

JUIN 2024

SAVOIR &
COMPRENDRE

AVANCÉES
DE LA
RECHERCHE



Avancées 2024 dans la myasthénie auto-immune



Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2024, présente les actualités de la recherche de ces 12 derniers mois concernant la myasthénie auto-immune : essais ou études cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

AFMTÉLÉTHON
INNOVER POUR GUÉRIR





Sommaire

Rédaction

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

Validation

▪ Nadine Dragin, Centre de Recherche en Myologie, Sorbonne Université / INSERM U974, Institut de Myologie Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris

▪ Carole André, Direction des opérations et de l'innovation scientifiques AFM-Téléthon
 ▪ Annie Archer pour le Groupe d'intérêt Myasthénies AFM-Téléthon

La myasthénie auto-immune	4
3 Faits marquants de ces 12 derniers mois.....	6
Encore des progrès nécessaires	7
Un constat en vie réelle	7
La myasthénie reste une maladie potentiellement grave	7
Deux moyens de progresser	8
Le rôle-clé des essais	8
Les essais de médicaments en France	9
Des traitements innovants à l'essai.....	10
Les cellules CAR-T, une thérapie cellulaire et génique.....	10
Contre les lymphocytes B en général	10
Contre les lymphocytes B anti-MuSK en particulier	13
Des cellules souches	14
Désensibiliser aux composants de la jonction neuromusculaire.....	14
17 biothérapies à base d'anticorps monoclonaux	15
Les anti-FcRn	16
Les anti-compléments	20
Les anti-interleukines 6	25
Un anti-CD19.....	26
Un anti-CD20.....	27
Quoi de neuf du côté des traitements « classiques » ?	29
Azathioprine versus mycophénolate	29
Le Firdapse® repositionné	29
La thymectomie, quand et comment ?.....	30
Quelles indications ?.....	30
Quelles techniques opératoires ?.....	30
L'activité physique	31
L'acupuncture en complément.....	32
L'éducation thérapeutique	32
Bases de données et études observationnelles.....	33
Pour les patients en France	33
Et ailleurs ?.....	33
Des études observationnelles d'évaluation en vie réelle.....	34
Le microbiote intestinal à l'étude.....	35
Cause ou conséquence	35
Pour établir le diagnostic.....	35
Ouvrir de nouvelles pistes de traitement.....	36
Des avancées pour le diagnostic et le suivi	38
La myasthénie n'est plus si rare.....	38
Un phénomène partagé par de nombreux pays.....	38
Sous influence des gènes et de l'environnement.....	38
Les centres germinatifs, un signal à prendre en compte.....	38
La forme juvénile, une myasthénie particulière.....	39
Un traitement le plus souvent très efficace.....	39
Puberté et thymectomie	39
La myasthénie double séronégative à l'étude	40
Des effets indésirables plus fréquents avec l'âge.....	40
Une étude sur les traitements de la forme oculaire	40



Peut-être des troubles cognitifs	41
Actualisation des recommandations pour les produits de contraste.....	41
Planifier la grossesse est préférable pour la future maman.....	41
L'intelligence artificielle pour améliorer le suivi.....	42
Analyser des selfies et des vidéos	42
Une évaluation automatique pendant la téléconsultation.....	42








La myasthénie auto-immune

MG

Aussi appelée « *myasthenia gravis* » (MG), c'est une maladie auto-immune : elle résulte d'un dérèglement du système immunitaire qui provoque un défaut de transmission entre le nerf et le muscle à l'origine d'une faiblesse musculaire fluctuante dans le temps.

Principaux symptômes

-  La **myasthénie dite « oculaire »** ne touche que les muscles des yeux : fermeture des paupières supérieures (ptosis), vision double (diplopie)...
-  La **myasthénie dite « généralisée »** concerne également d'autres endroits du corps : muscles des bras, des jambes et/ou muscles respiratoires et/ou muscles de la gorge...
-  **Anomalies possibles du thymus** : augmentation de volume (hyperplasie), thymome (prolifération des cellules du thymus).

Traitements

Anticholinestérasiques

- Inhibent l'action d'une enzyme, l'acétylcholinestérase, pour améliorer la transmission aux muscles de l'influx nerveux qui commande leur contraction
- Souvent moins efficace pour la myasthénie avec auto-anticorps anti-MuSK
- Mestinon®, Mytelase®

Corticoïdes et immunosuppresseurs

- Réduisent l'activité du système immunitaire
- Prednisone, azathioprine (Imurel®), mycophénolate mofétil (Cellcept®), ciclosporine (Néoral®), tacrolimus (Prograf®)

Biothérapies

- Produits à partir d'une source biologique
- Modulent l'activité du système immunitaire (immunomodulateurs)
- Immunoglobulines, anticorps monoclonaux (rituximab, efgartigimod, ravulizumab, zilucoplan...)

Plasmaphèreses (échanges plasmatiques)

- Machine qui filtre le sang et l'épure de substances, comme les auto-anticorps
- Utilisé en cas de symptômes sévères

Thymectomie

- Intervention chirurgicale pour retirer le thymus et éliminer les cellules qui participent à la réponse auto-immune

En chiffres



10 à 20 personnes atteintes de myasthénie sur 100 000
(+ de 20 000 personnes en France)



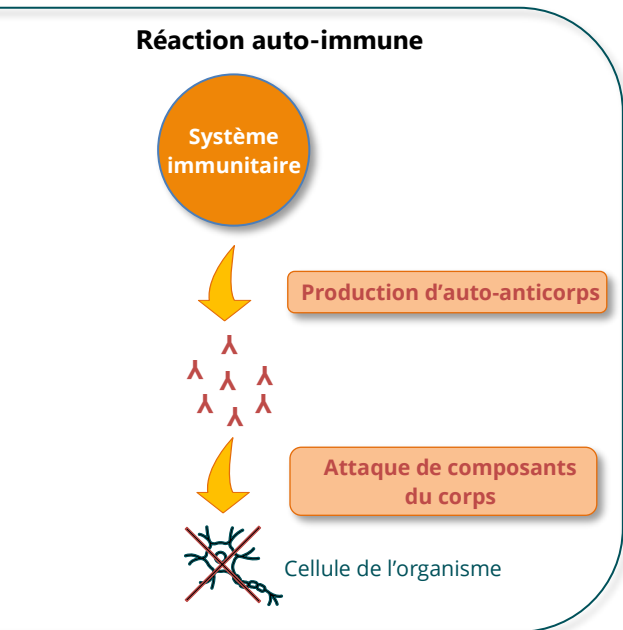
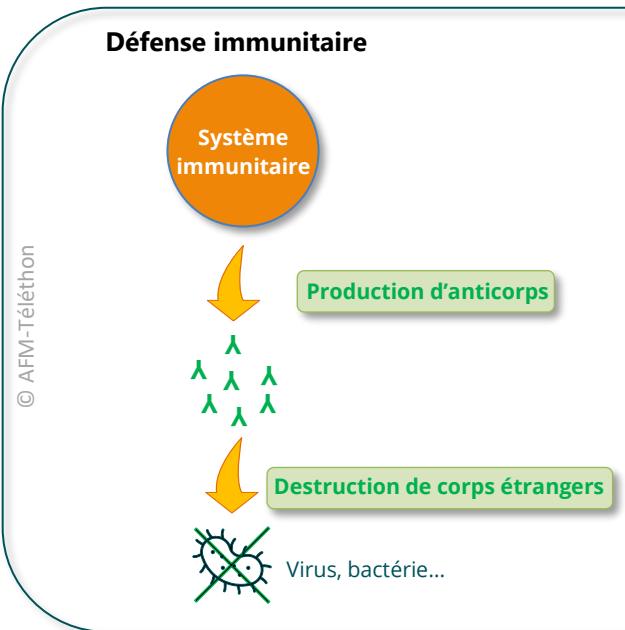
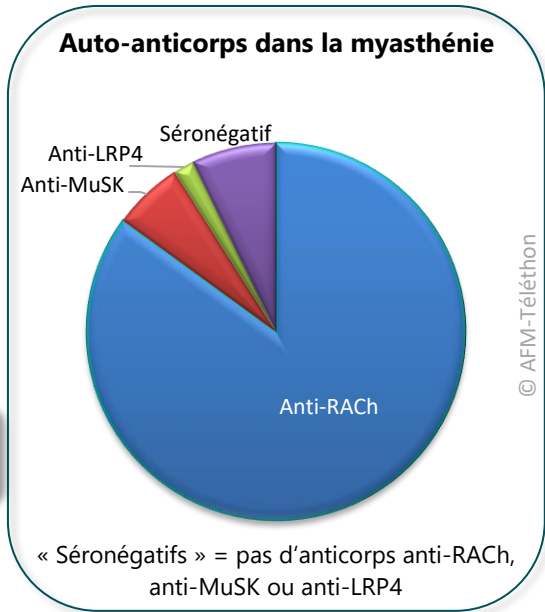
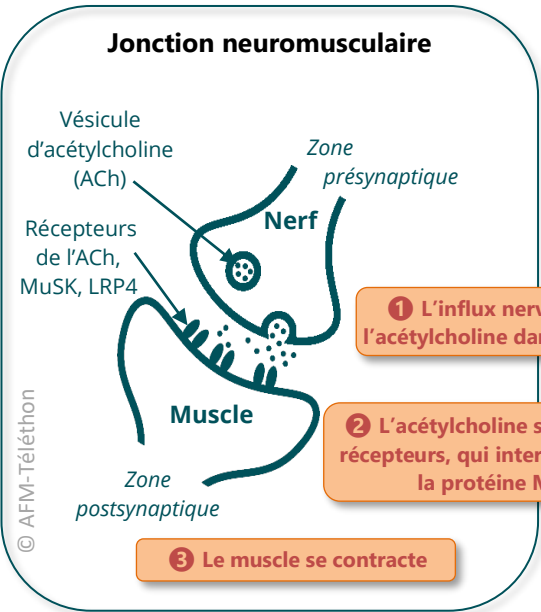
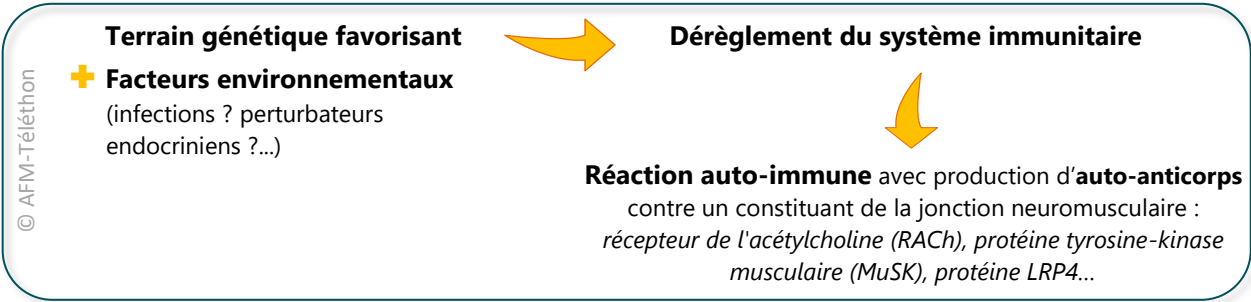
+ de 840 articles scientifiques publiés entre mai 2023 et mai 2024
(PubMed)



82 essais cliniques dont **10** en France
(ClinicalTrials.gov au 29/05/24)



À quoi sont-elles dues ?



Pour en savoir plus sur la myasthénie auto-immune www.afm-telathon.fr/fr/fiches-maladies/myasthenie-auto-immune



3

Faits marquants de ces 12 derniers mois

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 une AMM ou le remboursement aux autorités de santé.

www.has-sante.fr/

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.

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.

1 De nouveaux traitements vite entrés dans les pratiques

Pas moins de quatre médicaments innovants sont venus enrichir récemment le panel des traitements disponibles pour traiter les personnes atteintes de myasthénie et non-répondeurs ou intolérants aux autres traitements : l'efgartigimod (Vyvgart®), le ravulizumab (Ultomiris®), le rozanolixizumab (Rystiggo®) et le zilucoplan (Zilbrysq®).

Alors qu'ils étaient encore en « accès précoce » en France ces derniers mois, leur efficacité et leur rapidité d'action ont fait que les médecins s'en sont rapidement emparés et les ont intégrés à leurs pratiques de prescription.

2 Une attention d'une ampleur inédite portée à la qualité de vie

La qualité de vie des personnes atteintes de myasthénie auto-immune fait l'objet d'un nombre croissant d'études. C'est le reflet des énormes avancées du traitement. Là où il y a quelques décennies il s'agissait avant tout de réduire la mortalité liée à cette maladie, il s'agit aujourd'hui d'en réduire au maximum (voire d'en effacer) les symptômes résiduels, mais aussi au-delà d'atteindre une qualité de vie la meilleure possible. Cet objectif amène par exemple à développer de nouveaux modes d'administration pour les biothérapies, par voie sous-cutanée plutôt qu'en perfusion intraveineuse, à domicile plutôt qu'à l'hôpital.

Saccà F et al. Eur J Neurol. 2023

3 Des progrès pour la myasthénie chez les enfants

Au cours de la dernière décennie, le nombre de publications médico-scientifiques consacrées à la myasthénie juvénile est allé crescendo. Elles ont permis de mieux connaître et faire connaître cette forme particulière de la maladie. À cet intérêt croissant s'est ajouté, durant l'été 2023, la première autorisation de mise sur le marché européen accordé à une biothérapie (l'éculizumab ou Soliris®) pour les enfants et les adolescents (six à 17 ans) atteints de myasthénie. Cette approbation concerne la forme généralisée de la maladie, réfractaire aux traitements habituels et avec auto-anticorps anti-RACH. Néanmoins à ce stade, la Haute autorité de santé (HAS) a émis un avis défavorable au remboursement de l'éculizumab en France dans cette indication.

HAS Avis sur les médicaments 17 mai 2024



Un rendez-vous clé en 2025 et en Europe

Les grands congrès sont l'occasion pour les chercheurs de communiquer leurs résultats les plus importants et d'échanger pour faire progresser plus vite la prise en charge des patients. La Conférence internationale sur la myasthénie et les troubles apparentés, organisée par la *Myasthenia Gravis Foundation of America*, fait partie de ces événements phares. Sa prochaine édition aura lieu du 13 au 15 mai 2025, pour la première fois hors des États-Unis, à La Haye aux Pays-Bas. Une délocalisation en forme de reconnaissance du caractère ubiquitaire de la maladie autant que de « l'importance des recherches menées partout dans le monde » selon ses organisateurs.

www.mgfa.org/ *Myasthenia Gravis Foundation of America*



Encore des progrès nécessaires

Même traitée, la maladie continue d'avoir un impact important sur le quotidien. De nombreux résultats parus ces derniers mois en témoignent.

Un constat en vie réelle

Ceux de l'étude internationale [MyRealWorldMG](#) montrent ainsi qu'en dépit d'un traitement conforme aux recommandations en vigueur 62% des personnes atteintes de myasthénie continuent à en avoir des manifestations modérées à sévères, le plus souvent une fatigue. Ce symptôme est jugé le plus gênant et évalué comme majeur dans un cas sur 10. L'AFM-Téléthon a participé à la conception de cette étude menée en « vie réelle ».

[Berrih-Aknin S et al. BMJ Open. 2023](#)

- Les participants français d'une autre étude européenne en vie réelle ont déclaré avoir chacun en moyenne quatre symptômes (fatigue, ptosis...), en dépit du traitement. Un tiers des patients a connu une hospitalisation durant l'année écoulée, soit le plus fort taux d'hospitalisation des pays participants.

[Mahic M et al. Orphanet J Rare Dis. 2023](#)



Deux ans et un mois, c'est le temps nécessaire après le diagnostic pour que la majorité des personnes atteintes de myasthénie réponde « oui » à la question : le niveau de vos symptômes est-il acceptable ? Ce résultat est issu d'une étude menée au Canada pendant plus de quatre ans auprès de 86 patients. Parmi eux, 22% ont continué à répondre « non » pendant la durée de l'étude, sans corrélation avec le type d'auto-anticorps.

Source : [Martinez-Harms R et al. Front Neurol. 2023](#)

- L'importance des symptômes persistants n'est pas sans impacter la vie personnelle et professionnelle. Selon l'analyse de données issues d'une enquête à laquelle 330 patients ont répondu, notamment en France, les problèmes de santé entravent à hauteur de 39% leurs activités non-professionnelles. Ceux qui ont un emploi sont absents en moyenne 13% de leur temps de travail et subissent une baisse de productivité de près de 27%.

[Pesa J et al. Muscle Nerve. 2024](#)

La myasthénie reste une maladie potentiellement grave

Ménée en France à partir de données nationales, l'étude Stamina montre que la mortalité des personnes atteintes de myasthénie auto-immune reste supérieure à celle de la population générale. Cela peut s'expliquer par les crises myasthéniques, mais aussi par les comorbidités (autre maladie auto-immune notamment) et par les effets secondaires des traitements.

Les infections font partie de ces effets indésirables. Une étude taiwanaise souligne notamment le cas de l'hépatite virale B, qu'elle ait été contractée après le début du traitement immunosuppresseur (pas de vaccination préalable) ou que le traitement ait réactivé une infection passée.

[Salort-Campana E et al. Rev Neurol \(Paris\). 2024](#) [Herr KJ et al. Front Neurol. 2023](#)

- En Suède, au Danemark et en Finlande, le taux de mortalité des personnes atteintes de myasthénie reste également supérieur à celui de la population générale et n'a pas diminué entre 2000 et 2020. Il est plus élevé chez les femmes que chez les hommes, lesquels connaissent un début de la maladie souvent plus tardif.

[Vissing J et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2024](#)

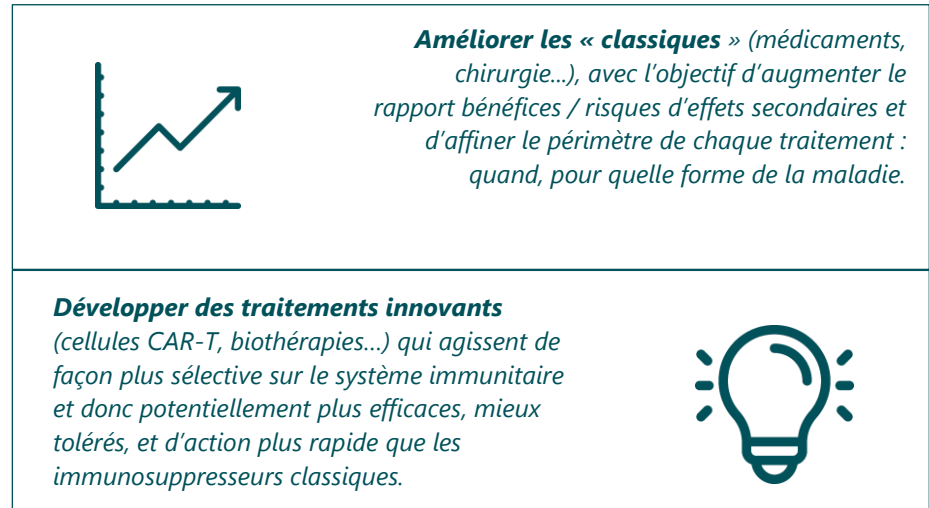
Complémentaires des essais cliniques, les études observationnelles dites « en vie réelle » sont menées sans modifier la prise en charge des personnes malades. Elles s'appuient sur des données qui peuvent provenir de différentes sources : les dossiers médicaux, les remboursements de soins, des objets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



L'ensemble de ces résultats met en évidence la nécessité d'améliorer la prise en charge des personnes atteintes de myasthénie auto-immune.

Deux moyens de progresser

L'amélioration du traitement passe par deux grandes voies de progrès.

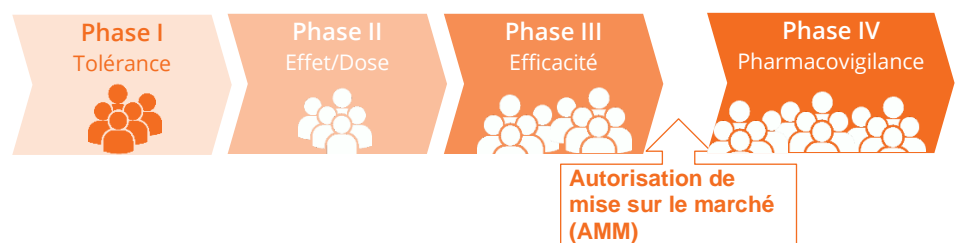


Le rôle-clé des essais

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. Pour ce faire, il est testé au cours d'essais successifs, correspondant à différentes phases (I, II, III, IV) qui vont livrer des réponses spécifiques sur le produit ou le dispositif : est-il bien toléré ? quelle est la dose optimale ? est-il efficace et sur quels paramètres (fatigabilité, fonctions motrices...) ?

Après sa mise sur le marché, le traitement désormais utilisé en vie réelle continue d'être surveillé afin d'affiner les connaissances et d'identifier, le cas échéant, tout effet secondaire inattendu ou grave.

www.afm-telethon.fr/fr/vivre-avec-la-maladie/mon-parcours-de-soins/les-essais-cliniques-en-pratique





Les essais de médicaments en France

Médicament	Approche	Phase	Recrutement
Nipocalimab 198 participants dans le monde	Anti-FcRn	III	En cours
Efgartigimod chez l'enfant 12 participants dans le monde	Anti-FcRn	II/III	En cours
Rozanolixizumab 165 participants dans le monde	Anti-FcRn	III	Terminé
Efgartigimod deux rythmes (<i>essai Adapt NXT</i>) 69 participants dans le monde	Anti-FcRn	III	Terminé
Gefurulumab (ALXN 1720) 200 participants dans le monde	Anti-C5	III	En cours
Ravulizumab chez l'enfant 12 participants dans le monde	Anti-C5	III	En cours
Pozelimab +/- Cemdisiran (<i>essai Nimble</i>) 235 participants dans le monde	Anti-C5	III	En cours
Zilucoplan (<i>essai Raise-XT</i>) 200 participants dans le monde	Anti-C5	III	Terminé
Satralizumab 185 participants dans le monde	Anti-IL-6	III	En cours
Inebilizumab (<i>essai Mint</i>) 238 participants dans le monde	Anti-CD19	III	Terminé
Rituximab + corticoïdes (<i>essai IMCOMG</i>) 128 participants	Anti-CD20	III	En préparation



Des traitements innovants à l'essai

Les cellules CAR-T, une thérapie cellulaire et génique

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.

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 provoquer l'élimination d'une cellule donnée : cancéreuse, infectée par un microbe...

- Ce lymphocyte T est souvent prélevé chez la personne malade (cellule autologue) puis modifié génétiquement en laboratoire pour le rendre capable de reconnaître un antigène spécifique 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. Elles sont désormais à l'étude dans les formes graves, réfractaires aux traitements habituels, de différentes maladies auto-immunes.

Le saviez-vous ?

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

En France plusieurs équipes de chercheurs ont travaillé sur l'utilisation des cellules CAR-T dans des maladies neuromusculaires avec le soutien de l'AFM-Téléthon, et notamment :

- l'équipe du Pr Olivier Boyer (CHU Rouen), pour le développement de cellules CAAR-T dans la myopathie nécosante auto-immune ;
- l'équipe d'Inès Barthélemy (École Nationale Vétérinaire d'Alfort), sur des cellules CAR-T pour lutter contre la fibrose dans la dystrophie musculaire de Duchenne.

En un an, **quatre nouveaux essais cliniques** de cellules CAR-T ont été lancés dans la myasthénie auto-immune, ce qui porte leur nombre à sept. L'année passée a également vu la publication des premiers résultats de l'essai MG-001 évaluant les CAR-T Descartes-08.

Cellules	Cible	Auto-anticorps des participants	Phase	Recrutement
Descartes-08 de Cartesian Therapeutics	BCMA	Positif ou négatif	II	En cours
CT103 A de Nanjing IASO	BCMA	Positif	I	En cours
CAR-T CD19-BCMA de l'Hôpital de Tangdu	BCMA et CD19	Positif pour RACH, MuSK ou LRP4	I	À venir
CAR-T CD19 de l'Université du Zhejiang	CD19	Positif pour RACH	I	En cours
KYV-101 de Kyverna Therapeutics	CD19	Positif pour RACH	I	À venir
CABA-201 de Cabaletta Bio	CD19	Positif pour RACH, MuSK ou LRP4	I/II	À venir
CAAR-T de Cabaletta Bio	B anti-MuSK	Positif pour MuSK	I	En cours

Contre les lymphocytes B en général

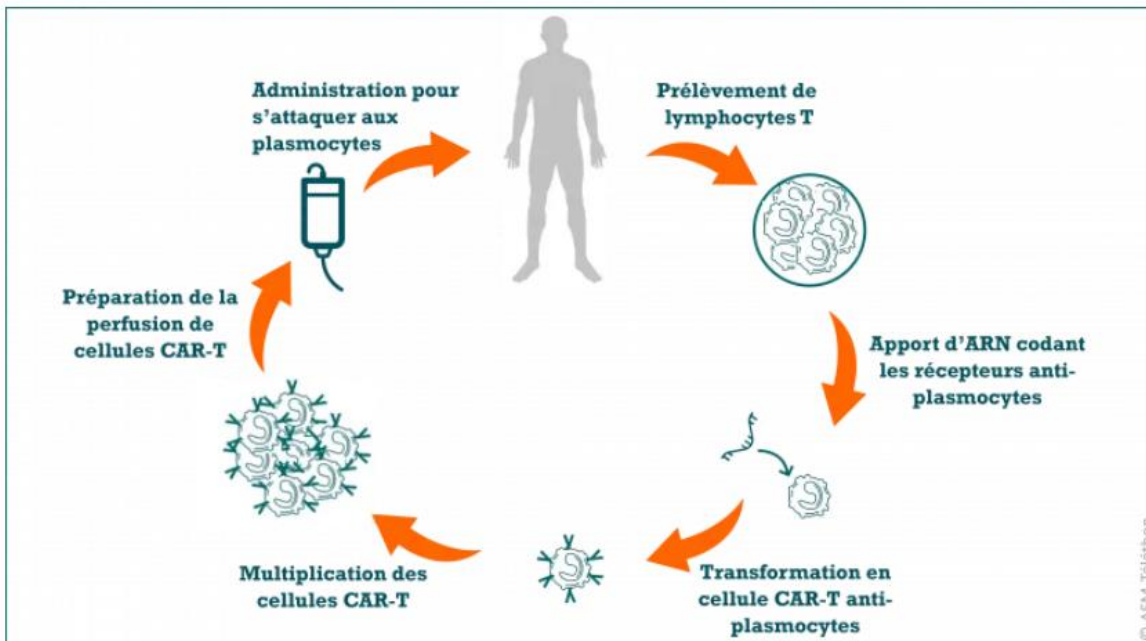
Développées par Cartesian Therapeutics, les **Descartes-08** ont obtenu des autorités américaines de santé le statut de médicament orphelin pour la myasthénie. Elles ciblent l'antigène de maturation des



lymphocytes B appelé BCMA. Il est présent à la surface des plasmocytes, lesquels produisent notamment les auto-anticorps.

- Pour parvenir à cibler BCMA, on introduit en laboratoire à l'intérieur de lymphocytes T prélevés chez la personne malade un ARN. Il code la fabrication d'un récepteur qui permettra aux lymphocytes de se fixer sur BCMA, afin d'éliminer les plasmocytes. Les lymphocytes devenus cellules CAR-T (ou rCAR-T, le « r » faisant référence à RNA) Descartes-08 sont ensuite multipliés « ex vivo », en laboratoire.

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



- Les spécificités de l'obtention de ces cellules (ARN et non ADN, multiplication ex vivo) font qu'un traitement immunosuppresseur puissant préalable aux perfusions n'est pas nécessaire, comme il peut l'être avec d'autres cellules CAR-T, ce qui réduit le risque d'effets indésirables.
- **Cartesian Therapeutics promeut outre-Atlantique l'essai MG-001** chez 14 adultes atteints d'une forme généralisée de myasthénie avec auto-anticorps anti-RACH, anti-MuSK ou séronégative et qui reçoivent les cellules **Descartes-08** en six perfusions successives, sur un rythme hebdomadaire ou bihebdomadaire.

Des résultats préliminaires

Publiés en juillet 2023, de premiers résultats de l'essai MG-001 montrent :

- la bonne tolérance du traitement lors d'un suivi de 3 à 9 mois selon les participants, les effets indésirables les plus fréquents (maux de tête, nausées, vomissements, fièvre) ayant disparu dans les 24 heures suivant la perfusion ;
- une amélioration de la sévérité de la maladie (scores MG-ADL, QMG, MG composite et qualité de vie) significative sur le plan clinique et maintenue pendant la durée du suivi ;
- deux participants ont cessé d'avoir besoin de perfusions d'immunoglobulines.

[Granit V et al. Lancet Neurol. 2023](#) [Meisel A. Lancet Neurol. 2023](#)
[Mahmood A et al J Neurol. 2023](#)

Sept mois après la dernière perfusion, tous les participants auraient continué à bénéficier d'une amélioration significative et marquée.



Trois mois plus tard, en raison d'une perte d'efficacité, deux participants étaient éligibles à un nouveau traitement par Descartes-08, reçu par l'un d'eux, avec succès.

[Cartesian Therapeutics Press Release 2024 January](#)

L'essai MG-001 se poursuit avec une dernière partie qui compare les effets des cellules Descartes-08 à ceux d'un placebo.

Phase II
Effet/Dose

Essai MG-001 des cellules Descartes-08



États-Unis



30
(18 ans et plus)



Recrutement
en cours



Déc. 2019 – Mars 2026
5,5 mois de suivi

NCT04146051

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



Le traitement développé par la **biotech Nanjing IASO** utilise des cellules CAR-T également anti-BCMA, les **CT103A**. L'hôpital Tongji de Shanghai les évalue par un essai clinique en ouvert dans différentes maladies auto-immunes, dont la myasthénie généralisée réfractaire.

Phase I
Tolérance

Essai CARTinNS des cellules CT103A



Chine



18
(18 à 75 ans)



Recrutement
en cours



Sept. 2020 – Mai. 2024
2 ans de suivi

NCT04561557



L'hôpital de **Tangdu** s'apprête à lancer un essai évaluant différentes doses de cellules CAR-T dirigées **contre BCMA et contre CD19**, une protéine située à la surface des lymphocytes B (cellules à l'origine des plasmocytes), dans la myasthénie généralisée réfractaire.

Phase I
Tolérance

Essai de cellules CAR-T CD19-BCMA



Chine



12
(18 à 80 ans)



En
préparation



Mai 2024 – Déc. 2026
5,5 mois de suivi

NCT06371040



L'université du **Zhejiang**, à **Hangzhou**, évalue des cellules CAR-T dirigées **contre CD19** dans la myasthénie réfractaire de l'adulte.

Phase I
Tolérance

Essai de cellules CAR-T CD19



Chine



9
(18 ans et plus)



Recrutement
en cours



Avr. 2023 – Avr. 2026
3 mois de suivi

NCT05828225







La **société de biotechnologie Kyverna Therapeutics** poursuit le développement des **KYV-101**, des cellules CAR-T ciblant CD19 développées par l'Institut national du cancer américain. Elles sont aujourd'hui à l'essai aux États-Unis et en Allemagne dans les formes réfractaires de plusieurs maladies auto-immunes dont la myasthénie.

Ces derniers mois, des médecins allemands ont rapporté deux cas de myasthénie généralisée sévère et réfractaire traitée par KYV-101. Le premier est celui d'une trentenaire qui, après cinq séjours en unités de soins intensifs pour crises myasthéniques, a connu une amélioration majeure après perfusion de CAR-T anti-CD19. Le second concerne une femme de 33 ans atteinte de myasthénie et d'un syndrome myasthénique de Lambert-Eaton. Dépendante de son fauteuil roulant avant traitement, elle aurait récupéré sa mobilité après perfusion de ces mêmes cellules.

[Haghikia A, et al. Lancet Neurol. 2023](#) [Motte J et al. AAN 2024 Abstract](#)

Essai des cellules KYV-101

			
États-Unis	20 (18 à 75 ans)	En préparation	Mars 2024 – Mai 2027 2 ans de suivi

NCT06193889

Phase II
Effet/Dose





Développées par **Cabaletta Bio**, les **CABA-201** sont des cellules CAR-T également dirigées contre CD19. Les autorités de santé américaines lui ont attribué en 2024 le statut de médicament orphelin pour les myosites et la sclérodermie.

Des données précliniques rassurantes ont été communiquées lors du congrès 2023 de la Société américaine de thérapie génique et cellulaire (ASGCT), ouvrant la voie au lancement de différents essais cliniques. Celui qui concerne la myasthénie est nommé RESET-MG, « reset » correspondant à « REstoring Self-Tolerance » (restaurer l'auto-tolérance en français).

[Peng BJ et al. Molecular therapy 2023](#) [Cabaletta Bio Press release 2024](#)

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.

Essai RESET-MG des cellules CABA-201

			
Localisation à venir	12 (18 à 70 ans)	En préparation	Mai 2024 – Juil. 2028 3 ans de suivi

NCT06359041

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

Contre les lymphocytes B anti-MuSK en particulier

La société **Cabaletta Bio** développe également des **cellules CAAR-T** (avec deux « A » pour Auto-Anticorps) ciblées sur les seuls lymphocytes B producteurs d'anti-MuSK. Un essai clinique de phase I évalue différentes doses de ce traitement afin de sélectionner la plus adaptée.

Essai des MuSK-CAART

			
États-Unis	24 (18 ans et plus)	Recrutement en cours	Nov. 2022 – Oct. 2028 2 ans de suivi

NCT05451212

Phase I
Tolérance



Des cellules souches

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 **classification clinique MGFA** a été élaborée par l'association Myasthenia Gravis Foundation of America. Elle comporte six catégories de gravité croissante, de 0 (aucun symptôme) à V (crise myasthénique).



C'est quoi le principe ?

Recevoir des cellules souches dites « hématopoïétiques » pourrait aider à opérer un véritable « reset » du système immunitaire dans différentes maladies auto-immunes. Ces cellules donnent en effet naissance à de nouvelles cellules immunitaires, tolérantes aux constituants de l'organisme dans lequel elles sont injectées. Les médecins utilisent aujourd'hui cette stratégie de traitement pour la myasthénie notamment, dans des indications très limitées.



Outre-Atlantique, une étude ancienne (début déclaré en 2008) et au recrutement terminé cette année, évalue la sécurité et l'efficacité d'une greffe de **cellules souches autologues**, précédée par l'administration de médicaments anticancéreux et antirejet (anti-lymphocytes T).

- Les participants sont atteints de différentes maladies dont la myasthénie et le syndrome de Lambert-Eaton. L'un d'eux est une femme âgée de 33 ans atteinte depuis 14 ans de myasthénie avec anti-RACH sévère et réfractaire à de nombreux traitements. Elle a commencé à s'améliorer de façon progressive dans les jours qui ont suivi le traitement. Sa classification MGFA était à 0 quatre mois après la greffe de cellules souches et son examen neurologique normal à un an. Il l'était toujours deux ans après la greffe, sous pyridostigmine seule, laquelle a pu être arrêté depuis.

[Schlatter MI et al. Ann Clin Transl Neurol. 2023.](#)

Phase I
Tolérance

Greffe de cellules souches autologues



États-Unis



53
(jusqu'à 71 ans)



Recrutement
terminé



Juin 2008 – Janv. 2030
5 ans de suivi

NCT00716066

Désensibiliser aux composants de la jonction neuromusculaire

Encore au stade préclinique l'an passé, la stratégie visant à rétablir l'auto-tolérance de l'organisme vis-à-vis des composants de la jonction neuromusculaire est annoncée comme bientôt en phase d'essai clinique.



L'auto-tolérance pour cible

- Sur un principe comparable à celui de la désensibilisation d'une allergie, différentes équipes cherchent à induire une auto-tolérance dans la myasthénie, c'est-à-dire à rendre l'organisme tolérant à ses propres constituants.
- En 2023, des chercheurs espagnols étaient ainsi parvenus à réduire le taux d'auto-anticorps anti-RACH et améliorer la motricité après injection de fragments de RACH. Une équipe de l'Institut de myologie a contribué à ces travaux.

[Almenara-Fuentes L et al. Nanomedicine. 2023](#)



Développé par le laboratoire *Cour Pharmaceuticals*, le **CNP-106** se compose de fragments de RACH encapsulés dans des nanoparticules. Un essai va l'évaluer contre placebo chez l'adulte avec anti-RACH.

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

Essai du CNP-106 contre placebo



États-Unis



54
(18 à 75 ans)



En
préparation



Av. 2024 – Août 2026
6 mois de suivi

NCT06106672



17 biothérapies à base d'anticorps monoclonaux

De nombreux essais cliniques en cours ou en préparation évaluent différents anticorps ou fractions d'anticorps monoclonaux, chacun ciblant un élément donné (récepteur, protéine...) impliqué dans l'auto-immunité.

▪ Ces biomédicaments (ou biothérapies) conçus pour moduler l'activité du système immunitaire sont très souvent développés pour plusieurs maladies auto-immunes, dont la myasthénie. Plusieurs d'entre eux ont déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché ou d'accès précoce. Leur point commun est leur rapidité d'action en comparaison des traitements habituels de la myasthénie.

Mode d'action	Candidat-médicament
Anti-récepteurs néonataux Fc (anti-FcRn)	<ul style="list-style-type: none"> Efgartigimod (Vyvgart[®]) Rozanolixizumab (Rystiggo[®]) Nipocalimab (M281) Batoclimab (HBM9161)
Anti- complément	<ul style="list-style-type: none"> Zilucoplan ((Zilbrysq[®]) Cemdisiran (ALN-CC5) Pozelimab (Veopoz[®]) Ravulizumab (Ultomiris[®]) Éculizumab (Soliris[®]) Vemircopan (ALXN2050) Gefurulumab (ALXN1720) DNTH103 Nouveau
Anti-interleukines	<ul style="list-style-type: none"> Tocilizumab (Roactemra[®]) Satralizumab (Enspryng[®])
Anti-CD19	<ul style="list-style-type: none"> Inebilizumab (Uplizna[®])
Anti-BLyS et anti-APRIL	<ul style="list-style-type: none"> Télitacicept (RC18)
Anti-CD20	<ul style="list-style-type: none"> Rituximab (Mabthera[®])

Les **anticorps monoclonaux thérapeutiques** font partie des biothérapies. Leur nom scientifique se termine très souvent par « mab », pour « monoclonal antibody » qui signifie anticorps. Ils sont fabriqués en laboratoire par des cellules issues d'une même cellule-mère (un clone cellulaire) et ciblent un élément précis (récepteur, protéine...) impliqué dans la maladie à traiter. On parle aussi de « thérapie ciblée » ou de « biomédicament ».

La place respective de ces biothérapies dans le traitement de la myasthénie reste à définir. Quelles indications pour chacune d'entre elles ? Pour l'heure il s'agirait plutôt de traiter les formes réfractaires de la maladie, voire pour certains de « sécuriser » le laps de temps pendant lequel un traitement débutant par immunosuppresseur classique n'est pas encore efficace.

Faut-il associer ces nouveaux médicaments entre eux pour améliorer les résultats ? Se pose également la question du meilleur moment pour les débiter (dès le diagnostic, 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.

Autant d'interrogations auxquelles les nombreux essais cliniques en cours apporteront des éléments de réponse.

[DeHart-McCoyle M et al. BMJ Medicine 2023](#) [Gwathmey KG et al. Muscle Nerve. 2024](#)

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.



Les anti-FcRn

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.

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 une AMM ou le remboursement aux autorités de santé.

www.has-sante.fr/

L'état de **manifestation minimale** (ou MMS pour minimal manifestation status) correspond à l'absence de symptôme ou de limitation fonctionnelle liée à la myasthénie. Néanmoins, il persiste à l'examen une faiblesse de quelques muscles, ce qui différencie cet état de la rémission



Les récepteurs néonataux Fc

La majorité des anticorps produits par le système immunitaire sont des immunoglobulines de type G (IgG). 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.

Des médicaments 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'ensemble du système immunitaire.

Efgartigimod (Vyvgart®)



Le Vyvgart® en bref

- Développé par le laboratoire argenx.
- Administré en perfusion intraveineuse, par cycle de 4 perfusions hebdomadaires.
- Autorisation de mise sur le marché (AMM) européen.
- Autorisation d'accès précoce en France renouvelée au mois de juillet 2023.
- Un avis favorable au remboursement le 17 mai 2024.
- En association au traitement standard dans la myasthénie généralisée de l'adulte avec anti-RACH restant symptomatique.

[EMA. Summary of product characteristics](#) [HAS. Évaluation juillet 2023](#)
[HAS Avis sur les médicaments 17 mai 2024](#)

▪ Selon des données complémentaires parues ces derniers mois de l'essai Adapt ([NCT03669588](#)), mené notamment en France, le score mesurant l'impact de la myasthénie sur les activités du quotidien (MG-ADL) commence à s'améliorer une à deux semaines après la première perfusion d'efgartigimod et le fait davantage qu'avec le placebo. Cette amélioration est contemporaine de la diminution du taux d'IgG.

[Bril V et al. Eur J Neurol. 2024](#)

▪ Les données intermédiaires de l'extension en ouvert Adapt+ réaffirment la rapidité d'action (dès la semaine qui suit la première perfusion), l'efficacité et la bonne tolérance à plus long terme (18 mois) du Vyvgart®.

[Howard JF Jr et al. Front Neurol. 2024.](#)

▪ Des résultats hors essai clinique, en « vie réelle », dans différents pays sont parus qui confortent les données déjà acquises en montrant, dans la myasthénie avec anti-RACH mais aussi avec anti-MuSK, anti-LRP4 et séronégative :

- ➔ une efficacité rapide, souvent dès le premier cycle de perfusion, chez la majorité des patients (jusqu'à 86% sont améliorés selon les études), d'importance variable (jusqu'à 40% des patients en état de manifestation minimale) et de durée variable (entre 4 et 12 semaines pour l'une des études) avant qu'un nouveau cycle de perfusion ne soit nécessaire,
- ➔ une amélioration sensible du cours de la maladie et de sa gravité (hospitalisation, immunoglobulines, doses de corticoïdes...),
- ➔ une bonne tolérance, les effets indésirables les plus fréquents étant les infections (urinaire, respiratoire...), nausées, diarrhées et maux de tête.



Au-delà, ces études attestent de l'entrée progressive du Vyvgart® dans les pratiques des médecins. Ainsi au Japon, cette biothérapie a été prescrite à près de 3% des patients inscrits au registre national de la myasthénie dans les cinq mois qui ont suivi l'AMM du produit dans ce pays.

[Frangiamore R et al. Eur J Neurol. 2024](#) [Singer M et al. Muscle & Nerve. 2024](#)
[Katyal N et al. Muscle & Nerve. 2023](#) [Suzuki S et al. Neurol Clin Pract. 2024](#)
[Fuchs L et al. J Neurol. 2024](#)

- L'évaluation de l'efgartigimod se poursuit avec le lancement à l'étranger de quatre nouveaux essais cliniques depuis l'an passé : dans la myasthénie sans anti-RACH (NCT06298552), chez la femme enceinte (NCT06299748), autour d'une thymectomie (NCT06221501) et en vie réelle (NCT06298565).
- Également à l'étranger, l'essai nommé AdaptSc+ (NCT04818671) évalue l'administration de l'efgartigimod par voie sous-cutanée et l'essai en ouvert (NCT05374590) recrute des enfants et des adolescents pour un traitement par efgartigimod et un suivi au long cours (4 ans).
- La France participe à deux autres essais cliniques. Le premier évalue en ouvert l'efgartigimod chez des enfants et adolescents atteints de myasthénie généralisée avec anti-RACH.

Un « **NCT** » correspond au numéro qui répertorie chaque essai clinique sur le site internet [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), la base de données la plus complète sur les essais cliniques dans le monde. Elle dépend du National Institutes of Health (NIH). Cliquer sur ce numéro dans le texte ouvre la page descriptive de l'essai (en anglais).

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

Essai dans la myasthénie juvénile



France et étranger



**12
(2 à 18 ans)**



Recrutement en cours



**Oct. 2021 – Août 2024
6,5 mois de suivi**

NCT04833894

Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité

Le second, en ouvert également, est conduit chez des adultes atteints d'une forme généralisée de myasthénie avec anti-RACH, pour comparer deux rythmes d'administration.

Essai ADAPT NXT



France et étranger



**69
(18 ans et plus)**



Recrutement terminé



**Déc. 2021 – Avril 2025
Jusqu'à 2,5 ans de suivi**

NCT04980495

Phase III
Efficacité

Rozanolixizumab (Rystiggo®)

Le Rystiggo® en bref

Développé par le laboratoire UCB Pharma.

- Administré par voie sous-cutanée en cycles de quatre injections espacées d'une semaine, puis selon l'évolution clinique.
- Autorisation de mise sur le marché (AMM) européen (janvier 2024).
- En complément d'un traitement standard dans la myasthénie généralisée de l'adulte anti-RACH+, mais aussi, c'est une première, anti-MuSK+.
- Après une autorisation d'accès compassionnel en France fin 2022, avis favorable au remboursement en mai 2024.

[UCB. Press release. 08 January 2024](#) [Hitt EM. Ann Pharmacother. 2024](#)
[Commission européenne. Résumé des caractéristiques du Rystiggo](#) [HAS Décision du 25 avril 2024](#)
[HAS Avis sur les médicaments 17 mai 2024](#)



▪ Après avoir analysé les résultats des différents essais, des neurologues du Centre for Neuromuscular Diseases de Toronto (Canada) concluent que le rozanolixizumab (Rystiggo®) est efficace sur le plan biologique avec une réduction des IgG pathogènes jusqu'à -78%, similaire à celle des échanges plasmatiques, et sur le plan clinique avec une amélioration des différents scores d'évaluation (MG-ADL, QMG, MGC et MG-PRO).


Bien toléré, ses effets indésirables les plus fréquents sont des maux de tête. Il est plus facile et rapide à administrer (sous-cutané) que d'autres anti-FcRn (intraveineux). Restent à confirmer ces bons résultats en vie réelle.

[Matic A et al. Expert Opin Biol Ther. 2023](#)


▪ Dans l'attente, UCB pharma s'apprête à l'évaluer en ouvert chez l'enfant et l'adolescent avec anti-RACH ou anti-MuSK.

Phase II
Effet/Dose


Essai en population pédiatrique




Sites non précisés



**12
(2 à 17 ans)**



**Essai en
préparation**




**Mai 2024 – Août 2026
4 mois de suivi**

NCT05681715


Un autre essai clinique, en ouvert également, se poursuit en Amérique du Nord, au Japon et en Europe (mais pas en France) sur la capacité d'adultes à s'administrer eux-mêmes le rozanolixizumab.

Phase III
Efficacité


Essai de l'auto-administration




Étranger



**62
(18 ans et plus)**



**Recrutement
terminé**



**Avril 2023 – Avril 2024
4 mois de suivi**

NCT05681715

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. Il ne dispose pas encore d'une AMM ni d'une autorisation d'accès précoce.

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.

Les résultats de VIVACITY-MG

L'essai de phase II VIVACITY-MG a évalué le nipocalimab contre placebo chez 68 adultes atteints de myasthénie généralisée réfractaire avec anti-RACH (94%) ou anti-MuSK, en Amérique du Nord et en Europe (mais pas en France).

- Dans cet essai, le candidat-médicament a entraîné une réduction rapide (dès une semaine) et significative (-42 à -69% en moyenne) des IgG totales.
- À deux mois du début du traitement, il existait une amélioration du score MG-ADL chez une proportion plus grande de participants traités par nipocalimab que sous placebo, mais cette différence n'était pas significative statistiquement.

[Antozzi C et al. Neurology. 2024](#)

Phase I
Tolérance

Une étude de phase I a investigué différentes durées de perfusion (de 7,5 à 60 minutes) du nipocalimab contre placebo chez 40 personnes. Elles se sont avérées équivalentes en termes de pharmacocinétique (taux du



médicament dans le sang) et d'évolution du taux d'IgG, un résultat en faveur de perfusions plus brèves dans les essais cliniques à venir.

[Leu JH et al. Front Neurosci. 2024](#)

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

Essai contre placebo et son extension en ouvert



France et étranger



**198
(18 ans et plus)**



Recrutement en cours



**Juil. 2021 – Avril 2026
4 ans de suivi**

NCT04951622

Phase III
Efficacité

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.

Essai en population pédiatrique



Étranger



**12
(2 à 18 ans)**



Recrutement en cours




**Juil. 2022 – Déc. 2025
3 ans de suivi**


NCT05265273

Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité


Batoclimab (HBM9161)

 Développé par *Harbour BioMed*, le batoclimab s'administre par voie sous-cutanée. Il a fait l'objet en 2020 d'un essai de phase II contre placebo ([NCT04346888](#)) suivi d'une période en ouvert. Ses résultats encourageants ont ouvert la voie à une étude de phase III ([NCT05039190](#)) dont les résultats sont parus en mars 2024.

 **Le bilan de la phase III**

Mené en Chine, l'essai a inclus 132 personnes atteintes de myasthénie généralisée avec anti-RACH, anti-MuSK ou séronégative (un seul patient) traitées par batoclimab ou placebo à raison d'une injection par semaine pendant 6 semaines, avec un second cycle de traitement si nécessaire.

- Le taux de participants ayant vu leur score MG-ADL s'améliorer a été significativement plus important sous batoclimab que sous placebo, dès la deuxième semaine de traitement. L'importance de cette amélioration a également été, en moyenne, supérieure.
- L'anti-FcRn a été bien toléré, même si 70% des participants sous batoclimab ont déclaré des effets secondaires liés au traitement, versus près de 37% sous placebo.

 [Yan C et al. JAMA Neurol. 2024](#)

*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.*

- L'évaluation du batoclimab se poursuit, notamment avec un essai en Amérique du Nord, en Asie et en Europe (mais pas en France) qui teste le candidat-médicament à la dose de 340 ou 680 mg, contre placebo, injecté une fois par semaine, pendant un an et demi.

[Benatar M et al. BMJ Neurology Open 2024](#)

Phase III
Efficacité

Essai du batoclimab contre placebo à long terme



Étranger

240
(18 ans et plus)Recrutement
en coursJuin 2022 – Avril 2025
3 ans de suivi

NCT05403541

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 la myasthénie.
- Plusieurs candidats-médicaments 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.

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...).

Des biomarqueurs sont nécessaires pour distinguer les patients susceptibles de répondre le mieux aux anti-compléments, et éviter un traitement inutile aux autres. Lors du congrès *Myology 2024* organisé à Paris par l'AFM-Téléthon, une équipe catalane a présenté un nouveau test, en développement, pour déceler dans le sang l'activation du complément via la mesure du complexe d'attaque membranaire.

[San PP et al. Front Neurol. 2023](#)

[Ugarte-Orozco M et al. P150. Myology 2024 Abstract book](#)



À noter

Les traitements qui ciblent le complément ne conviennent pas à la myasthénie avec auto-anticorps anti-MuSK car ces anticorps appartiennent au sous-groupe des IgG4, qui n'activent pas le complément. En revanche, cette forme de myasthénie est accessible aux anti-FcRn.

[Vakrakou AG et al. Front Immunol. 2023](#)

Zilucoplan (Zilbrysq®)

Le Zilbrysq® en bref

- Développé par le laboratoire UCB pharma.
- Auto-administré par voie sous-cutanée, une fois par jour.
- Autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en décembre 2023.
- Autorisation d'accès précoce en France depuis mars 2023.
- Avis favorable au remboursement émis le 4 avril 2024 en addition au traitement standard (incluant des immunosuppresseurs) chez l'adulte atteint de myasthénie auto-immune généralisée avec anti-RACH restant symptomatique.

[UCB Press release 4 December 2023](#) [HAS Avis sur le Zilbrysq Avril 2024](#)

[EMA Résumé des caractéristiques du produit Zilbrysq](#)



Les autorisations délivrées par les autorités de santé se fondent notamment sur les bons résultats (amélioration rapide et bonne tolérance) de l'essai de phase III nommé Raise (NCT04115293), qui a évalué le zilucoplan contre placebo dans la myasthénie généralisée modérée à sévère avec anti-RACH chez 174 adultes dans différents pays, dont la France.

Phase III
Efficacité

- Des résultats complémentaires de l'essai Raise et de son extension Raise-XT sont parus début 2024. Ils mettent en exergue un effet significatif, sur le plan statistique et clinique, du Zilbrysq® en comparaison du placebo sur la fatigue à trois mois du début du traitement. Cette différence est encore présente à 14 mois du démarrage des injections.

[Weiss MD et al. J Neurol. 2024](#)

- Toujours en cours, l'essai Raise-XT évalue le candidat-médicament à long terme. Selon des résultats intermédiaires publiés en avril 2024, l'amélioration (score MG-ADL) se poursuit, ou s'amorce rapidement pour les participants qui étaient auparavant sous placebo, et la tolérance du traitement reste bonne à 14 mois du début de cet essai.

[Howard JF Jr et al. Ther Adv Neurol Disord. 2024](#)

Essai RAISE-XT



France et
étranger



200
(18 ans et plus)



Recrutement
terminé



Déc. 2019 – Mai 2026
3 ans de suivi

NCT04225871

Phase III
Efficacité

- Un autre essai teste le passage d'un anti-C5 administrable en perfusion intraveineuse (éculizumab ou ravulizumab) au zilucoplan.

Essai de l'éculizumab ou du ravulizumab au zilucoplan



États-Unis



26
(18 à 85 ans)



Recrutement
terminé



Oct. 2022 – Juil. 2024
4 mois de suivi

NCT05514873

Phase III
Efficacité

- UCB a également lancé, en avril 2024, un essai en ouvert du Zilbrysq® chez les adolescents, aux États-Unis, en Italie et en Corée du sud.

Essai ziMyG dans une population adolescente



Étranger



8
(12 à 17 ans)



Recrutement
en cours



Avril 2024 – Déc. 2026
3,5 mois de suivi

NCT06059599

Phase III
Efficacité

Cemdisiran seul ou associé au pozelimab



Le cemdisiran (ALN-CC5) est un petit ARN-interférent (siRNA en anglais) qui cible la fraction 5 du complément. Le pozelimab (REGN3918 ou Veopoz®) est un anticorps monoclonal également dirigé contre C5. Les autorités de santé américaines lui ont accordé en août



2023 une première autorisation de mise sur le marché pour une pathologie génétique du système immunitaire, la maladie de Chaple. Ils sont administrés par voie sous-cutanée et sont également à l'essai dans l'hémoglobininurie paroxystique nocturne.

Hoy SM. Drugs. 2023



Un petit ARN interférent ou **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.

- Les deux produits 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.

Phase III
Efficacité

Essai NIMBLE



France et
étranger



235
(18 ans et plus)



Recrutement
en cours



Déc. 2021 – Mars 2028
3 ans de suivi

NCT05070858

Ravulizumab (Ultomiris®)



L'Ultomiris® en bref

- Développé par le laboratoire Alexion.
- Administré en perfusion intraveineuse avec un délai de 2 semaines entre la 1^e et la 2^e perfusion, puis de 8 semaines entre les suivantes.
- Autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe en novembre 2022.
- Autorisation d'accès précoce en France depuis 2022, renouvelée en 2023.
- Avis favorable au remboursement en mars 2023 en addition au traitement standard (dont immunosuppresseurs de première ligne) chez les adultes atteints de myasthénie généralisée avec anti-RACH, restant symptomatiques.



[HAS Décision d'accès précoce Juillet 2023](#)

[Antozzi C et al. Patient Relat Outcome Meas. 2023](#)

[EMA Summary of product characteristics](#)

[HAS Extension d'indication Mars 2023](#)

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.

L'essai de phase III qui a permis d'obtenir les autorisations d'accès à l'Ultomiris® dans la myasthénie se nomme Champion-MG. Il a rassemblé 175 participants atteints de myasthénie généralisée avec anti-RACH traités par ravulizumab ou placebo pendant 6 mois.

- Publiée en 2024, une analyse complémentaire de ses résultats retrouve une meilleure efficacité d'un traitement précoce par Ultomiris®, dans les deux ans qui suivent le diagnostic, mais la différence n'est pas significative. [Howard JF Jr et al. Muscle & Nerve. 2024](#)

Différents résultats de l'extension en ouvert de l'essai Champion-MG sont parus mi-2023 ou ont été communiqués lors du congrès *Myology* organisé à Paris par l'AFM-Téléthon en avril 2024.

Ils confirment la bonne tolérance et l'efficacité de l'anti-C5 à plus long terme (jusqu'à trois ans) sur les symptômes de la maladie, avec une amélioration durable du score MG-ADL et une évolution comparable du score quantitatif QMG. Les 113 participants qui prenaient également des corticoïdes durant



cet essai étaient 37% à la fin de l'essai à en avoir une dose supérieure à 10mg/ jour, contre 58% au début de l'essai.

[Meisel A et al. J Neurol. 2023](#) [Vu T et al. P152. Myology 2024 Abstract book](#)

De l'éculizumab au ravulizumab

Des neurologues japonais ont publié des résultats en vie réelle, hors essai clinique :

- 3% des 1 106 patients atteints au Japon de myasthénie réfractaire avec anti-RACH ont bénéficié d'un traitement par éculizumab (Soliris®), un autre anti-C5, pendant trois ans en moyenne, avec une bonne efficacité pour 70% d'entre eux (réduction \geq à 3 points du score MG-ADL)
- 15 patients sont ensuite passés, avec succès, de l'éculizumab au ravulizumab, et 64% d'entre eux ont déclaré préférer le second en raison notamment d'une moindre fréquence des perfusions (1/8 semaines versus 1/2 semaines en traitement d'entretien), de la possibilité de planifier des activités en conséquence et de la qualité de vie.

[Tokuyasu D et al. Ann Clin Transl Neurol. 2024](#)

- L'évaluation du Ravulizumab se poursuit, avec une étude observationnelle de la sécurité d'usage de l'anti-C5 pendant la grossesse et un essai chez l'enfant,

Étude observationnelle



Non précisé



300 femmes enceintes



Essai en préparation



Mars 2024 – Oct. 2023
4 mois de suivi

NCT06312644

Essai en population pédiatrique



France et étranger



12 (6 à 17 ans)



Recrutement en cours



Juin 2023 – Juil. 2028
4 mois de suivi

NCT05644561

Phase III
Efficacité

Éculizumab (Soliris®)

Le Soliris® en bref

- Développé par le laboratoire Alexion.
- Administré en perfusion intraveineuse d'une durée de 25 à 45 minutes, sur le rythme d'une injection par semaine pendant un mois puis d'une toutes les deux semaines.
- Autorisation de mise sur le marché, en France notamment, dans la myasthénie généralisée réfractaire avec anti-RACH, chez l'adulte et l'enfant à partir de six ans.

[EMA Résumé des caractéristiques produit Soliris](#)

[Base de données publiques des médicaments Fiche info Soliris](#)

- 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'éculizumab ou du ravulizumab est en cours de constitution.



Étude observationnelle C5ITs



États-Unis



500
(enfants et adultes)



Recrutement
en cours



Déc. 2019 – Déc. 2029
5 ans de suivi

NCT04202341

Vemircopan (ou ALXN2050)



L'ALXN2050 ou vemircopan du laboratoire Alexion inhibe un composé (le facteur D) qui intervient dans une voie d'activation du complément, avec la fraction C3. Administré par voie orale, il est également développé dans l'hémoglobinurie nocturne paroxystique.

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

Phase II
Effet/Dose

Essai contre placebo



Étranger



70
(18 ans et plus)



Recrutement
terminé



Déc. 2021 – Déc. 2025
2 ans de suivi

NCT05218096

Gefurulimab (ou ALXN1720)



Le gefurulimab ou ALXN1720 d'Alexion 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.

Phase III
Efficacité

Essai contre placebo



France et
étranger



254
(18 ans et plus)



Recrutement
en cours



Nov. 2022 – Juil. 2027
6 mois de suivi

NCT05556096

- Alexion a lancé fin 2023 un nouvel essai de phase I, chez des adultes en bonne santé, pour comparer deux dispositifs d'injection sous-cutanée (seringue préremplie manuelle versus stylo auto-injecteur) et trois sites d'injection (abdomen, cuisse et bras).

Phase I
Tolérance

Essai chez l'adulte indemne de myasthénie



Canada et
Royaume-Uni



174
(18 à 65 ans)



Recrutement
en cours



Nov. 2023 – Avr. 2025
3 mois de suivi

NCT06208488



Un anti-C1, le DNTH103



Basée aux États-Unis, la société de biotechnologie *Dianthus therapeutics* développe le DNTH103, un anticorps monoclonal auto-administré par voie sous-cutanée. Il est dirigé contre la seule fraction active C1 du complément. Ne se liant pas à sa fraction inactive, cela permettrait de réduire la dose nécessaire à chaque injection, 2 ml toutes les deux semaines. Le laboratoire argue également que la liaison à C1 (et non à C5) réduirait le risque d'infections secondaires.

Des données sur ce candidat-médicament ont été communiquées mi-avril 2024 lors du congrès annuel de l'Académie américaine de neurologie :

➔ un essai de phase I conduit chez 60 personnes en bonne santé a évalué différentes doses de DNTH103 et aurait permis de valider son activité, sa longue demi-vie et sa bonne tolérance potentielle.

➔ d'après les résultats d'une étude préclinique, sur un modèle cellulaire de myasthénie, le DNTH103 améliorerait le fonctionnement de la jonction neuromusculaire réduisant davantage l'indice de fatigue liée à la contraction musculaire qu'une dose supérieure d'anti-C5.

[Dianthus therapeutics Approche and pipeline, consulté le 26.04.2024](#)

[Gokhale S et al. Abstract book AAN 2024](#) [Dianthus Press release 11 April 2024](#)

▪ *Dianthus therapeutics* a initié outre-Atlantique début 2024 un essai nommé Magic, dans la myasthénie généralisée de l'adulte avec anti-RACH. Le DNTH103 sera également évalué dans des maladies auto-immunes des nerfs (neuropathies).

Phase I
Tolérance

Essai Magic contre placebo



États-Unis



60
(18 à 75 ans)



Recrutement
en cours



Fév. 2022 – Déc. 2025
9 mois de suivi

NCT06282159

Phase II
Effet/Dose

Les anti-interleukines 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 genèse 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.

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

Tocilizumab (Roactemra®)



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

Ces derniers mois, deux publications relatives au Roactemra® dans la myasthénie auto-immune sont parues :

➔ un essai en ouvert a inclus 14 participants atteints de myasthénie avec anti-RACH traités avec une perfusion de tocilizumab toutes les 4 semaines






et suivis durant 11 mois et à ce terme, près de 86% des participants avaient atteint le statut de manifestation minimale et près de 30% a pu arrêter les corticoïdes.


➔ après trois mois de traitement, le tocilizumab entraîne une amélioration significative sans effets indésirables graves dans la myasthénie à début tardif, selon les résultats d'une étude rétrospective menée auprès de cinq patients âgés de plus de 65 ans et diagnostiqués récemment d'une myasthénie avec anti-RACH également traitée par corticoïdes.

[Jia D et al. Aging Dis. 2024](#) [Yang TT et al. J Inflamm Res. 2023](#)

▪ 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 contre placebo			
				NCT05067348
Chine	64 (18 à 80 ans)	Recrutement en cours	Juil. 2022 – Sept. 2024 3,5 mois de suivi	
Phase II Effet/Dose	Essai tMG-E en ouvert			
Phase III Efficacité				NCT05716035
Chine	64 (18 à 80 ans)	Recrutement en cours	Avril 2023 – Déc. 2024 3,5 mois de suivi	

Satralizumab (Enspryng®)


 Le **satralizumab** du laboratoire Roche est un anticorps dirigé contre l'IL-6 administré en sous-cutané. Il est déjà commercialisé en Europe dans une maladie auto-immune du système nerveux (neuromyéélite optique) et le traitement de certaines formes de Covid-19.

▪ Le groupe Roche et sa filiale *Chugai Pharmaceutical* ont déployé fin 2021, dans plusieurs pays dont la France, un essai de phase III nommé Luminesce (NCT04963270) dans la myasthénie généralisée séropositive (anti-RACH, MuSK ou LRP4) de l'adulte symptomatique en dépit du traitement.

Phase III
Efficacité

 **Des nouvelles par voie de communiqué de presse**
 En mars 2024, *Chugai pharma* a annoncé que l'Enspryng® a eu un effet statistiquement significatif sur le score MG-ADL (critère principal d'évaluation) dans le cadre de l'essai Luminesce, mais que les résultats ne sont pas à la hauteur de ses attentes en ce qui concerne l'importance du bénéfice clinique de l'anti-IL-6, sans fournir plus de détails pour la suite.
[Chugai Pharmaceutical. Press release March 21, 2024](#)

Un anti-CD19

 L'**inebilizumab** (Uplizna®) a reçu en mai 2022 une autorisation d'accès précoce sur le marché français pour soigner une forme de neuromyéélite optique. Développé par le laboratoire *Viela bio*, aujourd'hui propriété d'Amgen, ce médicament est un anticorps monoclonal dirigé contre la



protéine CD19, localisée à la surface des lymphocytes B (les cellules à l'origine des plasmocytes, qui secrètent les auto-anticorps).


▪ Le laboratoire Amgen évalue l'Uplizna® 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 de longue durée.


Essai MINT contre placebo puis en ouvert

				NCT04524273
France et étranger	238 (18 ans et plus)	Recrutement terminé	Août 2020 – Nov.2027 3 ans de suivi	

Phase III
Efficacité

Un anti-BLyS et anti-APRIL

 Le **télitacépt** ou RC18 est envisagé dans plusieurs maladies auto-immunes dont la myasthénie. La Chine lui a accordé l'an passé une autorisation de mise sur le marché dans le lupus érythémateux disséminé. En 2022, les autorités de santé nord-américaines lui avaient attribué le statut de médicament orphelin pour la myasthénie.

 **Quel mode d'action pour le télitacépt ?**
 Développé par le laboratoire *RemeGen*, le télitacépt 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 télitacépt 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.

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.

▪ Alors que les résultats définitifs d'un essai de phase II du télitacépt en ouvert ([NCT04302103](#)) ne sont pas encore parus, des neurologues chinois ont publié des articles faisant état de l'efficacité du candidat-médicament chez trois personnes atteintes de myasthénie réfractaire avec anti-RACH.

[Guo Q et al Front Immunol. 2023](#) [Zhang Z et al. J Neurol. 2024](#)

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


Phase II
Effet/Dose

Essai contre placebo

				NCT05737160
Chine	100 (18 à 80 ans)	Recrutement en cours	Mars 2023 – Mai 2027 11 mois de suivi	

Phase III
Efficacité

Un anti-CD20

 Le **rituximab** (Mabthera®, Truxima®...) est un anticorps monoclonal qui se lie de façon spécifique à la protéine CD20, laquelle 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 rituximab est déjà sur le marché, utilisé depuis des années dans la polyarthrite rhumatoïde (une autre maladie auto-immune) et certains cancers du sang.

Le saviez-vous ?

Une expérience de 25 ans

- La première utilisation du rituximab dans la myasthénie date de 1999, chez un jeune homme de 29 ans atteint d'une myasthénie réfractaire après une greffe de cellules souches pour une leucémie.
- Ce médicament est de plus en plus utilisé depuis, 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.

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).

www.has-sante.fr

Malgré les données accumulées ces dernières années, des questions restent en suspens. Ainsi, si l'efficacité du rituximab dans la myasthénie avec anti-MuSK semble solidement étayée, les données sont moins univoques dans la myasthénie avec anti-RACH. Des progrès restent également à accomplir dans l'harmonisation des modalités du traitement (dose notamment) et dans son suivi, selon des neurologues d'un centre expert barcelonais.

Vesperinas-Castro A et al. Front Neurol. 2023

- La Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild (Paris) s'apprête à lancer un essai clinique dans la myasthénie oculaire récente (moins de six mois) non traitée par médicament immunosuppresseur. L'objectif est de savoir si un traitement par corticoïdes, associé à du rituximab en cas de réapparition des symptômes oculaires lors de la diminution des doses de corticoïdes, se montre efficace pour empêcher la généralisation de la maladie.

Phase III
Efficacité

Essai IMCOMG dans la myasthénie oculaire



France



128
(18 ans et plus)



En
préparation



Juin 2024 – Juin 2029
2 ans de suivi

NCT06342544

- L'essai Refine évalue pour sa part le rituximab contre placebo chez l'adulte atteint de myasthénie avec anti-RACH.

Phase III
Efficacité

Essai Refine contre placebo



Italie



40
(18 ans et plus)



Recrutement
en cours



Fév. 2022 – Juil. 2025
11 mois de suivi

NCT05868837



Quoi de neuf du côté des traitements « classiques » ?

Les traitements les plus anciens de la myasthénie auto-immune continuent d'être étudiés et certains d'entre eux font l'objet d'essais cliniques. L'objectif ? Affiner leur utilisation (indications, voie d'administration...) et améliorer leur rapport efficacité/ tolérance.

Azathioprine versus mycophénolate

Plus de la moitié des patients traités par mycophénolate mofétil (Cellcept®) ou azathioprine (Imurel®) ressentent une amélioration de leur qualité de vie, sans qu'une différence d'efficacité clinique soit décelable entre les deux médicaments. Ainsi s'est conclu l'essai Promise-MG (NCT03490539) conduit aux États-Unis et au Canada chez 78 adultes atteints de myasthénie avec anti-RACH ou anti-MuSK.

- Si les effets indésirables associés à l'azathioprine étaient potentiellement plus sévères que ceux du mycophénolate, cet essai montre que des doses plus faibles d'azathioprine que celles recommandées pourraient être efficaces, réduisant d'autant le risque de ces effets secondaires.

[Narayanaswami P et al Lancet Neurol. 2024](#)

- Comme le soulignent deux neuropédiatres britanniques dans la même revue, ces résultats montrent que ces deux « vieux » médicaments constituent toujours une option de traitement efficace, peu coûteuse (ils sont génériques) et avec des effets secondaires à long terme bien connus. Autant d'atouts pour résister aux médicaments plus récents.

[Ramdas S et al. Lancet Neurol. 2024](#)

Le Firdapse® repositionné



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.

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



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. Il pourrait représenter une solution complémentaire dans la 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.

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.

- Un hôpital universitaire néerlandais mène un essai clinique qui évalue l'amifampridine et la pyridostigmine (Mestinon®) contre placebo dans la myasthénie, généralisée ou oculaire, avec anti-RACH.

Essai IMPACT-MG



Pays-Bas



24
(18 ans et plus)



Recrutement
en cours



Mar. 2023 – Sep. 2024
1 mois de suivi

NCT05919407

Phase III
Efficacité



La thymectomie, quand et comment ?

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.

Quelles indications ?

Un essai international de phase III nommé MGTX avait montré, en 2016, que la thymectomie est également utile en l'absence de thymome dans la myasthénie avec anti-RACH.

- Des chirurgiens texans ont analysé les dossiers médicaux de 45 adultes diagnostiqués d'une myasthénie avant l'âge de 50 ans et qui ont eu une thymectomie **en l'absence de thymome**. Après l'intervention, la nécessité de recourir à un traitement des poussées de la maladie (immunoglobulines ou échanges plasmatiques) a diminué (44% à 24%) mais l'usage des corticoïdes a augmenté (53% à 66%).

[*Deboever N et al. J Thorac Dis. 2023*](#)

- Une autre étude, menée aux États-Unis, souligne les bénéfices de la thymectomie dans la **myasthénie précoce**. Elle a porté sur deux groupes d'enfants : 238 ont eu une thymectomie et 213 n'ont pas été opérés. Trois ans après l'intervention, le premier groupe a vu son traitement s'alléger et connu moins d'hospitalisations liées à la myasthénie, ces paramètres n'ayant pas varié de façon significative pour les enfants non opérés.

[*De Boer C et al. Pediatr Neurol. 2023*](#)

Quelles techniques opératoires ?

Une thymectomie peut être transternale (section du sternum ou sternotomie) ou mini-invasive (thoracoscopie vidéo-assistée ou VATS, chirurgie assistée par robot ou RATS). Ces différentes techniques sont évaluées et comparées par différents essais cliniques en Asie (NCT05262582, NCT02317224...) ou aux États-Unis (NCT05150210).

- À Barcelone, 113 patients atteints d'un thymome ou d'une hyperplasie du thymus ont bénéficié entre 1990 et 2021 d'une thymectomie, dont 73 par thoracoscopie **vidéo-assistée** (VATS). De l'analyse de leurs dossiers il ressort que la VATS, en comparaison de la thymectomie avec sternotomie :
 - ➔ provoque moins de complications pendant et après l'intervention, une morbidité réduite et une durée de séjour postopératoire plus courte,
 - ➔ s'accompagne d'un meilleur contrôle à long terme des symptômes de la myasthénie et d'un taux de récurrence locale et à distance plus faible.

[*Trujillo Reyes JC et al. Front Neurol. 2024*](#)



La thymectomie robot-assistée, en pratique

Pour enlever le thymus, le chirurgien visualise sur un écran un agrandissement (10 fois) en trois dimensions de la zone opératoire. Il commande avec des manettes les mouvements fins et précis du robot (par exemple le Da Vinci) à travers une mini-incision.

- En Italie, 103 patients ont bénéficié d'une thymectomie **assistée par robot** au cours des dix dernières années. En dépit d'un temps d'intervention plus long, ils ont eu moins de complications postopératoires et une durée d'hospitalisation plus courte que 110 patients ayant eu une thymectomie sans l'assistance d'un robot et avec section du sternum.

Pour le reste, il n'y a eu aucune différence significative entre ces deux groupes (évolution tumorale, taux d'amélioration de la myasthénie, de



rémission complète...) aux termes d'un suivi de cinq ans en moyenne et ce même pour les thymomes les plus avancés.

[Sicolo E et al. Cancers \(Basel\). 2024](#)

L'activité physique

Dès lors que la myasthénie est stabilisée, une activité physique adaptée est souhaitable. Elle aide notamment à lutter contre le « désentraînement » à l'effort, dû à la maladie, mais aussi le cas échéant contre les effets secondaires des corticoïdes pris au long cours.

- Des résultats présentés par une équipe de l'institut de myologie (Paris) lors du congrès international *Myology 2024* de l'AFM-Téléthon confirment le bien-fondé de cette recommandation.

Issus de l'analyse de neuf études menées chez l'adulte âgés de 45 à 65 ans, ils montrent la sécurité et l'efficacité d'un programme d'activité physique comportant, selon les études, des séances de 30 à 90 minutes sur un rythme de quotidien à hebdomadaire pendant huit à 24 semaines. Ces séances n'ont provoqué aucune crise myasthénique et ont entraîné une amélioration de la force de certains muscles des cuisses, du score MG-ADL, de la capacité à marcher et à se relever d'une chaise notamment.

[Birnbaum S et al. P154. Myology 2024 Abstract book](#)

*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.



MYaEX lève le voile sur les obstacles et facilitateurs à la pratique

En collaboration avec l'AFM-Téléthon, une équipe de l'Institut de Myologie (Paris) a conduit l'enquête nationale MYaEX auprès de 455 adultes atteints de myasthénie, stable pour 53% d'entre eux. D'après ses résultats, communiqués lors de *Myology 2024* :

- ➔ 54% des participants déclarent faire de l'exercice physique, définie dans cette enquête comme toute activité physique structurée, planifiée, répétée, volontaire, active, ayant pour but l'amélioration ou l'entretien de la forme physique.

Ces pratiquants ont une corpulence plus faible, déclarent être moins fatigués et ont une meilleure qualité de vie que les non-pratiquants. Le facteur facilitant leur pratique le plus souvent cité est d'améliorer leur santé et leurs symptômes.

- ➔ Les non-pratiquants sont 77% à déclarer vouloir faire de l'exercice physique, mais 48% à avoir peur d'en faire, près du quart à ne pas savoir si l'exercice est contre-indiqué dans la myasthénie ou non, et 17% à penser que c'est le cas.

Le frein à leur pratique qu'ils citent le plus souvent est la santé/ les symptômes, et le facilitateur le plus souvent cité est le coaching / la supervision spécialisée.

[Birnbaum S et al. P153. Myology 2024 Abstract book](#)

Depuis juin dernier, deux nouveaux essais cliniques en lien avec l'activité physique dans la myasthénie ont vu le jour.

- L'Université du Missouri évalue les effets sur la jonction neuromusculaire et la fatigabilité d'un programme d'exercices couplé à une électrostimulation musculaire « corps entier » (port d'une combinaison qui intègre des électrodes en regard de muscles se contractant sous l'effet d'un courant de faible intensité), deux fois par semaine pendant un mois.

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

Essai de l'électrostimulation associé à l'exercice



États-Unis



16
(18 ans et plus)



Recrutement
en cours



Juil. 2023 – Déc. 2024
5 semaines de suivi

NCT06064695



- L'Université d'Uppsala conduit l'essai Dig-MG évaluant l'efficacité sur la fatigue d'un coaching en ligne de 12 semaines portant sur l'activité physique et le sommeil, avec suivi des participants via une bague « intelligente » (*Oura Ring*) capable de mesurer différents paramètres.

Essai Dig-MG



Suède



80
(18 à 90 ans)



**Recrutement
en cours**



Juil. 2023 – Juil. 2025
7 mois de suivi

NCT05992025

L'acupuncture en complément

Associer des séances d'acupuncture au traitement classique de la myasthénie auto-immune (corticoïdes, pyridostigmine...) en améliorerait de façon significative l'efficacité, selon l'analyse d'une quinzaine d'études sur cette thérapie traditionnelle chinoise utilisée en traitement complémentaire pendant quatre à 24 semaines. Ses auteurs plaident néanmoins pour la réalisation d'essais cliniques, de meilleure qualité, afin de pouvoir conclure de manière plus précise et plus fiable.

[Xue H et al. PLoS One. 2024](#)

- Dans le Minnesota, un essai clinique compare deux groupes de patients atteints de myasthénie. Tous bénéficient de séances d'acupuncture deux fois par semaine pendant 12 semaines. Elles commencent de suite pour certains, et 12 semaines plus tard pour les autres.

Phase III
Efficacité

Essai AcuMG



Italie



20
(18 à 80 ans)



**Recrutement
terminé**



Mai 2022 – Juil. 2024
2,7 mois de suivi

NCT05230082

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.

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



France



100
(18 ans et plus)



**Essai en
préparation**



Janv. 2021 – Mai 2025
6 mois de suivi

NCT04714658



Bases de données et études observationnelles

Les bases, registres et entrepôts de données de santé et études cliniques observationnelles sont essentielles pour préciser l'histoire naturelle d'une maladie, suivre sa fréquence, améliorer son diagnostic et sa prise en charge.

Pour les patients en France

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 société britannique de recherche en santé numérique Vitaccess déploie aux États-Unis et dans quatre pays d'Europe, dont la France, un registre qui rassemblera des données en vie réelle.

Elles seront renseignées sur une plateforme digitale, accessible via un smartphone ou une tablette, par les participants (adultes atteints de myasthénie) tous les six mois et par leurs médecins lors du suivi habituel.



Et ailleurs ?

Différents registres et bases de données compilent les données de personnes atteintes de myasthénie dans différents pays du monde.

➔ Leur raison d'être est souvent **générale** (améliorer les connaissances sur la maladie et sa prise en charge). C'est le cas notamment des registres *Explore MG registry* (NCT03792659), *Explore-MG2* (NCT06002945), *Myasthenia gravis patient registry* (MGR) et *Duke myasthenia gravis clinic registry* aux États-Unis, ou encore du *Myasthenia Gravis Registry of China* (NCT06241521) créé cette année à Shanghai.

➔ D'autres registres sont centrés sur une problématique **spécifique**, comme l'étude des crises myasthéniques (NCT04837625) ou celle de la myasthénie avec auto-anticorps anti-MuSK (NCT06259071).

*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.*

*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.



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 nombre très important de participants.

Des études observationnelles d'évaluation en vie réelle

Ad scientiam, une société française spécialisée dans le développement de biomarqueurs digitaux en santé, déploie en partenariat avec le laboratoire Alexion l'étude ME&MG aux États-Unis, au Canada, et en France avec la participation du Groupe d'intérêt Myasthénies de l'AFM-Téléthon.

- Son objectif est de valider l'auto-évaluation à domicile des symptômes de la myasthénie via l'application pour smartphone ME&MGopen™, laquelle intègre des tests qui permettent d'évaluer la respiration, la parole, la chute des paupières (ptosis) et le degré de faiblesse musculaire des membres supérieurs et inférieurs. Elle intègre également des questionnaires à remplir en ligne sur les activités quotidiennes, la douleur, la fatigue, le sommeil ou encore la qualité de vie.

[Ad Scientiam Press release September 21, 2023](#)

Étude observationnelle avec mesure en vie réelle et questionnaires

			
France et étranger	500 (18 à 60 ans)	Recrutement en cours	Fév. 2023 – Août 2025 1 an de suivi

NCT05566964

L'Hôpital général du Massachusetts, à Boston, évalue la faisabilité de l'usage d'un dispositif portable et de technologies digitales pour mesurer les fonctions motrices et vocales chez des adultes atteints de myasthénie avec anti-RACh ou anti-MuSK. L'enjeu ? Etablir des corrélations entre les mesures prises en vie réelle grâce à ce dispositif et les résultats des scores habituels d'évaluation de la maladie (MG-ADL, QMG...).

Étude observationnelle avec mesures en vie réelle

			
États-Unis	20 (18 à 80 ans)	Recrutement en cours	Fév. 2024 – Juin 2024 1 semaine de suivi

NCT06277830



Le microbiote intestinal à l'étude

La flore intestinale, ou microbiote intestinal, fait l'objet d'un nombre croissant de recherches dans les maladies auto-immunes en général et dans la myasthénie en particulier.



Un sujet d'intérêt pour l'AFM-Téléthon

L'association organise en juin 2024 une réunion du Groupe de réflexion et d'action Myasthénie (Gramy) consacrée au microbiote, avec des médecins et des chercheurs. L'objectif est de faire le point sur les connaissances actuelles sur le sujet et de faire émerger des projets de recherche utiles aux patients.

Cause ou conséquence

Ces dernières années, différents travaux de recherche ont identifié des différences significatives de composition (moindre diversité) du microbiote intestinal chez les personnes atteintes de myasthénie.

- Ce déséquilibre (dysbiose) ne concernerait pas les différents champignons microscopiques qui entrent dans la composition de la flore intestinale, selon une étude menée en Allemagne. Et il ne serait pas dû aux médicaments à visée immunitaire (corticoïdes, immunosuppresseurs) utilisés pour traiter la myasthénie, selon une étude de petite ampleur conduite en Chine. En effet, des différences significatives dans la composition du microbiote intestinal d'adultes atteints de myasthénie seraient déjà présentes avant que ne commence leur traitement. La dysbiose pourrait dès lors contribuer à l'apparition de la myasthénie ou à son aggravation.

[Verhasselt, H.L et al. J. Fungi 2023](#) [Ding XJ et al. Front Neurol. 2023](#)

- Entre novembre 2023 et janvier 2024, quatre équipes de chercheurs chinois ont publié des résultats utilisant la même méthode statistique (randomisation mendélienne) pour tenter d'établir un lien de cause à effet entre dysbiose du microbiote intestinal et survenue d'une myasthénie.



La **randomisation mendélienne** s'appuie sur de grandes bases de données (génétiques, cliniques...) pour vérifier si tel ou tel paramètre lié à l'environnement ou au comportement est associé à tel ou tel résultat de santé. Il peut s'agir par exemple de savoir si une alimentation carencée en calcium favorise la survenue d'une fracture liée à l'ostéoporose. Pour ce faire, les chercheurs comparent la fréquence des fractures chez les personnes porteuses de variants génétiques connus pour être plus souvent associés à la carence en calcium, à la fréquence de ces mêmes fractures chez les personnes ne possédant pas ces caractéristiques génétiques. La mise en évidence d'une forte proportion de fractures dans le premier groupe constitue un argument supplémentaire d'un lien de cause à effet avec la carence en calcium.

Les quatre équipes ont abouti à des conclusions similaires : l'abondance de différentes espèces bactériennes dans le microbiote intestinal serait impliquée dans la survenue de la myasthénie auto-immune.

[Sheng D et al. Front Immunol. 2023](#)

[Shi J et al. Sci Rep. 2024](#)

[Su T et al. Cell Biosci. 2023](#)

[Mi C et al. Front Neurol. 2024](#)

Pour établir le diagnostic

Des médecins et des chercheurs Taiwanais ont confirmé les différences de composition du microbiote intestinal en cas de myasthénie, avec surabondance de certaines bactéries (*Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*) à partir de l'analyse ADN d'échantillons de selles de 19 personnes traitées pour cette maladie (pyridostigmine, prednisolone...) mais n'ayant pas reçu

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... 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 peut étudier le microbiote intestinal en appliquant les techniques d'analyse des gènes humains (séquençage) au génome des micro-organismes présents dans l'appareil digestif.



d'antibiotiques ni de probiotiques dans les six mois précédents, et de 10 personnes indemnes de cette maladie.

- Cette équipe a ensuite utilisé l'intelligence artificielle (*machine learning*) pour développer un algorithme capable de reconnaître, avec une bonne précision, le microbiote intestinal d'une personne atteinte de myasthénie auto-immune, ce qui laisse entrevoir un examen supplémentaire pour dépister la myasthénie.

[*Chang CC et al. Front Microbiol. 2023*](#)

Le saviez-vous ?

Le machine learning

Technologie d'intelligence artificielle, le *machine learning* ou apprentissage automatique consiste à améliorer la capacité d'un ordinateur à résoudre une tâche en lui soumettant des données en masse sur lesquelles s'entraîner. Cette tâche peut consister à reconnaître une personne, à déplacer (sans accident) une voiture autonome ou encore à identifier une image anormale sur une radiographie des poumons.

Ouvrir de nouvelles pistes de traitement

À terme, les connaissances acquises sur la dysbiose et son rôle dans la myasthénie pourraient contribuer à mettre au point de nouveaux traitements.

- Chez la souris atteinte de myasthénie induite, une supplémentation en butyrate de sodium pendant six semaines améliore les symptômes de la maladie, modifie le microbiote intestinal, la réponse immunitaire et l'expression de gènes par les lymphocytes B, selon une étude menée en Chine. Il a également été montré, chez 18 personnes atteintes de myasthénie, l'existence d'une dysbiose et la diminution de la production de butyrate par le microbiote intestinal.

[*Sun J et al. J Inflamm \(Lond\). 2023*](#)

L'effet thérapeutique du butyrate pourrait également s'expliquer par son action bénéfique sur les lymphocytes T régulateurs (ou Treg) selon une autre étude, également menée en Chine. Chez les patients atteints de myasthénie avec auto-anticorps anti-RACH, il existe une altération du fonctionnement des Treg et une réduction de leur nombre. Chez la souris, une supplémentation en butyrate active les processus d'autophagie des Treg, améliore leur différenciation et leur action de réduction des auto-anticorps anti-RACH.

[*He L et al. Cell Commun Signal. 2024*](#)

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.

Les **lymphocytes T régulateurs** (ou **Treg**) jouent un rôle essentiel dans la tolérance au « soi », en modulant l'activité d'autres cellules immunitaires.

L'**autophagie** est un processus permettant à une cellule de dégrader une partie de son contenu.



Une histoire de « biotiques »

- Le butyrate est un acide gras fabriqué par les bactéries du microbiote intestinal. À ce titre, il appartient à la famille des **postbiotiques**, des composés produits par les germes du microbiote ou par leur dégradation et qui ont des effets favorables sur l'organisme.

- Un **prébiotique** est un composé (comme les fibres alimentaires, non digestibles) utilisé par des bactéries présentes dans le colon pour leur multiplication ou leur fonctionnement et susceptible d'améliorer la santé.

- Un **probiotique** est un organisme vivant (levure, bactérie...) qui, ingéré en quantité suffisante, exerce des effets positifs sur la santé. Des probiotiques sont naturellement présents dans différents aliments, comme les yaourts.



Trois autres études, également menées en Chine, concluent à une modification du microbiote intestinal, un effet immunitaire et une amélioration significative des symptômes (poids, force de préhension...) de rongeurs atteints de myasthénie induite ayant reçu une supplémentation pendant un mois :

- ➔ d'un mélange de 17 plantes (Qishen Dihuang) utilisées en médecine traditionnelle chinoise,
- ➔ de curcumine, le pigment du curcuma,
- ➔ d'astragaloside, un principe actif d'une plante (l'astragale) avec dans ce dernier cas une réduction significative des symptômes après transfert du microbiote intestinal (greffe fécale) des souris traitées à des souris non traitées.

[Wu T et al. Altern Ther Health Med. 2023](#) [Sun J et al. Heliyon. 2024](#)

[Weng S et al. Chin Med. 2023](#)



Bon à savoir

Toute prometteuse qu'elle soit, la recherche sur le microbiote intestinal dans la myasthénie auto-immune n'en est encore qu'à ses débuts. Les différentes études menées sont d'ampleur, de qualité et de thématique très diverses. Or des résultats obtenus chez la souris ou le rat ne sont pas toujours transposables à l'homme. De même, une étude menée dans une population humaine donnée n'est pas forcément extrapolable à une autre population car chacune possède des spécificités alimentaires et environnementales, lesquelles influent sur la composition de leur microbiote intestinal respectif.



Des avancées pour le diagnostic et le suivi

La myasthénie n'est plus si rare

Ces derniers mois différentes études ont confirmé que la myasthénie est plus fréquente qu'estimé auparavant.

Un phénomène partagé par de nombreux pays

C'est le cas en France, où l'étude Stamina dénombre aujourd'hui près de 23 000 personnes atteintes de myasthénie auto-immune, dont un tiers a plus de 65 ans. Cette maladie touche désormais sur notre territoire environ 1 personne sur 3 000, et il en survient autour de 1 500 nouveaux cas chaque année. Le nombre de patients atteints de myasthénie généralisée a également augmenté à Taiwan (+ 67% entre 2009 et 2019), ainsi qu'en Suède, au Danemark et en Norvège ces vingt dernières années.

[Salort-Campana E et al. Rev Neurol \(Paris\). 2024](#) [Herr KJ et al. Front Neurol. 2023](#)
[Vissing J et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2024](#)

Sous influence des gènes et de l'environnement

Dans la province italienne de Ferrare, le nombre de personnes atteintes de myasthénie sans thymome a également augmenté, et ce ne serait pas seulement dû à l'amélioration du diagnostic de la maladie.

Il existerait une véritable hausse de la fréquence de la maladie dans sa forme tardive, la myasthénie devenant de plus en plus une maladie de personnes âgées. La forme précoce, débutant chez l'enfant, a tendance au contraire à diminuer dans cette région. Pour expliquer ces différences, l'hypothèse est que les différentes formes de myasthénie (du senior, de l'enfant, avec ou sans thymome...) seraient chacune sous l'influence de facteurs de risque (environnement, antécédents, épigénétique...) spécifiques.

[Antonioni A et al. J. Clin. Med. 2024](#)

- En Sardaigne, la myasthénie séropositive (RACH+ ou MuSK+) est également plus fréquente qu'avant et elle l'est bien plus sur cette île qu'ailleurs en Europe. Sur le territoire sarde, sa prévalence dépasse même le seuil fixé en Europe pour définir une maladie rare. Là encore, cette surfréquence serait liée à des déterminants environnementaux et génétiques propres à cette région.

[Mahic M et al. Orphanet J Rare Dis. 2023](#)

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.

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.



Le diagnostic de la myasthénie en Europe

Selon les résultats d'une étude en vie réelle menée dans cinq pays européens dont la France :

- **20%** des diagnostics de myasthénie sont posés par un médecin qui n'est pas neurologue (généraliste, ophtalmologiste, gériatre...),
- **332** jours, c'est le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic,
- **1 patient sur 4** reçoit initialement un autre diagnostic, comme celui de syndrome de fatigue chronique, de sclérose en plaques, de maladie de Charcot, ou encore d'hystérie qui représente encore plus de 10% des diagnostics posés par erreur en Italie et en Espagne.

[Mahic M et al. Orphanet J Rare Dis. 2023](#)

Les centres germinatifs, un signal à prendre en compte

Selon une étude rétrospective menée par des médecins sud-coréens auprès de 196 personnes opérées d'un thymome, la présence de centres germinatifs au sein du thymus est un facteur de risque de survenue d'une



myasthénie par la suite. Cette maladie apparaît dans un tiers des cas, contre seulement 2,3% lorsque le thymus ne comporte pas de centre germinatif.

- Ces résultats corroborent ceux publiés en 2020 par des chercheurs de l'Institut de Myologie. Ils plaident en faveur d'un suivi plus rapproché des personnes opérées d'un thymome avec présence de centres germinatifs, à la recherche attentive des premiers signes d'une myasthénie éventuelle.

[Chung HY et al. Eur J Neurol. 2024](#)

La forme juvénile, une myasthénie particulière

Différente de la forme qui débute à l'âge adulte, la myasthénie juvénile reste mal connue et en manque de recommandations consensuelles de prise en charge.

Un traitement le plus souvent très efficace

Une analyse des 1 109 cas survenus en Asie, Europe et Afrique montre que la maladie a commencé entre l'âge d'un mois et celui de 18 ans. La très grande majorité (80%) de ces enfants et adolescents présentaient des anticorps anti-RAC. La plupart a d'abord été traitée par pyridostigmine (97,8%) et corticoïdes (68,6%).

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

Une autre étude, menée en Chine chez 859 personnes atteintes de myasthénie avant l'âge de 14 ans, montre que le traitement est instauré comme chez l'adulte par pallier, le premier étant effectivement représenté par la pyridostigmine, avec des corticoïdes (prednisone) en cas d'amélioration insuffisante. Viennent ensuite les médicaments immunosuppresseurs (tacrolimus, azathioprine, méthotrexate...) en cas d'efficacité insuffisante de la corticothérapie ou d'effets indésirables, et la thymectomie si échec du traitement par médicament ou suspicion de thymome.

Au final, la maladie évolue chez la plupart des patients de façon favorable sous traitement, *a fortiori* si elle a débuté avant la puberté, avec une franche amélioration voire une rémission à terme dans près de 80% des cas.

[Bi Z et al. Pediatr Neurol. 2023](#)



Bon à savoir

La myasthénie juvénile est beaucoup plus fréquente dans les pays asiatiques qu'ailleurs et elle y commence plus tôt dans la vie, souvent avant l'âge de cinq ans, et sous forme oculaire.

Puberté et thymectomie

Présentés lors du congrès *Myology 2024*, organisé par l'AFM-Téléthon à Paris, les résultats d'une étude de l'Institut de myologie mettent en exergue le rôle de la puberté et du pic hormonal qui l'accompagne.

- En effet, l'hyperplasie du thymus est plus fréquente et le nombre de centres germinatifs plus importants lorsque la myasthénie juvénile apparaît entre 13 et 17 ans qu'avant l'âge de 13 ans, en particulier chez les filles. La thymectomie dans l'année qui suit le diagnostic est aussi plus fréquente lorsque la myasthénie juvénile survient après la puberté.

[Truffault et al. P144. Myology 2024 Abstract book](#)

- Aux États-Unis, des chirurgiens pédiatriques ont étudié les données de deux groupes d'enfants et d'adolescents : 238 ont eu une thymectomie et 213 n'ont pas été opérés. Trois ans après l'intervention, le premier groupe avait vu son traitement s'alléger et connu moins d'hospitalisations liées à la



myasthénie, alors que ces paramètres n'avaient pas varié de façon significative dans le même délai pour les enfants non opérés.

[De Boer C et al. *Pediatr Neurol.* 2023](#)

La myasthénie double séronégative à l'étude

Selon une étude menée au Canada chez 153 personnes, la myasthénie sans anti-RACH ni anti-MuSK détecté (forme double-séronégative) n'est pas plus sévère initialement que la myasthénie avec anti-RACH et s'améliore très souvent de façon significative sous traitement, avec une bonne réponse aux médicaments immunosuppresseurs.

- Lors de leur dernière consultation en date, 68% des personnes double-séronégatives de cette étude considéraient comme satisfaisant leur état de santé (versus 78% avec anti-RACH). Plus de 20% avaient atteint un statut de manifestation minimale, 7,5% étaient en rémission sous traitement et 2,5% en rémission complète.

[Martinez-Harms R et al. *Eur J Neurol.* 2024](#)

Des effets indésirables plus fréquents avec l'âge

Selon une étude menée en France auprès de 138 adultes suivis par quatre centres experts français (Angers, Grenoble, Lyon, Strasbourg) pour une myasthénie ayant commencé à se manifester après l'âge de 70 ans :

- ➔ le traitement se montre efficace chez la majorité d'entre eux (76%) mais ils entraînent des effets indésirables dans 41% des cas,

- ➔ il s'agit le plus souvent de crampes, de diarrhées et de perturbations des analyses de sang (enzymes du foie, cellules sanguines...), plus rarement d'effets secondaires graves (14% des cas) et notamment des infections (septicémie, toxoplasmose cérébrale),

- ➔ la fréquence des effets secondaires est moindre sous corticoïdes (23%) ou mycophénolate mofétil (15%) que sous azathioprine (53%) ou rituximab (67% mais seulement trois patients concernés), des chiffres supérieurs à ceux retrouvés par des études menées sans distinction d'âge de début, sauf pour la pyridostigmine (29% versus 30%) ;

[Chanson JB et al. *J Neurol.* 2023](#)



Pourquoi une plus grande fragilité des personnes âgées ?

L'avancée en âge s'accompagne d'une sensibilité plus grande à certains médicaments, d'un ralentissement de leur élimination par le foie et les reins, et de la coexistence fréquente de plusieurs maladies (comorbidités) nécessitant différents traitements susceptibles d'interagir entre eux. C'est pourquoi les médecins prescrivent souvent des doses de médicaments, notamment immunosuppresseurs, plus faibles chez les personnes âgées que chez les plus jeunes.

[Assurance Maladie, Février 2024](#)

Une étude sur les traitements de la forme oculaire

Au terme d'une étude conduite dans plusieurs centres experts japonais chez 135 personnes suivies pour myasthénie oculaire, des neurologues ont conclu aux bénéfices possibles des corticoïdes et autres médicaments immunosuppresseurs pour traiter cette forme de la maladie.

- Sous traitement quel qu'il soit, 117 patients ont connu une amélioration et près de 61 % d'entre eux sont restés symptomatiques (vision double et/ou fermeture des paupières). La myasthénie était moins souvent résistante au traitement immunosuppresseurs (corticoïdes, tacrolimus...)

*L'état de **manifestation minimale** (ou MMS pour minimal manifestation status) correspond à l'absence de symptôme ou de limitation fonctionnelle liée à la myasthénie. Néanmoins, il persiste à l'examen une faiblesse de quelques muscles, ce qui différencie cet état de la rémission.*



qu'aux autres médicaments. De même, dans les hôpitaux les plus prescripteurs de ces mêmes immunosuppresseurs, la proportion de patients atteints d'une forme généralisée de la maladie, parmi tous ceux atteints de myasthénie, était plus faible qu'ailleurs.

[Narita T et al. Ther Adv Neurol Disord. 2023](#)

Peut-être des troubles cognitifs

L'existence de troubles des fonctions cognitives dans la myasthénie reste débattue. Une nouvelle étude, menée en Chine, a comparé 41 adultes atteints d'une forme généralisée de la maladie à un groupe contrôle de 45 personnes indemnes de myasthénie, tous soumis à une batterie de tests.

- Ses résultats plaident en faveur d'une atteinte cognitive dans la myasthénie, affectant en particulier le repérage dans l'espace (fonction visuo-spatiale), le langage et la mémoire. Elle pourrait être due à des anomalies du métabolisme et du fonctionnement de certaines régions du cerveau, constatées dans cette étude, laquelle n'est cependant pas dénuée de biais qui ont pu en fausser les résultats : effets cognitifs des immunosuppresseurs, interférence de l'anxiété et de la dépression (fréquents dans la myasthénie) avec les résultats des tests...

[Zhou X et al. Neuroscience 2024](#)

Actualisation des recommandations pour les produits de contraste

Classiquement, les produits de contraste à base d'iode utilisés lors de certains examens de radiologie (scanners « avec injection ») font l'objet de précautions d'emploi dans la myasthénie auto-immune car ils peuvent entraîner une exacerbation de la maladie.

- La Société européenne de radiologie urogénitale a souhaité vérifier le bien-fondé de cette recommandation, et conclut que l'aggravation des symptômes de la myasthénie consécutive à l'injection du produit de contraste iodé est rare (probablement moins de 5% des cas) et qu'elle survient en général dans les 24 heures qui suivent. Ces experts ont aussi jugé l'injection d'un produit de contraste non iodé à base de gadolinium, utilisé lors des imageries par résonance magnétique (IRM), sans risque pour les personnes atteintes de myasthénie.

[Geenen RWF et al. Eur Radiol. 2023](#)

Planifier la grossesse est préférable pour la future maman

Avec une myasthénie, mieux vaut prévoir (lorsque c'est possible) d'être enceinte à une période où la maladie est stable, bien suivie, et après s'être assurée de la possibilité d'un suivi spécialisé (neurologique et obstétricale) de la future grossesse à proximité de chez soi. C'est la conclusion d'une étude menée aux États-Unis et au Canada chez 59 femmes.

- Leurs grossesses « planifiées » (c'est-à-dire intentionnelles, débutées à un moment choisi comme optimal et préparées en amont) se sont accompagnées d'une réduction importante du risque d'exacerbations de la myasthénie (13,7% versus 37,7%), d'hospitalisations (11% vs 26,5%) et de séjours en soins intensifs (8,9% vs 17,6%) de la maman pendant la grossesse et juste après l'accouchement.

[Anabusi S et al. Muscle Nerve. 2024](#)

Les fonctions cognitives regroupent l'ensemble des activités mentales qui permettent d'acquérir et d'utiliser des connaissances : perception, attention, mémoire, traitement de l'information, langage, résolution de problèmes, prise de décision...



L'intelligence artificielle pour améliorer le suivi

Les manifestations de la myasthénie sont par essence fluctuantes et peuvent donc ne pas être présentes au moment d'une consultation. Disposer d'un moyen de les évaluer dans la « vraie vie » serait précieux pour suivre au mieux chaque patient et adapter, si besoin, son traitement.

Analyser des selfies et des vidéos

Le smartphone pourrait servir à cette évaluation. Aux États-Unis, 82 adultes atteints d'une myasthénie modérée à sévère ont ainsi utilisé leur portable pour répondre chaque jour à différentes questions (symptômes, sentiment d'aggravation...) durant trois mois. Le score MG-ADL calculé d'après leurs réponses quotidiennes était plus élevé au cours d'une exacerbation de la maladie qu'en dehors et sa valeur concordait avec le sentiment des participants de connaître, ou non, une aggravation de leurs symptômes.

- La même étude a validé un outil basé sur une technique d'intelligence artificielle : le *deep learning* ou apprentissage profond d'un réseau de processeurs fonctionnant en parallèle, ou réseau de neurones artificiels. L'objectif était de lui apprendre à mesurer de façon automatisée l'importance du ptosis sur des vidéos auto-enregistrées par les participants sur leur smartphone. Alors même qu'ils ont capté des images de qualité très variable, l'algorithme de mesure automatique s'est montré performant.

[Steyaert S et al. Front Neurol. 2023](#)

[Lootus M et al. Digit Biomark. 2023](#)

Une évaluation automatique pendant la téléconsultation



Le **score MG-CE**, pour *Myasthenia Gravis Core Examination*, est né au moment de la pandémie de Covid-19 pour pouvoir évaluer les personnes atteintes de myasthénie lors d'une téléconsultation. Il comporte huit paramètres (ptosis, diplopie, dysarthrie, force des bras...) et dure environ 10 minutes.

- En collaboration avec le CNRS, des chercheurs nord-américains ont développé des algorithmes capables de déterminer de façon automatique le score MG-CE à partir de vidéos de patients enregistrées pendant des consultations à distance. Leur précision était inférieure au 10^e de millimètre pour la mesure du ptosis et des mouvements des yeux.

[Garbey M et al. JMIR Neurotechnol. 2023](#)

Une équipe iranienne a développé le prototype d'une application, en persan et en anglais. Le patient peut y enregistrer ses symptômes, tchatter en ligne et recevoir des rappels lorsqu'il est l'heure de prendre son traitement. Le médecin reçoit des alertes lorsque le patient ne se sent pas bien.

[Alaei Tafti E et al. Curr J Neurol. 2023](#)



Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans la myasthénie auto-immune sur le site de l'AFM-Téléthon :



www.afm-telethon.fr > **actualités sur la myasthénie auto-immune**