

Myasthénie auto-immune

Brève AFM

<https://www.afm-telethon.fr/actualites/myasthenie-resultats-encourageants-pour-zilucoplan-140304>

Myasthénie : des résultats encourageants pour le zilucoplan

Un essai clinique mené en Amérique du nord conclut aux effets positifs du zilucoplan dans la myasthénie auto-immune généralisée.

Par rapport à un placebo, le zilucoplan entraînerait une amélioration significative de la force musculaire et de la sévérité des symptômes dans la [myasthénie auto-immune](#) généralisée modérée à sévère avec auto-anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (RCAh). Cette efficacité s'avèrerait plus marquée et plus rapide à la dose de 0,3 mg/kg que de 0,1 mg/kg. Tels sont les résultats d'un [essai clinique de phase II](#) mené dans 25 centres investigateurs, aux États-Unis et au Canada, qui a rassemblé 44 participants âgés de 18 à 85 ans. Ils ont reçu pendant près de trois mois le zilucoplan ou un placebo.

Un traitement plus ciblé

Dans cette forme de myasthénie, les anti-RACH provoquent l'activation du complément, qui aboutit à la formation d'un complexe d'attaque membranaire (CAM), lequel s'attaquerait à la [jonction neuromusculaire](#). Or le CAM est formé par les fractions 5 à 9 du complément. Initialement baptisé RA101495, le zilucoplan se lie de façon spécifique à la fraction 5 du complément (C5). Ce faisant, il empêcherait la formation du CAM.

Une voie thérapeutique très empruntée

Le zilucoplan s'auto-administre par voie sous-cutanée une fois par jour. Deux autres candidats-médicaments à l'essai dans la myasthénie sont, comme le zilucoplan, des inhibiteurs de C5 :

- l'éculizumab (Soliris®), évalué en France dans le cadre de l'[essai REGAIN](#) ;
- le ravulizumab, qui fait l'objet d'un [essai clinique international](#) impliquant deux centres investigateurs en France, à Marseille et à Garches.

Dans le même temps, l'évaluation du zilucoplan dans la myasthénie se poursuit dans le cadre d'un essai clinique international de phase III. L'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris) participe également depuis fin janvier 2020 à un [essai clinique de ce même candidat-médicament](#) dans la myosite nécrosante auto-immune, une maladie également liée à un dérèglement du système immunitaire.

Source

[*Clinical effects of the self-administered subcutaneous complement inhibitor zilucoplan in patients with moderate to severe generalized myasthenia gravis: results of a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial.*](#)

Howard JF Jr, Nowak RJ, Wolfe GI et al.

JAMA Neurol. 2020 February

Brève AIM

Le zilucoplan obtient des résultats positifs dans la myasthénie généralisée modérée à sévère avec auto-anticorps anti-RACH.

Le traitement médicamenteux de la myasthénie auto-immune repose sur [les anticholinestérasiques, les corticoïdes et les immunosuppresseurs](#), avec cependant des formes réfractaires. Une nouvelle approche thérapeutique, plus ciblée, consiste à inhiber la fraction 5 du complément (C5). Les auto-anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (RACH), produits par la majorité des patients atteints d'une forme généralisée de myasthénie, activent le complément. Cette activation conduit à la formation de complexes d'attaque membranaire (CAM) composés des fractions 5 à 9 du complément. Or le CAM serait délétère pour la jonction neuromusculaire. Trois anti-C5 sont développés dans la myasthénie : le zilucoplan (ou RA101495), l'éculizumab et le ravulizumab.

Une efficacité plus importante et plus rapide à 0,3 mg/kg

Vingt-cinq centres investigateurs aux Etats-Unis et au Canada ont mené, à partir de fin 2017, [un essai clinique de phase II](#) randomisé en double aveugle, pour évaluer la tolérance, la sécurité et l'efficacité du zilucoplan contre placebo. Il a inclus 44 participants atteints de myasthénie auto-immune généralisée modérée à sévère avec auto-anticorps anti-RACH, âgés de 18 à 85 ans. Au terme de 12 semaines d'une auto-injection quotidienne, le zilucoplan a entraîné :

- à la dose de 0,3 mg/kg, une amélioration rapide et significative sur les plans statistique et clinique du score *Quantitative Myasthenia Gravis* ou QMG, critère principal de l'essai (-6 points, versus -3,2 points pour le placebo) et du score *Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living* ou MG-ADL (-3,4 points, versus -1,1 point) ;
- une amélioration des scores QMG et MG-ADL significative mais moins marquée et plus tardive (après 4 semaines au lieu de 1 pour le score QMG), à la dose de 0,1 mg/kg ;
- un moindre recours à un traitement complémentaire par immunoglobulines IV ou échanges plasmatiques, prévu par le protocole de l'essai en cas d'aggravation et qui a été nécessaire pour 20% des participants du groupe placebo, 7% de ceux du groupe traité par 0,1 mg/kg de zilucoplan et aucun des patients traités par 0,3 mg/kg de zilucoplan ;

Les profils de tolérance et de sécurité du zilucoplan sont jugés favorables par les investigateurs. Un [essai de phase III](#) multicentrique nommé RAISE a débuté en octobre 2019 afin d'évaluer le zilucoplan à la dose de 0,3 mg/kg sur une plus large population (139 participants prévus). Il sera suivi d'une extension en ouvert (essai RAISE-XT) d'une durée de trois ans.

A noter que le [zilucoplan est également évalué](#) dans la myosite nécrosante auto-immune.

Source

[*Clinical effects of the self-administered subcutaneous complement inhibitor zilucoplan in patients with moderate to severe generalized myasthenia gravis: results of a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial.*](#)

Howard JF Jr, Nowak RJ, Wolfe GI et al.

JAMA Neurol. 2020 February