augmentation significative du risque de développer cette atteinte rare : produire des auto-anticorps dirigés contre la titine, une protéine des muscles squelettiques et cardiaque, et avoir fait des crises myasthéniques.

[Kim S et al. J Neurol. 2023 Mar.](#)

### Un nouvel outil pour les téléconsultations

Au plus fort de la vague de Covid-19, des neurologues italiens ont conçu une nouvelle échelle (le *Myasthenia Gravis TeleScore* ou MGTS) afin de pouvoir continuer à suivre en visio leurs patients atteints de myasthénie en dépit du confinement. L'équipe transalpine a ensuite démontré la validité et la fiabilité de ce nouvel outil en le comparant, chez 131 participants, à une autre échelle (l'INCB-MG) utilisée en consultation en face à face. Leurs résultats sont comparables dans 82% des cas.

[Pasqualin F et al. Neurol Sci. 2022 Jul.](#)

### L'impact sur la grossesse se précise

Après analyse de 974 accouchements de femmes atteintes de myasthénie auto-immune intervenus sur une période de dix ans aux États-Unis, des chercheurs canadiens concluent que cette maladie n'augmente pas le risque de césarienne ni de recours aux forceps.

- En revanche, avoir une myasthénie s'accompagnerait d'un risque accru de naissance prématurée de bébé ainsi que de séjour prolongé à l'hôpital. Elle s'associe également à un risque plus élevé d'insuffisance respiratoire de la future maman. Ces résultats plaident en faveur d'un suivi des futures



mamans atteintes de myasthénie par une équipe pluridisciplinaire spécialisée.

- Une autre étude de grande ampleur, menée sur 824 grossesses par un deuxième équipe canadienne, de Toronto, conforte cette recommandation. Selon ses résultats, si la myasthénie reste stable voire s'améliore dans deux tiers des grossesses, la possibilité d'une exacerbation des symptômes justifie un suivi expert rapproché. Le risque de crise myasthénique est faible mais réel pendant la grossesse (6,4%) puis après l'accouchement (8,2%). Dans cette même étude, 13% des nouveau-nés ont également connu un épisode transitoire de myasthénie néonatale, liée aux auto-anticorps de leur maman. Cette éventualité motive une surveillance de quelques jours en service spécialisé de tout nouveau-né d'une mère atteinte de myasthénie.

[Nicholls-Dempsey L et al. J Perinat Med. 2020 Oct.](#)

[Banner H et al. Obstet Med. 2022 Jun.](#)

### **Le taux d'auto-anticorps, un marqueur incertain**

Un groupe d'experts européens, dont deux français, s'est intéressé aux fluctuations des auto-anticorps à travers un partage d'expérience et une revue de 42 études publiées sur le sujet.

- Dix d'entre elles faisaient état d'une corrélation entre le taux d'auto-anticorps et la sévérité de la maladie, un lien particulièrement vrai pour les anti-RAch, anti-MuSK et anti-titine. Néanmoins, faute de preuves statistiques suffisantes, les experts n'en tirent pas de conclusions définitives quant à l'utilité de ces dosages dans le suivi des personnes atteintes de myasthénie.

[Meisel A et al. Eur J Neurol. 2023 Jan.](#)



Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans les maladies neuromusculaires sur le site de l'AFM-Téléthon :

**WEB** [www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr)