JUIN 2022

SAVOIR & COMPRENDRE
AVANCÉES DE LA RECHERCHE

AVANCÉES dans la myasthénie auto-immune

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

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

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2022 présente les actualités de l'année écoulée concernant la recherche dans la myasthénie auto-immune : études ou essais cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

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

WEB www.afm-telethon.fr

AFMTÉLÉTHON
INNOVER POUR GUÉRIR

Rédaction

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

Validation

- Rozen Le Panse, Sorbonne Université/INSERM U974, Institut de Myologie Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris
- Pr Bruno Eymard, Hôpital Raymond-Poincaré (Garches), professeur émérite de neurologie
- Carole André, Direction scientifique AFM-Téléthon
- Annie Archer pour le Groupe d'intérêt Myasthénies AFM-Téléthon

Sommaire

Qu'est-ce que la myasthénie auto-immune ? 4
Un dysfonctionnement du système immunitaire 4
Des auto-anticorps 5
Le thymus 7
Les principaux traitements en 2022 7
Encore des marges de progrès 8
Une recherche très active 9
Comprendre les études et les essais cliniques 9
Deux moyens complémentaires de faire progresser le traitement 10
Les essais médicamenteux en France 11
Une troisième année marquée par la Covid-19 11
Pas de surrisque de contracter l'infection 11
Un pronostic plutôt bon 12
Des précautions spécifiques en cas d'immunodépression 13
Après vaccin contre la Covid-19 13
Quoi de neuf et de spécifique dans la forme juvénile ? 14
Des médicaments en phase d'essai clinique 14
La proximité des sites investigateurs en question 15
Une revue sur l'efficacité de la thymectomie 16
Thérapie cellulaire : des cellules CAR-T 17
Biothérapies : 8 familles, 18 candidats-médicaments 19
Les anti-FcRn 19
Efgartigimod (ou ARGX-113) 20
Rozanolixizumab (ou UCB7665) 21
Nipocalimab (ou M281) 22
Batoclimab (HBM9161) 23
Les anti-compléments 24
Zilucoplan (ou RA101495) 24
Cemdisiran seul ou associé au Pozelimab 25
Ravulizumab (Ultomiris®) 25
Éculizumab (Soliris®) 26
ALXN2050 27
Des anti-interleukines 27
Tocilizumab (Roactemra®) 27
Stralizumab (Enspryng®) 28
Des inhibiteurs de tyrosines kinases 28
Tofacitinib 28
Tolebrutinib (SAR442168) 29
Un anti-CD19, l'inebilizumab 29
Un anti-BLyS et anti-APRIL, le télitacicept (ou RC18) 30
Un anti-CD38, le mezagitamab (ou TAK-079) 30
Un anti-CD20, le rituximab 31
Un supplément nutritionnel, l'oxaloacétate 32
Des classiques revisités 32
Les immunoglobulines 32
La pyridostigmine 33
Des traitements traditionnels en Chine 33
Des repositionnements de médicaments à l'essai 34
Phosphate d'amifampridine 34
Léflunomide 34

La thymectomie 35
La différence d'efficacité s'explique 35
Dans la forme oculaire 35
D'une technique à l'autre 35
L'activité physique 37
Un niveau insuffisant dans près de la moitié des cas 37
Pour réduire la fatigue 37
Des résultats discordants sur la qualité de vie 38
L'éducation thérapeutique 38
Des études observationnelles 39
Le microbiote intestinal intéresse les chercheurs 39
La myasthénie en vie réelle 40
Les véritables conséquences sur les malades et leurs proches 40
Le profil immunitaire 41
La précision diagnostique 41
Le pronostic clinique et la progression 42
Dans la seule forme oculaire 42
L'évolution sur trois ans 43
Des bases de données et des registres 44
En France, pour la recherche 44
À l'échelle de l'Europe 44
Trois registres nord-américains 44
Des progrès dans la compréhension de la myasthénie 46
Des modèles cellulaires d'un nouveau genre 46
Deux mécanismes, un même résultat 47
Une interféronopathie peut-être, mais seulement du thymus 47
Les lymphocytes tueurs sur la sellette 47
D'un micro-ARN à l'autre 48
Des avancées pour le diagnostic et le suivi 49
Une gradation des médicaments dangereux 49
Diagnostiquer la myasthénie oculaire, un défi 49
Les tests classiques 49
Deux examens des yeux 49
L'irremplaçable point de vue des malades 49
La qualité de vie à la traine 50
Un questionnaire dédié 51
Des aspects parfois négligés 51
Des symptômes insuffisamment reconnus 51
Une fatigue fréquente avec des causes multiples 51
De possibles trous de mémoire 51
La myasthénie fait (souvent) mal 52
Des troubles sexuels au masculin comme au féminin 52
Pas d'impact des comorbidités chez les séniors 52

*

* *

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

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

Maladie rare, la myasthénie auto-immune touche entre 10 et 20 personnes sur 100 000, soit plusieurs milliers de personnes en France.

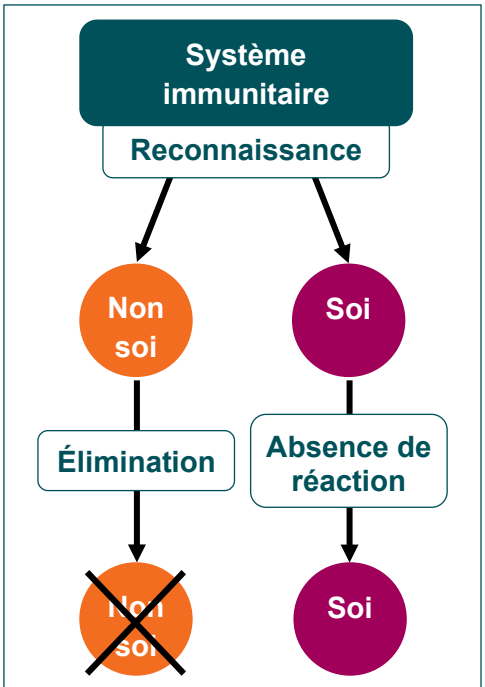
- Les premières manifestations apparaissent souvent entre 20 et 40 ans et chez les femmes. Après, la répartition homme/femme tend à s'inverser.
- La myasthénie auto-immune se caractérise par une fatigabilité et une faiblesse musculaire variable dans les muscles touchés et fluctuante dans le temps. Dans près de la moitié des cas, les premières manifestations sont uniquement oculaires : fermeture de la paupière supérieure (ptosis), vision double (diplopie)... Après un an d'évolution, d'autres muscles sont affectés dans la plupart des cas.

Un dysfonctionnement du système immunitaire

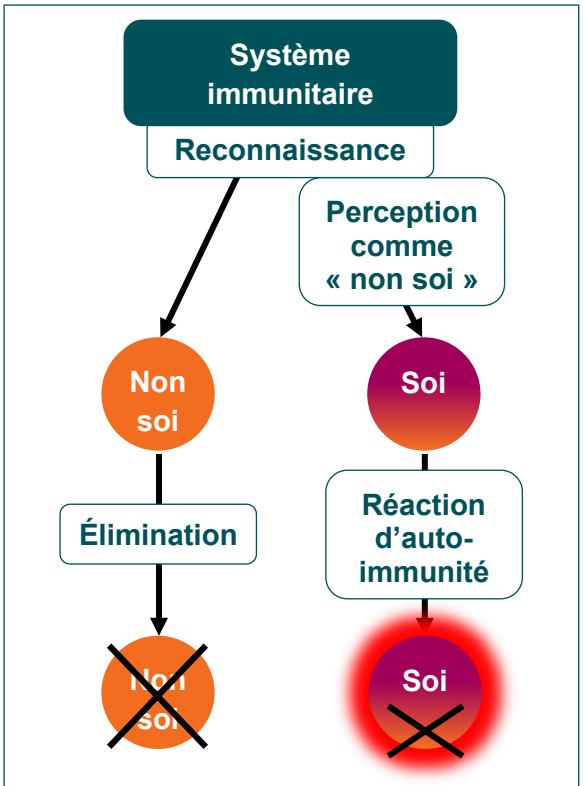
*La **jonction neuromusculaire** est la zone de communication entre le nerf par qui le signal de contraction (influx nerveux) arrive et le muscle qui se contracte sous l'impulsion de*

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

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



L'auto-tolérance du système immunitaire
Le système immunitaire défend le corps contre des éléments extérieurs (« non soi ») comme les bactéries, virus... tout en respectant les cellules qui appartiennent à l'organisme (« soi »).



Dans les maladies auto-immunes
Le système immunitaire dépasse son rôle de défense et s'attaque aux cellules de l'organisme, comme si elles appartenaient au « non soi ».

Des auto-anticorps

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

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

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

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

Moins de RACh fonctionnels, en pratique

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

- D'autres malades présentent des auto-anticorps dirigés contre la protéine tyrosine-kinase spécifique du muscle (MuSK). Cette **protéine MuSK** joue un rôle important dans le développement et la stabilité de la jonction neuromusculaire, en particulier dans le déclenchement du regroupement des récepteurs de l'acétylcholine lors de la formation de la jonction neuromusculaire.
- Certaines personnes atteintes de myasthénie n'ont ni anti-RACh, ni anti-MuSK, mais présentent des auto-anticorps contre **la protéine LRP4** (*low-density lipoprotein (LDL) receptor-related protein 4*).

Couplée à la protéine MuSK, cette protéine est un récepteur de l'agrine au niveau de la jonction neuromusculaire. En se fixant sur son récepteur LRP4, l'agrine contribue au maintien du regroupement des récepteurs RACh sous la terminaison nerveuse.

Le saviez-vous ?

Des récepteurs de l'acétylcholine dispersés

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

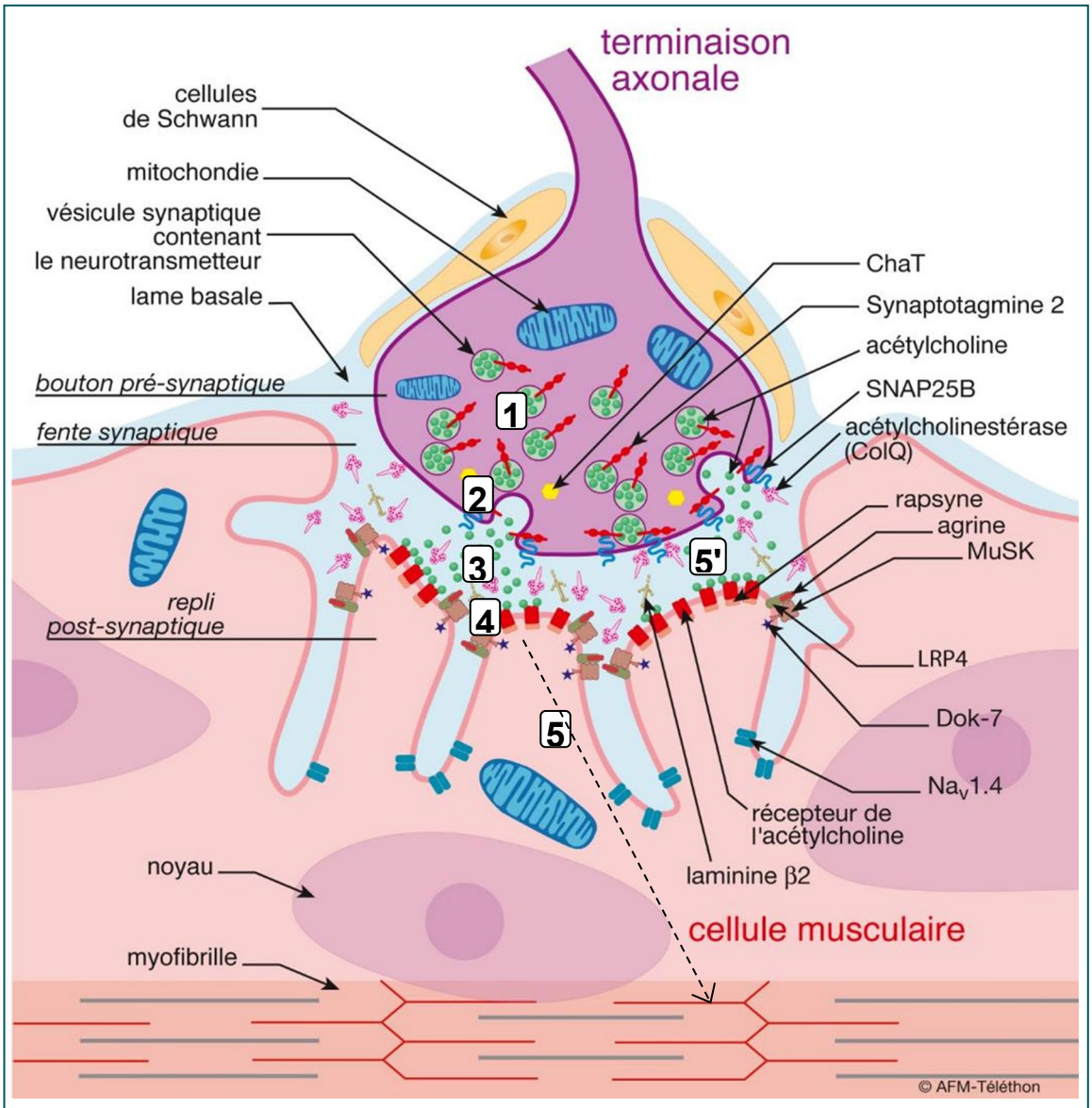
- Des personnes atteintes de myasthénie n'ont pas d'auto-anticorps anti-RACh, anti-MuSK ou anti-LRP4 (myasthénie dite « séronégative »). Un certain nombre d'entre elles ont des anti-RACh dits de « faible affinité », non détectables avec le dosage classique.

- D'autres types d'auto-anticorps ont été identifiés chez des personnes atteintes de myasthénie, notamment dirigés contre :

- la cortactine, une protéine localisée au niveau de la jonction neuromusculaire et impliquée dans le regroupement des récepteurs à l'acétylcholine ;
- la titine, une protéine impliquée dans le développement et la structure du sarcomère.

Ces anticorps ne semblent pas spécifiques de la myasthénie.

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



La transmission synaptique à la jonction neuromusculaire

Le mouvement volontaire est déclenché par un influx nerveux qui chemine le long des nerfs et arrive au niveau de la jonction entre le nerf et le muscle.

1 : Dans la terminaison axonale du nerf (élément pré-synaptique), le neurotransmetteur acétylcholine est stocké dans des vésicules synaptiques.

2 : L'arrivée de l'influx nerveux à la terminaison nerveuse entraîne la fusion des vésicules avec la membrane pré-synaptique.

3 : Les vésicules libèrent l'acétylcholine dans la fente synaptique.

4 : Les molécules d'acétylcholine libérées vont se fixer sur la membrane de la cellule musculaire (membrane post-synaptique) au niveau des récepteurs de l'acétylcholine.

5 : Cette fixation entraîne un passage d'ions à travers la membrane de la fibre musculaire, qui par une cascade de réactions chimiques aboutit à la contraction des myofibrilles et donc de la fibre musculaire.

5' : Dans le même temps, les molécules d'acétylcholine présentes dans la fente synaptique sont scindées par l'acétylcholinestérase et les produits de la scission sont re-captés pour refaire de l'acétylcholine.

La machinerie de la transmission synaptique est alors prête à un nouveau cycle de transmission synaptique.

Le thymus

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

*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*

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

Les principaux traitements en 2022

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

- ceux qui traitent les symptômes : les anticholinestérasiques. Ils ont un effet rapide, dans l'heure qui suit la prise et une durée d'action limitée, de quelques heures.

- ceux qui ciblent les causes immunologiques : les corticoïdes, les immunosuppresseurs et certaines biothérapies. Ces traitements de fond. mettent davantage de temps à faire pleinement effet (plusieurs semaines voire plusieurs mois) et il faut souvent les prendre plusieurs années.

- ceux qui servent à traiter la crise myasthénique, comme les échanges plasmatiques et les immunoglobulines en perfusions.

Anti-cholinestérasiques

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

Corticoïdes et immunosuppresseurs

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

Biothérapies

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

Plasmaphérèse (échanges plasmatiques)

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

Thymectomie

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

Encore des marges de progrès

Le traitement de la myasthénie a énormément progressé. En témoigne notamment la chute drastique de la mortalité due à cette maladie, passée de 70% en 1 930 à 2% en l'an 2 000. Il persiste néanmoins des situations où les traitements ne parviennent pas ou pas assez à réduire les symptômes.

▪ Ces formes dites « réfractaires » représenteraient 8,5% des cas, selon une étude espagnole de grande ampleur (990 personnes). Au-delà, près de la moitié des personnes atteintes de myasthénie jugent « non satisfaisants » leurs symptômes résiduels sous traitement, selon une étude menée en Suède et qui a rassemblé un millier de participants.

Verschuuren JJ et al. Lancet Neurol. 2022 Feb.
Cortés-Vicente E et al. Ann Clin Transl Neurol. 2022 Feb.
Petersson M et al. Neurology. 2021 Aug.

Une recherche très active

Les connaissances sur la myasthénie et la recherche de nouveaux traitements progressent d'année en année. Le nombre croissant de publications scientifiques et d'essais cliniques en témoignent.

874 publications scientifiques
entre mai 2021 et mai 2022
+17,3% en un an *(Source PubMed)*

+ de 60 essais cliniques
en cours ou en préparation dans le monde au 1er juin 2022
10 en France *(Source ClinicalTrials.gov)*

Comprendre les études et les essais cliniques

Il existe différents types de recherche dite « clinique » c'est-à-dire menée auprès des personnes malades ou à partir de leurs données d'examen.

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

Le saviez-vous ?

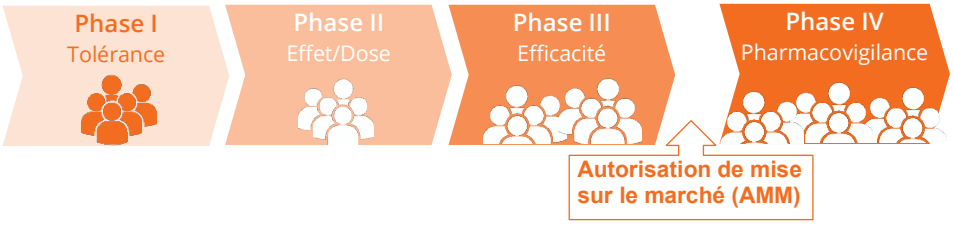
Les 4 phases d'un essai clinique

- **Phase I : Tolérance**
Le candidat-médicament est testé pour la première fois sur un petit groupe de personnes (souvent des volontaires sains) pour évaluer sa tolérance et sa distribution dans l'organisme (pharmacocinétique).

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

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

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



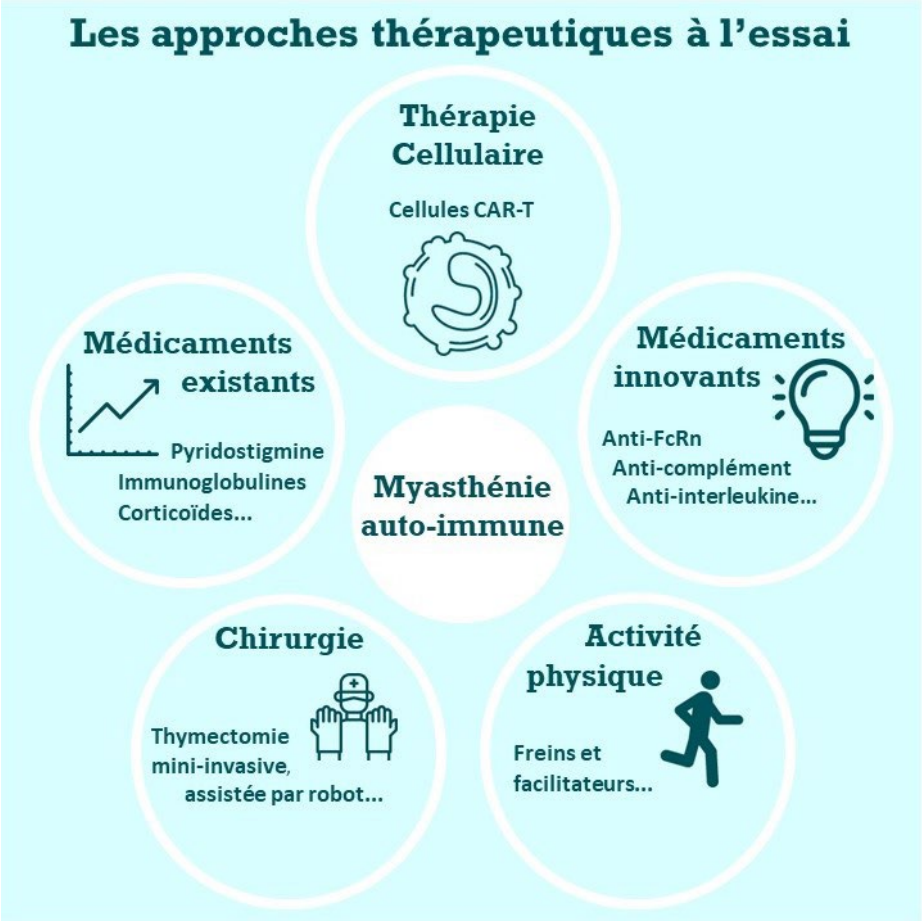
*Le **placebo** est un produit dont la présentation est identique à celle d'un médicament, mais qui ne contient pas de principe actif. Dans un essai clinique, un placebo est utilisé pour mesurer l'action réelle du médicament testé, en comparant les effets du médicament testé contenant le principe actif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

Un long parcours
En moyenne, **15 années** sont nécessaires entre l'identification d'un candidat-médicament et sa mise sur le marché, dont **10 à 12 ans** entre le début des études précliniques et la fin des essais cliniques de phase III. Il existe néanmoins une possibilité de procédures accélérées pour les traitements destinés à des maladies rares.
Source : Ministère des solidarités et de la santé ; Le développement du médicament (2016)

▪ Les **études cliniques** (observationnelles, bases de données, registres) contribuent à mieux connaitre la maladie ou à identifier de meilleurs outils de diagnostic et de suivi. Elles sont essentielles pour améliorer la prise en charge et envisager de futurs essais cliniques.

Deux moyens complémentaires de faire progresser le traitement

La recherche thérapeutique sur la myasthénie auto-immune emprunte deux grandes voies de progrès :
- **revisiter les « classiques »** (médicaments, chirurgie...), avec l'objectif d'améliorer le rapport bénéfice (efficacité) / risques d'effets secondaires et de préciser le périmètre de chacun : quand, pour quelle forme de la maladie ;
- **développer des traitements innovants** (cellules CAR-T, biothérapies) plus ciblés, et donc potentiellement plus efficaces et mieux tolérés.



Les essais médicamenteux en France

Médicament	Approche	Phase	Recrutement
Rozanolixizumab 165 participants dans le monde	Anti-FcRn	III	Terminé
Inebilizumab *(essai MINT)* 270 participants dans le monde	Anti-CD19	III	En cours
Nipocalimab 180 participants dans le monde	Anti-FcRn	III	En cours
Zilucoplan (*essai RAISE-XT*) 200 participants dans le monde	Anti-C5	III	Terminé
Ravulizumab 175 participants dans le monde	Anti-C5	III	Terminé
Satralizumab 240 participants dans le monde	Anti-IL-6	III	En cours
Efgartigimod *(essai ADAPT+)* 151 participants dans le monde	Anti-Fc-Rn	III	Terminé
Efgartigimod chez l'enfant 12 participants dans le monde	Anti-Fc-Rn	II/III	En cours
Efgartigimod 2 rythmes *(essai ADAPT NXT)* 72 participants dans le monde	Anti-Fc-Rn	III	En cours

Une troisième année marquée par la Covid-19

La pandémie de Covid-19 a continué de ralentir la recherche en 2022, et notamment les essais cliniques. Mais elle a également motivé de nombreuses études dans le domaine des maladies neuromusculaires, et notamment de la myasthénie où l'on pouvait craindre à la fois une plus grande vulnérabilité à l'infection et une moindre efficacité de la vaccination.

Le saviez-vous ?

Covid et maladie neuromusculaire, un thème très étudié

Les experts de la filière des maladies rares neuromusculaires Filnemus mène, avec le concours de l'AFM-Téléthon :

- depuis le début de la pandémie, un suivi national des cas de Covid-19 parmi les personnes atteintes de maladies neuromusculaires et notamment de myasthénie,
- des enquêtes pour mesurer l'impact de la pandémie dans cette population,
- une étude nommée CANNEMUSS sur l'efficacité de la vaccination contre la Covid-19 en cas d'atrophie musculaire importante.

Pas de surrisque de contracter l'infection

Les personnes atteintes de maladies neuromusculaires en France ont été en proportion moins nombreuses que les autres à contracter la Covid-19 durant la première vague de la pandémie : 17/10 000, contre 26/10 000 dans la population générale.

Cette différence serait due à « *une attention particulière des patients aux mesures d'auto-isolement et d'hygiène* », ainsi qu'aux « *actions menées par les associations de patients neuromusculaires et Filnemus* », selon les conclusions d'une étude nationale menée avec l'AFM-Téléthon par l'ensemble des centres experts de la filière Filnemus.

Pisella LI et al. Orphanet J Rare Dis. 2021 Oct.

Le risque de contracter la Covid-19 n'est pas plus élevé chez les personnes atteintes de myasthénie (quel que soit leur traitement immunosuppresseur) que dans la population générale, selon une autre étude, menée en 2020 par un centre expert italien auprès de 162 patients.

Businaro P et al. Muscle Nerve. 2021 Aug.

Un pronostic plutôt bon

Avec le concours de l'AFM-Téléthon, les experts de Filnemus ont lancé, à partir du printemps 2020, la base de données **Co-My-Covid**. Elle est portée par le CHU de Bordeaux avec l'ambition de colliger les cas de personnes atteintes de myasthénie et qui développent la Covid-19.

- Une première analyse des données, publiée début 2021, a montré que, entre mars et juin 2020, 34 des 3 558 malades connus par la filière FILNEMUS en France (soit moins de 1%) ont eu la Covid-19. Une grande partie d'entre eux a pu être soignée à domicile. Les autres ont été hospitalisés plus souvent en service de médecine qu'en réanimation.
- Dans cette étude, les immunosuppresseurs, seuls ou associés aux corticoïdes, augmentent modérément le risque de développer une forme grave de Covid-19. En revanche, le fait d'avoir une myasthénie sévère avant de contracter la Covid-19 multiplie ce risque par 102.
- Le risque d'aggravation de la myasthénie s'avère comparable à celui déjà décrit lors d'un syndrome grippal. Une analyse internationale de 19 études, publiée en 2022, a d'ailleurs confirmé l'absence de preuve formelle d'une aggravation de la myasthénie par la Covid-19.

Solé G et al. Neurology. 2021 Feb. *Abbas AS et al. Clin Neurol Neurosurg. 2022 Feb.*

*Les **corticoïdes** sont des hormones sécrétées par les glandes surrénales indispensables à la survie de l'organisme. Les corticoïdes de synthèse sont utilisés comme médicament, principalement pour diminuer les réactions inflammatoires, allergiques et immunitaires (anti-inflammatoires, antiallergiques et immunosuppresseurs). Comme ils agissent sur d'autres fonctions de l'organisme, ils ont aussi des effets indésirables (risque d'ostéoporose, de fonte et perte de force musculaires, de prise de poids...). La prise de corticoïdes nécessite toujours un suivi médical rigoureux afin d'en pallier les effets secondaires.*

L'étude Co-My-Covid est encore en cours, avec de nouvelles analyses à venir. De plus, une collaboration a été lancée avec un laboratoire de recherche de l'institut IMAGINE à l'hôpital Necker-Enfants malades (Paris) pour identifier les facteurs de risque biologiques de formes graves.

Étude observationnelle Co-My-Covid



150 participants (1 an à 99 ans)



En France



Recrutement en cours



6 mois de suivi



Mai 2020 – Novembre 2022

NCT04695379



Comment participer à Co-My-Covid ?

Si vous êtes atteint(e) de myasthénie auto-immune, avez eu la Covid-19 et n'avez pas été déclaré par votre médecin auprès des investigateurs de Co-My-Covid, vous pouvez contacter ces derniers via l'*email* : informations-comycovid@chu-bordeaux.fr.

Depuis mars 2021, le CHU de Bordeaux conduit également l'étude nationale **Va-C-Nemus** afin de mieux connaitre les effets de la Covid-19 et de ses vaccins chez les malades neuromusculaires.

Étude observationnelle Va-C-Nemus



En France



5 000 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



1 an de suivi (en ligne)



Mars 2021

Va-C-NEMUS

Le saviez-vous ?

Vaccinée ou non, **toute personne majeure atteinte de maladie neuromusculaire** peut participer à Va-C-NEMUS. Après un questionnaire initial, chaque participant reçoit tous les mois, pendant une année, un sms l'invitant à répondre en ligne à un questionnaire de suivi.

Des précautions spécifiques en cas d'immunodépression

En France, les experts de la filière Filnemus ont appelé les personnes immunodéprimées (traitées par Cellcept®, Imurel®, Endoxan®, rituximab, corticoïdes à fortes doses) et correctement vaccinées contre la Covid-19 à contrôler l'efficacité de ce vaccin par une prise de sang pour doser les anticorps dirigés contre la protéine Spike (anti- S).

- Le taux d'anti-S témoigne du degré de protection de l'organisme contre le virus de la Covid-19. Un taux insuffisant peut justifier, selon la situation vaccinale de la personne et son état de santé, d'un nouveau rappel de vaccin ou de l'administration d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV2. Ces anticorps-médicaments se fixent sur le coronavirus pour l'empêcher de pénétrer dans les cellules et de s'y multiplier, réduisant le risque de développer une forme grave de l'infection.

ANSM. Janvier 2022.

Après vaccin contre la Covid-19

Sur 232 603 personnes vaccinées contre la Covid-19, une équipe de neurologues allemands a recensé 21 adultes à avoir déclaré (17 cas) ou rechuté (4 cas) d'une maladie auto-immune neurologique ou musculaire dans les six semaines qui ont suivi, une myasthénie dans un cas.

- Pour les auteurs de cette étude, ces résultats ne remettent pas en cause l'utilité de la vaccination contre la Covid-19 étant donné la gravité potentielle de cette infection. Par ailleurs, des recherches sur une bien plus large population seraient nécessaires pour confirmer, ou infirmer, une augmentation de l'incidence des maladies auto-immunes neuromusculaires depuis la mise en œuvre de la vaccination contre la Covid-19.

Kaulen LD et al. Eur J Neurol. 2022 Feb.

Quoi de neuf et de spécifique dans la forme juvénile ?

La myasthénie survient dans 10 à 15% des cas avant l'âge de 18 ans en Europe, beaucoup plus souvent en Asie. L'origine de la maladie et ses manifestations possibles sont identiques chez l'enfant et chez l'adulte.

▪ Lorsque la myasthénie se manifeste avant la puberté, c'est plus souvent sous une forme oculaire que généralisée. C'est l'inverse après la puberté. Le thymome est exceptionnel.

CR neuromusculaire Paris-Est. PNDS Myasthénie auto-immune. Juillet 2015.

*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.*

Le saviez-vous ?

Un consortium dédié aux États-Unis

▪ Crée en 2019 par l'Université de Californie en partenariat avec deux associations nord-américaines, le Consortium sur la myasthénie pédiatrique rassemble notamment des médecins de centres experts localisés aux Etats-Unis.

▪ Ils compilent dans une base de données les informations relatives au suivi des enfants et adolescents atteints soit de myasthénie auto-immune, soit d'un syndrome myasthénique congénital. L'analyse de ces données devrait permettre d'améliorer les connaissances sur ces maladies, d'optimiser leur diagnostic, leur prise en charge et de faciliter le développement de nouveaux traitements.

▪ Le Consortium a été présenté lors du 14e congrès international de la *Myasthenia gravis Foundation of America* (MGFA), en mai 2022 à Miami, lequel a également consacré une session entière à la myasthénie pédiatrique et aux syndromes myasthéniques congénitaux.

Pour en savoir plus :

14th MGFA International Conference on Myasthenia and Related Disorders, 2022

Pediatric Myasthenia Gravis Consortium (PMGC)

Des médicaments en phase d'essai clinique

L'enfant n'est pas un adulte en réduction. Dès lors, les résultats des essais cliniques menés chez l'adulte ne sont pas toujours transposables à l'enfant. Dans la myasthénie, des essais en cours ou en préparation ont pour objectif d'évaluer des traitements spécifiquement chez l'enfant et l'adolescent.

Le laboratoire argenx promeut un essai européen sur le devenir dans l'organisme, la sécurité et l'efficacité de l'efgartigimod chez l'enfant ou l'adolescent atteint d'une myasthénie généralisée avec auto-anticorps anti-RACh. Cet essai compte un centre investigateur en France, à Marseille.

L'**efgartigimod** bloque les récepteurs néonataux Fc (ou FcRn), avec l'objectif d'entrainer une réduction des taux d'auto-anticorps circulants, en évitant leur recyclage et par conséquent en accélérant leur dégradation. Il a obtenu fin 2021 aux États-Unis une **autorisation de mise sur le marché** pour le traitement des adultes atteints de myasthénie généralisée avec anti-RACh.

Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité

Essai de phase II/III de l'efgartigimod



En France et à l'étranger



12 participants (2 à 18 ans)

Recrutement en cours

6.5 mois de suivi

Oct. 2021 – Mars 2023

NCT04833894

Le nipocalimab est également un anti-FcRn. Il fait l'objet depuis juillet 2021 d'un essai clinique de phase III dans plusieurs pays, dont la France, chez l'adulte atteint de myasthénie.

Le laboratoire Janssen a aussi déployé un essai clinique en ouvert pour évaluer la sécurité d'emploi, le devenir dans l'organisme et l'efficacité du nipocalimab chez les plus jeunes, atteints d'une forme généralisée de myasthénie, réfractaire, avec anti-RACh.

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

Essai de phase II/III du nipocalimab



En France et à l'étranger

12 participants (2 à 18 ans)

En préparation

6,5 mois de suivi

Mars 2022 – Mars 2025

NCT05265273

Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité

L'éculizumab est une biothérapie dirigée contre la fraction C5 du complément. Il a déjà une autorisation de mise sur le marché européen dans la myasthénie généralisée de l'adulte, avec anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine (anti-RACh) et résistante aux traitements habituels.

▪ Un essai en ouvert promu par le laboratoire Alexion évalue la sécurité d'emploi, le devenir dans l'organisme et l'efficacité de l'éculizumab chez l'enfant et l'adolescent atteint de myasthénie réfractaire avec anti-RACh.

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

Essai de phase III de l'éculizumab



À l'étranger

11 participants (6 à 17 ans)

Recrutement terminé

4 ans de suivi

Déc. 2018 – Juil. 2025

NCT03759366

Phase III
Efficacité

La proximité des sites investigateurs en question

Des chercheurs du laboratoire Janssen ont utilisé des données de « vie réelle » (localisation des essais cliniques sur www.clinicaltrials.gov, code diagnostique lors des consultations, traitements par immunoglobulines…) pour évaluer la facilité géographique d'accès aux différents essais dans la myasthénie infantile et juvénile.

▪ Présenté lors du 14e congrès international de l'association américaine MGFA, les résultats de cette étude pointent un accès limité aux essais pour la majorité des patients concernés aux États-Unis. Le pays compte en effet 27 centres investigateurs menant ce type d'essais, mais aucun dans plusieurs régions du pays affichant pourtant une forte densité d'enfants et d'ados atteints de myasthénie.

Ramchandren S. et al. MDA Clinical & Scientific Conference 2022

Le saviez-vous ?

Parfois une rémission spontanée, comme chez l'adulte

▪ Sur 133 enfants et adolescents suivis pour une myasthénie juvénile entre 1987 et 2015 par un centre expert pédiatrique argentin, 10% ont connu une rémission spontanée.

▪ Ils présentaient plus souvent une forme généralisée de la maladie qu'une forme oculaire et aucun n'avait d'anticorps dirigés contre la thyroïde. En revanche ni l'âge de début de la maladie, ni la présence d'anti-RACh n'ont influencé la survenue d'une rémission spontanée.

Source : Arroyo HA et al. Neuromuscul Disord. 2022 Mar.

Une revue sur l'efficacité de la thymectomie

L'intervention chirurgicale qui consiste à retirer le thymus (thymectomie) est fréquente et ses indications claires chez l'adulte. Sa place exacte dans le traitement de la myasthénie de l'enfant est moins précise. Deux auteurs britanniques ont analysé toutes les études conduites sur le sujet pour en retenir 17 ayant inclus au total 588 enfants et adolescents atteints de myasthénie et qui ont bénéficié d'une thymectomie entre 1997 et 2020.

▪ L'opération a entrainé une diminution des manifestations de la maladie ou une réduction du traitement médicamenteux dans 77% des cas, et même une rémission complète dans 40% des cas.

▪ Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque la thymectomie est précoce, réalisée après le début de la puberté, dans la myasthénie sévère avec autoanticorps anti-RACh et hyperplasie du thymus. Les interventions dites « mini-invasives », sous thoracoscopie, génèreraient moins de complications et auraient de meilleures suites sur le plan esthétique.

Ng WC et al. Neuromuscul Disord. 2021 Nov.

Thérapie cellulaire : des cellules CAR-T

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

- Ce lymphocyte T est le plus souvent prélevé chez la personne malade (autologue), puis modifié génétiquement en laboratoire pour le rendre capable de reconnaitre un antigène présent à la surface de la cellule à éliminer.
- Ainsi modifié, le lymphocyte T devient une cellule CAR-T (CAR signifie *chimeric antigen receptor*, ou récepteur chimérique d'antigène) laquelle est ensuite injectée à la personne malade.
- Des cellules CAR-T sont déjà utilisées pour traiter certains cancers du sang. Cette méthode de traitement commence à être explorée dans différentes maladies auto-immunes et notamment dans la myasthénie.

Contre les lymphocytes B en général

Le laboratoire *Cartesian Therapeutics* mène un essai pour tester, dans la myasthénie généralisée, des cellules CAR-T (Descartes-08) autologues qui ciblent l'antigène de maturation des lymphocytes B (ou BCMA). Il est exprimé à la surface des lymphocytes B matures et de leurs dérivés, les plasmocytes, lesquels produisent les auto-anticorps.

- En août 2021, le laboratoire *Cartesian therapeutics* annonçait par voie de communiqué de presse des résultats (très) préliminaires de son essai. Chez les trois premiers participants, l'injection de cellules CAR-T aurait été bien tolérée et aurait entrainé une amélioration sensible de la sévérité de myasthénie (scores MGFA et MGC).

Cartesian therapeutics, Pres release 2021 August.

Essai de phase I/II des Descartes-08

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

Aux États-Unis

18 participants (18 ans et +)

Recrutement en cours

5,5 mois suivi

Déc. 2019 – Déc. 2023

NCT04146051

La thérapie cellulaire développée par la *biotech* Nanjing IASO utilise des cellules CAR-T également anti- BCMA. L'hôpital Tongji de Shanghai (Chine) évalue ces cellules via un essai clinique en ouvert nommé CARTinNS dans différentes maladies auto-immunes, dont la myasthénie réfractaire.

Essai CARTinNS de phase I

Phase I
Tolérance

En Chine

18 participants (18 à 75 ans)

Recrutement en cours

2 ans de suivi

Sept. 2020 – Déc. 2023

NCT04561557

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

Contre les lymphocytes B anti-MuSK en particulier

La société *Cabaletta Bio* développe aux États-Unis des cellules CAAR-T (avec deux « A » pour Auto-Anticorps) ciblées sur les seuls lymphocytes B producteurs *d'anti*-MuSK. Ses recherches sont au stade préclinique.

▪ En mai 2022, des données précliniques ont été présentées au 25e congrès annuel de la Société américaine de thérapie génique et cellulaire. Elles montrent que l'injection des cellules CAAR-T de *Cabaletta Bio* entraine, dans un modèle murin de myasthénie, une diminution des taux d'anti-MuSK, sans réduction ni des immunoglobulines G (autres anticorps), ni de la population globale des lymphocytes B.

Ces données appuient la demande de *Caballeta bio* de développer de cellules CAAR-T anti-MuSK chez l'homme, autorisée par les autorités de santé américaines (FDA) qui lui ont attribué le statut *fast track* en février 2022. Le laboratoire envisage de lancer aux États-Unis dès 2022 un essai multicentrique de phase I d'une vingtaine de participants.

Oh S et al. Annual meeting ASGCT abstract 2022 May. *Cabaletta Bio Press release 2022 May.* *Cabaletta bio, Press release 2022 March.*

Phase I
Tolérance

*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...).*

Le saviez-vous ?

Des cellules souches aussi, à l'Institut de myologie

▪ Soutenue par l'AFM-Téléthon, une équipe de l'Institut de myologie a présenté en novembre 2021, lors du 15e congrès de la Société internationale de neuro-immunologie (ISNI), des résultats précliniques d'une stratégie de thérapie cellulaire en développement dans la myasthénie.

▪ Elle repose sur l'utilisation de cellules souches pour moduler l'activité du système immunitaire. Ces cellules se montrent capables, dans une souris modèle de myasthénie, de réduire les manifestations de la maladie.

▪ L'effet des cellules souches sur le système immunitaire fait l'objet de travaux de recherche dans d'autres maladies auto-immunes, comme les myosites.

Biothérapies : 8 familles, 18 candidats-médicaments

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

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

Mode d'action	Candidat-médicament
Anti-récepteurs néonataux Fc (anti-FcRn)	• Efgartigimod (Vyvgart®) • Rozanolixizumab (UCB7665) • Nipocalimab (M281) • Batoclimab (HBM9161)
Anti- complément	• Zilucoplan (RA101495) • Cemdisiran (ALN-CC5) • Pozelimab (REG3918) • Ravulizumab (Ultomiris®) • Éculizumab (Soliris®) • ALXN2050
Anti-interleukines	• Tocilizumab (Roactemra®) • Stralizumab (Enspryng®)
Inhibiteurs tyrosine kinases	• Tofacitinib (Xeljanz®) • Tolebrutinib (SAR442168)
Anti-CD19	• Inebilizumab (Uplizna®)
Anti-BLyS et anti-APRIL	• Telitacicept (RC18)
Anti-CD38	• Mezagitamab (TAK-079)
Anti-CD20	• Rituximab (Mabthera®)

La place respective des biothérapies en développement dans le traitement de la myasthénie reste à définir : quelles indications pour chacune d'entre elles, les résultats publiés à ce jour étant ceux d'essais souvent menés sur des populations disparates ? À ce stade se pose également la question de la durée nécessaire du traitement, des modalités de son arrêt éventuel, de son coût parfois, de la nécessité ou non d'associer un traitement de fond.

Les anti-FcRn

Les récepteurs néonataux Fc

La majorité des anticorps produits par le système immunitaire sont des immunoglobulines de type G. Les récepteurs néonataux Fc (FcRn) se lient avec les Ig G, 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 en développement ciblent de façon spécifique les FcRn. Il s'agit d'anticorps ou de fragments d'anticorps dirigés contre ces récepteurs. En les bloquant, ils entrainent une réduction de toutes les IgG circulantes et notamment des auto-anticorps.

▪ Les anti-FcRn pourraient constituer une alternative aux moyens actuels de réduction des auto-anticorps dans la myasthénie, comme les échanges

plasmatiques. Ils pourraient également être utilisés dans d'autres maladies auto-immunes du système nerveux (encéphalite, neuropathie…). Très ciblée, leur action se différencie de celle des immunosuppresseurs utilisés dans la myasthénie qui freinent l'activité de l'ensemble du système immunitaire.
Nelke C et al. Neurotherapeutics. 2022 Jan. *Wolfe GI et al. J Neurol Sci. 2021 Nov.*

Efgartigimod (ou ARGX-113)



L'efgartigimod est un anti-FcRn développé par le laboratoire argenx dans plusieurs maladies auto-immunes. Les autorités de santé européennes (EMA) lui ont attribué le statut de médicament orphelin pour le traitement de la myasthénie auto-immune en mars 2018. Il a obtenu en décembre 2021 une première autorisation de mise sur le marché (AMM) aux États-Unis sous le nom commercial de Vyvgart® pour le traitement des adultes atteints de myasthénie généralisée avec anti-RACh, puis une deuxième autorisation au Japon en janvier 2022.
FDA Press release 2021 Dec. *Heo YA. Drugs. 2022 Feb*

*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.*

▪ Ces autorisations sont fondées sur les résultats publiés en juillet 2021 de l'essai de phase III randomisé en double aveugle contre placebo nommé ADAPT (NCT03669588). Il a rassemblé pendant six mois 167 participants de 16 pays dont la France, atteints d'une forme généralisée de myasthénie.

Les bons résultats de l'essai ADAPT

L'efgartigimod a entrainé, plus souvent que le placebo, une amélioration significative et persistante (au moins quatre semaines) du score mesurant l'impact de la myasthénie sur les activités de la vie quotidienne (MG-ADL) et du score quantitatif de la myasthénie (QMG). Au terme du premier cycle de traitement, les participants ayant reçu l'efgartigimod étaient 68% à bénéficier d'une amélioration de plus de 2 points du MG-ADL, versus 37% sous placebo.
▪ Côté tolérance, 77% des participants traités par efgartigimod et 84% de ceux qui ont reçu le placebo ont rapporté des effets secondaires, d'intensité faible à modérée le plus souvent. Les plus fréquents étaient des maux de tête, survenus en proportion très comparable dans les deux groupes et des rhinopharyngites.
Source : Howard JF Jr et al. Lancet Neurol. 2021 Jul.

▪ Le laboratoire argenx mène actuellement, dans plusieurs pays dont la France, deux essais en ouvert chez des participants atteints de myasthénie généralisée : une extension de l'essai ADAPT (ADAPT+) et un essai comparant deux rythmes d'administration de l'efgartigimod (ADAPT NXT).

Phase III
Efficacité

Essai ADAPT+ de phase III



En France et à l'étranger

151 participants (18 ans et +)

Recrutement terminé

Jusqu'à 3 ans de suivi

Mars 2019 – Juin 2023

NCT03770403

Essai ADAPT NXT de phase III



En France
et à l'étranger



72 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



Jusqu'à 2.5 ans de suivi



Déc. 2021 – Avril 2025

NCT04980495

L'efgartigimod fait l'objet de deux autres essais chez l'adulte, pour évaluer l'administration par voie sous-cutanée.

Essai ADAPTsc de phase III

Phase III
Efficacité



À l'étranger



111 participants (18 ans et +)



Essai terminé, données en cours d'analyse



12 semaines de suivi



Fév. 2021 – Déc. 2021

NCT04735432

Essai ADAPTsc+ de phase III



À l'étranger



201 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



Jusqu'à 2 ans de suivi



Avril 2021 – Avril 2023

NCT04818671

Rozanolixizumab (ou UCB7665)



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

Phase II
Effet/Dose

- Le rozanolixizumab a été évalué par un essai de phase II contre placebo chez 43 adultes atteints d'une myasthénie généralisée modérée à sévère avec auto-anticorps anti-RACh ou anti-MuSK. Le critère principal de l'essai (score QMG) n'a pas été atteint. En revanche, l'évolution des scores MG- ADL et composite MG était significativement meilleure sous rozanolixizumab que sous placebo. Et le médicament a entrainé une baisse (jusqu'à 68%) du taux d'anti-RACh,
Bril V. et al. Neurology 2021 Feb.

Phase III
Efficacité

- En 2019 et 2021, UCB a conduit dans plusieurs pays dont la France un essai de phase III nommé *MycarinG study* (NCT03971422) et son extension en ouvert (NCT04124965) évaluant deux doses de rozanolixizumab auprès de

200 participants atteints de myasthénie avec anti-RACh ou anti-MuSK. Leurs résultats définitifs sont en attente de publication.

*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.*

Le saviez-vous ?

Des résultats préliminaires en attente de confirmation

▪ Selon un communiqué de presse du laboratoire UCB, le rozanolixizumab aurait atteint son critère principal et ses critères secondaires d'évaluation dans l'essai *MycarinG study*, avec notamment :
- une amélioration significative aux deux posologies du score MG-ADL à 43 jours du début du traitement en comparaison du placebo,
- une diminution des taux maximum moyens d'IgG total de plus de 70 % et des taux d'anti-RACh,
- une bonne tolérance en général du candidat-médicament et des effets indésirables plus fréquents dans les deux groupes rozanolixizumab (81.3% pour la dose 7 mg/kg, 82.6% pour 10 mg/kg) que dans le groupe placebo (67.2%), le plus souvent des maux de tête légers à modérés.

▪ UCB envisage de soumettre aux autorités de santé, à partir du troisième trimestre 2022, des demandes d'autorisation de mise sur le marché du rozanolixizumab dans la myasthénie généralisée.

Sources : UCB PRess release 2021 Dec. et UCB Press release 2022 May.

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

Phase III
Efficacité

Essai de phase III du rozanolixizumab



En France et à l'étranger



165 participants (18 ans et +)



Recrutement terminé



Jusqu'à 4 mois et demi



Fév. 2021 – Août 2023

NCT04650854

Nipocalimab (ou M281)



Développé par *Momenta Pharmaceuticals,* une biotech rachetée par le laboratoire pharmaceutique Janssen en 2020, le nipocalimab a le statut de médicament orphelin aux États-Unis pour une maladie auto-immune du sang. Il a été évalué contre placebo dans la myasthénie généralisée réfractaire par un essai de phase II nommé VIVACITY-MG.

Phase II
Effet/Dose



L'essai VIVACITY-MG

Il a inclus 68 participants en Amérique du Nord et en Europe (mais pas en France), Les résultats préliminaires annoncés lors du congrès annuel de l'*American Academy of Neurology* (AAN) en avril 2021 montrent une réduction rapide et significative des IgG totales et des auto-anticorps anti-RACh.

▪ Un peu plus de la moitié (51,9%) des participants traités par nipocalimab bénéficie d'une amélioration durable du score MG-ADL contre 15,4% du groupe placebo.

▪ Aucun participant n'a dû interrompre l'essai en raison d'un effet indésirable. La fréquence des maux de tête et des infections s'est avérée comparable dans tous les groupes de participants.

Source : Guptill J et al. American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting 2021

▪ Le laboratoire Janssen promeut un nouvel essai dans la myasthénie généralisée du nipocalimab en perfusion contre placebo.

Essai de phase III du nipocalimab

Phase III
Efficacité



En France
et à l'étranger



180 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



Jusqu'à 4 mois et 8 mois



Juil. 2021 – Avril 2026

NCT04951622

▪ Janssen porte également un essai de phase I évaluant différentes doses de nipocalimab administrées à des volontaires en bonne santé par voie sous-cutanée, comparé à la voie intraveineuse.

Essai de phase I du nipocalimab

Phase I
Tolérance



Aux Pays-Bas



180 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



85 jours



Mai 2021 – Mai 2022

NCT04848558

Batoclimab (HBM9161)



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

Phase II
Effet/Dose



Des conclusions encourageantes

L'essai a inclus 30 participants atteints de myasthénie généralisée.

▪ Le batoclimab a entrainé plus souvent que le placebo une amélioration significative sur le plan clinique. Le score MG-ADL a évolué de façon plus favorable sous batoclimab, avec une baisse (synonyme d'amélioration) de 2.2 ± 0.9 sous placebo, de 4.7 ± 0.6 sous 340 mg de batoclimab et de -4.4 ± 1.0 sous 680 mg de batoclimab à 43 jours du début du traitement.

▪ L'anti-FcRn a entrainé une baisse du taux d'IgG dans le sang, jusqu'à -74,4% une semaine après la 6e injection à la dose de 680mg, sans augmentation concomittente de la fréquence des infections par rapport au placebo.

Source : Yan C et al. Neurol Ther. 2022 Apr.

▪ Harbour BioMed poursuit le développement du batoclimab via deux essais dans la myasthénie généralisée avec anti-RACh, anti-MuSK ou séronégative.

Essai de phase III du batoclimab

Phase III
Efficacité



En Chine



144 participants (18 à 99 ans)



Recrutement en cours



2 mois de suivi



Sept. 2021– Oct. 2023

NCT05039190

Essai de phase III du batoclimab



En Chine



144 participants (18 à 99 ans)

En préparation

5,5 mois de suivi

Avril 2022– Mai 2023

NCT05332210

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, à différents stades de développement, sont des anticorps qui se lient de façon spécifique à la fraction 5 du complément (C5) avec l'objectif d'empêcher la formation du complexe d'attaque membranaire.
Source : Lee JD et al. Semin Immunopathol. 2021 Dec.

L'implication du complément dans la pathogenèse de la myasthénie dépend du type d'IgG auxquels appartiennent les auto-anticorps. Les anti-RACh sont des IgG1 et des IgG3, les anti-LRP4 des IgG1, lesquelles peuvent activer le complément. Ce n'est pas le cas des anti-MuSK, qui sont des IgG4.

*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.*

Zilucoplan (ou RA101495)

Phase III
Efficacité

Développé par *Ra Pharmaceuticals*, racheté depuis par le laboratoire UCB, le zilucoplan est un anti-C5 qui s'auto-administre par voie sous-cutanée une fois par jour. Il a reçu aux États-Unis le statut de médicament orphelin en 2019 dans la myasthénie.

▪ Un essai de phase III nommé RAISE a évalué sa sécurité d'emploi, sa tolérance et son efficacité contre placebo dans la myasthénie généralisée modérée à sévère avec anti-RACh chez 174 adultes dans une dizaine de pays dont la France. Ses résultats définitifs sont en attente de publication.

Des données préliminaires

Dans un communiqué de mai 2022, le laboratoire UCB fait état de résultats positifs de l'essai RAISE avec :
- atteinte du critère principal d'évaluation soit une amélioration significative sur le plan clinique et statistique *versus* placebo du score MG-ADL à 12 semaines du début du traitement, puisqu'elle aurait été de -2,12 points en moyenne,
- atteinte de tous les critères secondaires d'évaluation (QMG, MG composite…),
- une bonne tolérance et un profil de sécurité favorable.

▪ UCB envisage de déposer des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le zilucoplan dans la myasthénie d'ici fin 2022 en Europe.
Source : UCB Press release 2022 May.

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

Essai RAISE-XT de phase III



En France et à l'étranger

200 participants (18 ans et +)

Recrutement en cours

3 ans de suivi

Déc. 2019 – Mai 2024

NCT04225871

Cemdisiran seul ou associé au Pozelimab

Le cemdisiran (ALN-CC5) est un petit ARN-interférent (siRNA en anglais) dirigé contre la fraction 5 du complément. Les autorités de santé européennes lui ont accordé en 2021 le statut de médicament orphelin pour une maladie du rein. Le pozelimab (REG3918) est un anticorps monoclonal également dirigé contre C5, à l'essai dans une maladie du sang, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

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

Essai de phase III du pozelimab et du cemdisiran

Phase III
Efficacité



À l'étranger

235 participants (18 ans et +)

Recrutement en cours

3 ans de suivi

Déc. 2021 – Mai 2027

NCT05070858

Ravulizumab (Ultomiris®)

Anti-C5, le ravulizumab est déjà commercialisé en Europe pour traiter d'autres maladies rares. Il s'administre en perfusion, mais une forme sous-cutanée est à l'essai.

▪ Ce candidat-médicament est développé par *Alexion pharmaceuticals*, une société rachetée mi-2021 par le laboratoire AstraZeneca. *Alexion* a également développé l'éculizumab (Soliris®), lequel a une durée d'action moins longue : deux semaines, *versus* huit semaines pour le ravulizumab.

L'essai CHAMPION-MG et ses résultats

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

▪ Publiés en avril 2022, les résultats de cet essai montrent que, comparé au placebo, le ravulizumab a entrainé une amélioration des manifestations de la maladie rapide (dès la première semaine) et durable. Il a amélioré de façon

Phase III
Efficacité

significative les scores MG-ADL (en moyenne -3,1 vs -1,4 pour le groupe placebo) et QMG (−2,8 vs -0,8) à la fin du 6e mois de traitement.
▪ Les investigateurs n'ont rapporté aucune différence notable dans les effets indésirables observés dans les groupes ravulizumab et placebo.
Source : Vu T et al. NEJM Evid 2022 April.

▪ Sur la base des résultats positifs de l'essai CHAMPION-MG, la *Food and drug administration* a accordé fin avril 2022 au ravulizumab (Ultomiris®) une **autorisation de mise sur le marché** (AMM) aux États-Unis dans la myasthénie généralisée de l'adulte avec auto-anticorps anti-RACh. AstraZeneca aurait également déposé une demande d'AMM en Europe. En France, la Haute Autorité de Santé lui a accordé une **autorisation d'accès précoce** pour la myasthénie généralisée réfractaire chez l'adulte.
HAS. Site www.has-sante.fr. Mai 2022.

Éculizumab (Soliris®)

L'éculizumab dispose d'une autorisation de mise sur le marché en Europe dans la myasthénie généralisée de l'adulte avec anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine (anti-RACh) et résistante aux traitements habituels. C'est d'ailleurs dans cette indication qu'un consensus international d'experts, paru en 2021, recommande son utilisation.
Narayanaswami P et al. Neurology. 2021 Jan.

▪ Dans un article publié fin 2021, des neurologues chinois concluent à l'existence d'arguments (cas unique ou petites séries de cas) en faveur de l'efficacité de l'éculizumab dans d'autres formes de la maladie : myasthénie séronégative, myasthénie associée à un thymome et crise myasthénique. Des études de plus grande ampleur sont cependant nécessaires avant d'envisager une extension d'indication.
Jiao L et al. J Neuroimmunol. 2022 Jan.

Un effet sur les lymphocytes ?
Une étude de petite ampleur (trois participants) menée aux Etats-Unis a montré que l'éculizumab entrainerait, chez ceux qui répondent rapidement à ce médicament, des modifications de différents sous-groupes de lymphocytes : réduction de l'activation de lymphocytes T mémoire, augmentation des T régulateurs, réduction des T folliculaire *helpers* et de certains lymphocytes B… autant d'effets qui seraient consécutifs à l'inhibition du complément.
Source : Li Y et al. Clin Immunol. 2021 Oct.

▪ Un registre de personnes atteintes de myasthénie et qui ont reçu un anti-C5 d'*Alexion* (ravulizumab ou éculizumab) est en cours de constitution.

Étude observationnelle

Aux États-Unis

500 participants (18 ans et +)

Recrutement en cours

5 ans de suivi

Déc. 2019 –Nov. 2024

NCT04202341

ALXN2050

Également développé par Alexion, l'ALXN2050 inhibe un composé (le facteur D) qui intervient dans une voie d'activation du complément, avec la fraction C3. Alexion l'évalue contre placebo dans la myasthénie généralisée.

Essai de phase II de l'ALXN2050

Phase II
Effet/Dose

Aux États-Unis et en Italie

70 participants (18 ans et +)

Recrutement en cours

2 ans de suivi

Déc. 2021 –Fév. 2025

NCT05218096

Des anti-interleukines

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.

▪ Des neurologues de l'hôpital universitaire de Chiba au Japon ont montré que 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 décroit après la mise en route du traitement immunosuppresseur. L'IL-6 pourrait être impliquée dans la pathogenèse de la myasthénie.

Uzawa A et al. J Neuroimmunol. 2021 Sep.

Tocilizumab (Roactemra®)

Le **tocilizumab** est un anticorps dirigé contre l'IL- 6 actuellement indiqué dans des maladies inflammatoires des articulations, comme la polyarthrite rhumatoïde.

Le saviez-vous ?

Pour la Covid-19 aussi

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande de recourir aux inhibiteurs de l'interelukine 6, et notamment au tocilizumab, pour soigner les personnes atteintes d'une forme grave de Covid-19.

▪ Les anti-IL-6 pourraient réprimer en effet l'emballement du système immunitaire qui peut accompagner certaines formes de Covid-19.

▪ En février 2022, la Haute autorité de santé a émis un avis favorable au remboursement en France du tocilizumab chez les adultes atteints de Covid-19 traités par corticoïdes et recevant de l'oxygène, mais ne nécessitant pas de ventilation invasive.

Sources : OMS. Communiqué de presse Juillet 2021 HAS. Avis sur les médicaments Février2022

▪ En Chine, l'hôpital *Tang-Du* promeut un essai randomisé en double aveugle contre placebo 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 de phase II du tocilizumab



En Chine



64 participants (18 à 80 ans)



En préparation



3 mois et demi de suivi



Nov. 2021 – Sept. 2024

NCT05067348

Stralizumab (Enspryng®)



Le **satralizumab** du laboratoire Roche est un anticorps dirigé contre l'IL-6, commercialisé en Europe dans des maladies auto-immunes du système nerveux central : les troubles du spectre de la neuromyélite optique.

▪ Roche porte un essai randomisé en double aveugle contre placebo pour évaluer l'efficacité, la sécurité d'emploi et le devenir dans l'organisme du satralizumab dans la myasthénie généralisée. Il compte 65 centres investigateurs dans le monde dont deux en France, à Bordeaux et Nice.

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

➤➤ Essais cliniques et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon

Phase III
Efficacité

Essai de phase III du satralizumab



En France
et à l'étranger



240 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



5 mois et demi de suivi



Oct. 2021 – Déc. 2025

NCT04963270

Le saviez-vous ?

L'Institut de myologie travaille sur un anti-interleukine 23

Lors du 15e congrès de la Société internationale de neuro-immunologie (ISNI) fin 2021, une équipe de l'Institut de myologie soutenue par l'AFM-Téléthon a présenté des résultats précliniques d'une étude menée dans un modèle murin de myasthénie avec auto-anticorps anti-RACh.

▪ Ils montrent qu'un anticorps dirigé contre l'IL-23 réduit de façon significative la production d'anti-RACh après deux semaines. Il améliore également de façon significative après un mois les signes cliniques de la myasthénie.

▪ L'IL-23 intervient dans la multiplication, la différenciation et la survie des lymphocytes Th17, lesquels sont suractivés dans la myasthénie.

Des inhibiteurs de tyrosines kinases

Tofacitinib



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

▪ Le tofacitinib modulerait ainsi la réponse immunitaire. Il est aujourd'hui prescrit dans des maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde et la rectocolite hémorragique, et à l'essai dans la

dermatomyosite. Les JAKi pourraient également être une piste de traitement pour la myasthénie comme évoqué par plusieurs publications ces dernières années, dont des cas d'amélioration par le tofacitinib.
Dalakas MC. Ther Adv Neurol Disord. 2015 Nov. *Bixio R et al. Clin Rheumatol. 2022.* *Dalakas MC. Curr Opin Neurol. 2020 Oct.* *Alboini PE et al. Muscle Nerve. 2017 Mar.*

Le *Huashan Hospital* de Shanghai porte un essai pilote en ouvert destiné à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du tofacitinib à la dose de 10 mg par jour pendant 6 mois, dans la myasthénie réfractaire, sans anti-MuSK.

Essai de phase I du tofacitinib

Phase I
Tolérance

En Chine

20 participants (18 à 60 ans)

Recrutement en cours

6 mois de suivi

Juin 2020 – Feb. 2022

NCT04431895

Tolebrutinib (SAR442168)

Développé par *Principia Biopharma*, aujourd'hui intégré à Sanofi, le tolebrutinib est un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase de Bruton (ou BTK), qui joue un rôle primordial dans le développement des lymphocytes B. Différents inhibiteurs de la BTK sont commercialisés ou en développement pour traiter des cancers du sang ou la sclérose en plaques.
▪ Sanofi évalue la sécurité d'emploi et l'efficacité du tolebrutinib contre placebo dans la myasthénie généralisée avec anti-RACh ou anti-MuSK.

Essai de phase III du tolebrutinib

Phase III
Efficacité

À l'étranger

154 participants (18 à 85 ans)

Recrutement en cours

2 ans et demi de suivi

Déc. 2021 – Déc. 2026

NCT05132569

Un anti-CD19, l'inebilizumab

L'inebilizumab ou MEDI-551 ou encore VIB0551 est commercialisé aux États-Unis sous le nom d'Uplizna® pour soigner une forme de neuromyélite optique. Développé par le laboratoire *Viela bio*, propriété depuis mars 2021 d'*Horizon therapeutics*, ce médicament est un anticorps monoclonal dirigé contre une protéine localisée à la surface des lymphocytes B, la CD19.
▪ Le laboratoire *Viela bio* évalue l'inebilizumab contre placebo dans la myasthénie généralisée avec auto-anticorps anti-RACh ou anti-MuSK dans une vingtaine de pays dont la France. Cet essai nommé MINT serait suivi d'une extension en ouvert.

Phase III
Efficacité

Essai MINT de phase III



En France et à l'étranger

270 participants (18 ans et +)

Recrutement en cours

1 an de suivi

Août 2020 – Déc. 2024

NCT04524273

Un anti-BLyS et anti-APRIL, le télitacicept (ou RC18)

Le RC18 ou télitacicept vise à inhiber le développement et la survie des lymphocytes B matures et des plasmocytes. Ces derniers sont des lymphocytes B différenciés qui produisent les auto-anticorps.

▪ En 2021, la Chine a accordé à ce candidat médicament une autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour le lupus érythémateux disséminé.

Le télitacicept ou RC18

Développé par le laboratoire *RemeGen*, le télitacicept 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.

▪ Le télitacicept 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.

▪ *RemGen* promeut un essai dans la myasthénie généralisée avec anti-RACh ou anti-MuSK, pour évaluer deux doses de télitacicept en injection sous-cutanée une fois par semaine.

Phase II
Effet/Dose

Essai de phase II du télitacicept



En chine

29 participants (18 à 70 ans)

Recrutement terminé

5,5 mois de suivi

Juil. 2020 –Juil. 2022

NCT04302103

Un anti-CD38, le mezagitamab (ou TAK-079)

Développé par le laboratoire Takeda, l'anticorps monoclonal mezagitamab (ou TAK-079) se lie de façon spécifique à CD38, une protéine à la surface des plasmocytes mais aussi, dans une moindre mesure, des cellules *natural killers* (NK) et des lymphocytes B et T.

Le mezagitamab fait l'objet d'essais cliniques dans le myélome multiple, un cancer dû à une prolifération de plasmocytes pour lequel le candidat-médicament a reçu aux États-Unis le statut de médicament orphelin.

*Les **cellules NK** (pour* natural killer*) sont des lymphocytes capables d'éliminer des cellules tumorales et des cellules infectées.*

▪ Les résultats d'un essai de phase I contre placebo mené chez 74 personnes en bonne santé montre que le TAK-079 par voie sous-cutanée est bien toléré et entraine une réduction des plasmablastes (cellules qui donnent naissance aux plasmocytes), des immunoglobulines et des cellules NK.
Fedyk ER. Et al. Br J Clin Pharmacol. 2020 Jul

Phase I
Tolérance

▪ Takeda évalue contre placebo le mezagitamab, à raison d'une injection hebdomadaire pendant deux mois, dans la myasthénie avec anti-RACh ou anti-MuSK, en Amérique du Nord et en Europe (mais pas en France).

Essai de phase II du mezagitamab



À l'étranger



36 participants (18 ans et +)

Recrutement terminé

7 mois de suivi

Janv. 2020 – Juil. 2022

NCT04159805

Phase II
Effet/Dose

Un anti-CD20, le rituximab



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

Le saviez-vous ?

Un médicament déjà sur le marché

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

▪ Dans la myasthénie, le rituximab est de plus en plus utilisé pour traiter les formes réfractaires de la maladie, comme le préconise le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) français publié en 2015, et pour la myasthénie avec anti-MuSK.

▪ Des médecins chinois ont conduit une méta-analyse des résultats de 24 études, publiés ces vingt dernières années sur le rituximab. Elles ont inclus un total de 417 participants dont :
- 64% ont atteint au moins un « statut de manifestation minimale » (MMS), soit l'absence de symptôme ou de limitation fonctionnelle liée à la myasthénie mais une faiblesse musculaire de quelques muscles,
- 81% ont pu arrêter leur traitement immunosuppresseur par voie orale.
Sur ces deux critères, les résultats étaient meilleurs dans la myasthénie avec anti-MuSK qu'avec anti-RACh ainsi que dans la myasthénie « légère » à modérée comparée à la myasthénie sévère. Près de 20% de participants ont présenté des effets indésirables, la plupart d'intensité légère à modérée.
Zhao C et al.. Front Neurol. 2021 Oct.

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

▪ Quelques semaines plus tard paraissait les résultats définitifs de l'essai de phase II BeatMG (NCT02110706) qui a inclus 52 adultes atteints de myasthénie généralisée avec anti-RACh. Le rituximab a été bien toléré, mais n'est pas parvenu à entrainer une réduction significative du traitement concomittant par corticoïdes, comparé au placebo.
Nowak RJ et al. Neurology. 2021 Dec.

Phase II
Effet/Dose

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

Phase III
Efficacité

Essai de phase III du rituximab



En Chine



50 participants (jusqu'à 80 ans)

En préparation

12 semaines de suivi

Août 2020– Juil. 2022

NCT04965987

Un supplément nutritionnel, l'oxaloacétate



Naturellement présent dans l'organisme, l'oxaloacétate intervient dans de nombreux processus biologiques, à l'exemple du cycle de Krebs qui permet de produire une forme d'énergie utilisable par la cellule (ATP), de la néoglucogenèse (production de glucose) ou encore de la synthèse des acides gras et des acides aminés.

- L'oxalacétate aurait un effet bénéfique sur la fonction motrice et l'inflammation dans un modèle murin de sclérose latérale amyotrophique. Ce composé fait ou a fait l'objet d'essais cliniques dans d'autres maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson…) notamment.
Tungtur SK et al. Sci Rep. 2021 May. *Clinicaltrials Essais 2022 May*

- Le *Kansas Medical Center* conduit un essai monocentrique de phase I pour évaluer différentes doses d'oxaloacétate contre placebo dans la myasthénie.

Phase I
Tolérance

Essai de phase I de l'oxaloacétate



Aux États-Unis



12 participants (18 ans et +)

En préparation

12 semaines de suivi

Oct. 2021– Avril 2023

NCT04965987

Des classiques revisités

Les immunoglobulines



Les immunoglobulines en bref

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

Par voie sous-cutanée

Les immunoglobulines par voie sous-cutanée (IgSC) peuvent être injectées à domicile. Une auto-administration est possible. L'University *Health Network* (Canada) conduit un essai clinique comparant deux modalités de traitements dans la myasthénie modérée à sévère : Cuvitru® (une forme d'IgSC), *versus* les IgIV Gammacard®.

Essai MG_SCIG de phase II

Phase II
Effet/Dose

Au Canada

30 participants (18 ans et +)

Recrutement en cours

6 mois de suivi

Août 2020 – Juin 2022

NCT04728425

La pyridostigmine

Premier traitement initié en cas de myasthénie, la pyridostigmine exerce une action « anticholinestérasique » : elle inhibe l'action de l'acétylcholinestérase, l'enzyme qui dégrade l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire. En empêchant la dégradation de l'acétylcholine, elle renforce sa fixation sur les récepteurs.

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

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

Essai de phase II du DAS-001

Phase II
Effet/Dose

Aux États-Unis

24 participants (18 ans et +)

Recrutement en cours

6 semaines de suivi

Avril 2021– Avril 2023

NCT04226170

Des traitements traditionnels en Chine

Une équipe a conduit une revue et une méta-analyse de 19 essais cliniques totalisant 1 283 participants et ayant évalué différentes herbes ou préparation d'**herbes chinoises** (comme la décoction Huangqi) utilisés dans la myasthénie.

Les auteurs concluent que certains de ces produits utilisés en traitement d'appoint des médicaments « conventionnels » (pyridostigmine, corticoïdes…) pourraient améliorer les scores évaluant la myasthénie, comme le QMG. Des essais cliniques randomisés de grande ampleur sont cependant nécessaires.

Zhu SJ et al. Integr Med Res. 2022 Jun.

▪ Aux Etats-Unis, l'*HealthPartners Institute* de Saint Paul, dans le Minnesota, vient de démarrer un essai d'évaluation des effets de l'**acupuncture** dans la myasthénie, à raison de deux séances hebdomadaires pendant 12 semaines. Pour pouvoir comparer la qualité de vie et le score MG-ADL avec et sans acupuncture, les participants sont séparés en deux groupes : le 1er commence les séances immédiatement, le second 12 semaines plus tard.

Essai sur l'acupuncture

Aux États-Unis

20 participants (18 à 80 ans)

En préparation

12 semaines de suivi

Mai 2022 – Juil. 2023

NCT05230082

Des repositionnements de médicaments à l'essai

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

Phosphate d'amifampridine

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

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

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.

▪ *Catalyst Pharmaceuticals* porte un essai qui évalue le phosphate d'amifampridine dans la myasthénie avec auto-anticorps anti-MuSK.

Phase III
Efficacité

Essai MSK-003 de phase III

Aux États-Unis

70 participants (18 ans et +)

Recrutement terminé

Plus de 21 mois de suivi

Juil. 2018 – Juin 2022

NCT03579966

Léflunomide

Le léflunomide est un immunosuppresseur utilisé dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique, deux maladies auto-immunes des articulations.

▪ Une équipe chinoise a montré l'an passé que le léflunomide serait efficace dans un modèle expérimental de myasthénie, où il atténue la gravité de la

maladie et réduit le taux des anti-RACh dans le sang. L'immunosuppresseur pourrait agir en rééquilibrant différentes populations de lymphocytes T.
Huang H et al. Int Immunopharmacol. 2021 Apr.

▪ La même équipe a conduit un essai clinique de phase III (NCT01727193) comparant l'efficacité du léflunomide à celle de l'azathioprine après une thymectomie. Ses résultats sont en attente de publication.

▪ En août 2021, elle a publié les résultats d'un essai qui a rassemblé 46 participants atteints de myasthénie, généralisée ou oculaire, avec ou sans anti-RACh et traités par de faibles doses de prednisone (0,25 mg/kg de poids/jour) associé ou non du léflunomide. Le traitement associant léflunomide et prednisone a entrainé une amélioration du score composite MGC de quatre points en moyenne après 12 semaines, une différence significative par rapport à sa valeur avant le traitement, contrairement à la prednisone seule.
Huang X et al. Acta Neurol Belg. 2021 Aug.

La thymectomie

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

La différence d'efficacité s'explique

La thymectomie suffirait à entrainer une rémission complète et durable de la myasthénie chez 40 à 50% des personnes opérées. Les autres auront besoin d'un traitement immunosuppresseur après l'intervention. Comment expliquer cette différence ?
Selon une hypothèse en vigueur depuis plusieurs années, les lymphocytes B sécréteurs d'auto-anticorps anti-RACh du thymus pourraient migrer dans la circulation sanguine, où ils persisteraient après thymectomie.
▪ Une équipe britannico-américaine est enfin parvenue à le démontrer. Elle a analysé les prélèvements (thymus, sang) et les données cliniques de neuf personnes ayant bénéficié d'une thymectomie, dont huit avaient participé à l'essai MGTX. Des clones de lymphocytes B du thymus sont bel et bien détectables dans le sang après l'opération, et cette persistance est corrélée avec une évolution moins favorable des symptômes de la myasthénie.
Source : Jiang R et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Dec.

Dans la forme oculaire

En Chine, sept centres experts ont mené une étude rétrospective multicentrique sur les données de suivi de 519 personnes atteintes de myasthénie oculaire et naïves de traitement immunosuppresseur. La thymectomie a permis de réduire le risque de généralisation de la myasthénie : 23,7% dans le groupe thymectomie *versus* 31,4% du groupe non opéré, sur un suivi d'une durée moyenne d'un an et demi ;
Li H et al. Neurotherapeutics. 2021 Oct. *Cutter GR et al. Neurotherapeutics. 2021 Oct.*

D'une technique à l'autre

Différentes méthodes existent pour réaliser une thymectomie, transternales ou mini-invasives (thoracoscopie vidéo-assistée ou VATS, chirurgie assistée par robot). De nombreux articles médicaux sont parus depuis juin 2021 sur le sujet.

*Dans un **essai randomisé**, les participants sont répartis par tirage au sort dans les différents groupes.*

▪ Parmi eux figurent les résultats d'une **méta-analyse** de 13 études, dont un essai clinique randomisé, totalisant 1 598 participants âgés de 20 à 43 ans et atteints de myasthénie. À trois et neuf ans de l'intervention, la VATS étendue se montre aussi efficace (en termes de taux de rémission complète stable) que les approches transternales, mais présente l'avantage d'entrainer moins de complications et un rétablissement plus rapide
Solis-Pazmino P et al. Neurology. 2021 Jul. *Karceski S. Neurology. 2021 Jul.*

▪ L'hôpital universitaire de Pise en Italie a mené une étude sur la **thymectomie robotisée** pour thymome chez 34 personnes atteintes de myasthénie. L'intervention s'est montrée efficace sur le plan neurologique (amélioration de la myasthénie dans 76,5% des cas, réduction des doses de corticoïdes dans 61,7% des cas) et sur le plan oncologique à 36 mois.
Romano G et al. Eur J Cardiothorac Surg. 2021 Oct.

▪ Les techniques de thymectomie continuent d'être évaluées, respectivement par la *Charite University* de Berlin (Allemagne), la *Tongji University* (Chine), le *Tang-Du Hospital* (Chine) et le *Shanghai Pulmonary Hospital* (Chine).

Non infériorité de la thymectomie par chirurgie mini-invasive



En Allemagne



248 participants (18 ans et +)



Recrutement terminé



3 ans de suivi



Avril 2020 – Juin 2022

NCT04158661

Comparaison de deux techniques mini-invasives



En Chine



200 participants (20 à 70 ans)



Recrutement en cours



5 ans de suivi



Juil. 2018 – Déc. 2023

NCT03613272

Essai d'une nouvelle technique chirurgicale sous-xyphoïdienne



En Chine



240 participants (18 à 75 ans)



Recrutement en cours



10 ans de suivi



Août 2014 – Déc. 2024

NCT02317224

Comparaison d'une technique assistée par robot avec 1 ou 2 incisions



En Chine



60 participants (18 à 75 ans)

Recrutement en cours

5 ans de suivi

Avril 2022 – Janv. 2025

NCT05262582

L'activité physique

Le saviez-vous ?

L'exercice est bénéfique

Dans la myasthénie, la fatigue a tendance à entrainer un mode de vie sédentaire et un déconditionnement physique important. Une fois la maladie plus stable grâce au traitement, l'exercice aide à lutter contre les effets délétères de la sédentarité, et de la cortisone le cas échéant.

Un niveau insuffisant dans près de la moitié des cas

Au Danemark, 69 personnes atteintes de myasthénie ont porté au poignet, en moyenne 16 heures par jour pendant une semaine, un accéléromètre. Ce petit appareil enregistre les accélérations et décélérations provoquées par les mouvements. Il a permis de constater que 46% des participants à cette étude n'atteignent pas le niveau d'activité physique recommandé, soit au moins 2h30 d'une activité d'intensité modérée ou au moins 1h15 d'une activité d'intensité soutenue par semaine. De surcroit, 57% des participants n'ont pas réalisé 10 000 pas quotidiens.

▪ Ces chiffres mesurés en vie réelle sont similaires aux déclarations de 691 personnes atteintes de myasthénie et qui ont répondu, dans le cadre de cette même étude danoise, à un questionnaire en ligne. Ils ont été 48% a déclaré un niveau d'activité physique inférieur aux recommandations internationales. L'âge et la sévérité de la maladie sont deux facteurs qui influencent ce niveau d'activité.

Andersen LK.et al. J. Neuromusc Dis. 2022 Jan.

L'étude MYaEX en France

L'Institut de Myologie et l'AFM-Téléthon ont lancé en novembre 2021, pour une durée de six mois, une enquête nationale en ligne nommée MYaEX.

▪ Son objectif est d'identifier les freins et les facilitateurs à l'activité physique pour les personnes atteintes de myasthénie auto-immune, de syndrome myasthénique congénital ou de syndrome myasthénique de Lambert-Eaton.

▪ Les réponses obtenues devraient permettre également d'élaborer des programmes d'activité physique adaptés.

Pour réduire la fatigue

Au Danemark, près de 800 personnes atteintes de myasthénie auto-immune ont répondu à des questionnaires sur leur santé et leur mode de vie. Les répondants les moins sédentaires sont ceux qui ont le niveau de fatigue le moins important. D'autres facteurs interviennent, avant tout la sévérité de la maladie et l'existence ou non d'insomnies, mais aussi la corpulence, le statut professionnel, le fait de vivre seul(e) ou pas et l'association éventuelle à d'autres maladies comme la dépression.

Andersen LK et al. Neuromuscul Disord. 2021 Aug.

Des résultats discordants sur la qualité de vie

Dans le cadre de l'essai MGEX, mené en France, 23 participants atteints d'une forme généralisée de myasthénie ont bénéficié d'un programme d'entrainement à domicile, sous forme de trois séances de 40 mn de rameur par semaine pendant trois mois. Vingt autres participants ont conservé leur prise en charge habituelle, sans entrainement spécifique.

▪ Le programme de rameur a été très bien accepté et toléré. Il a entrainé une discrète amélioration de la force musculaire, mais sans améliorer de façon significative la qualité de vie. Ce résultat décevant pourrait être lié, d'après les auteurs, aux limites de l'outil utilisé : le MGQOL-15-F.
Birnbaum S et al. Neuromuscul Disord. 2021 Aug.

▪ En Australie, 85 adultes atteints de myasthénie ont participé à une enquête en ligne. Plus leur temps d'activité physique déclaré est élevé et plus leurs plages quotidiennes de sédentarité sont réduites, plus faible est leur niveau de fatigue et meilleurs sont leur capacité de marche et leur qualité de vie mesurée avec une échelle spécifique à la myasthénie, la MG-QoL-15.
Alsop T et al. J Neuromuscul Dis. 2022.

▪ La même échelle a été utilisée comme critère principal d'évaluation de l'essai clinique RESTOREX, mené en Inde et qui a comparé les effets sur la qualité de vie de 30 minutes de marche quotidienne, *versus* 30 minutes de repos chez 40 personnes atteintes de myasthénie généralisée. Après trois mois, les participants ayant marché davantage avaient une meilleure qualité de vie, mais aussi de meilleurs résultats au test de 6 minutes de marche que les participants qui s'étaient reposés davantage.
Misra UK et al. Eur Neurol. 2021 Apr.

L'éducation thérapeutique

Le saviez-vous ?

ETP, comme Éducation Thérapeutique du Patient

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

▪ Il s'agit de mieux comprendre sa maladie (ou celle de son proche) et ses traitements, pour mieux vivre avec et mieux la gérer, donc en améliorer la prise en charge et l'évolution.

▪ L'ETP est souvent proposée par une équipe de professionnels de santé, sous forme d'un programme complet qui associe des activités individuelles et collectives.

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

Efficacité d'un programme d'éducation thérapeutique



En France



100 participants (18 ans et +)



Essai en préparation



6 mois de suivi



Janv. 2021 – Mai 2025

NCT04714658

Des études observationnelles

Le microbiote intestinal intéresse les chercheurs

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

Le saviez-vous ?

Des milliards de bactéries utiles

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

*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.*

Différentes études ont retrouvé des différences significatives de composition (moindre diversité) et de fonctionnement du microbiote intestinal chez les personnes atteintes de myasthénie, comparées à des groupes témoins. Durant l'été 2021, deux nouvelles publications sont venues conforter ces constats.

▪ Signé par des médecins allemands, le premier article fait état d'une abondance significativement supérieure de deux types de bactéries (protéobactéries delta et *Faecalibacterium*) dans les selles de 42 adultes atteints de myasthénie, comparées à 18 personnes atteintes de maladies neurologiques non inflammatoires. Cette étude (nommée MYBIOM) retrouve également une moindre diversité de la flore intestinale en cas de myasthénie que chez 12 personnes indemnes de cette maladie.
Totzeck A et al. Ther Adv Neurol Disord. 2021 Aug.

▪ La deuxième publication relate les résultats d'une étude menée en Chine auprès de 99 enfants atteints (53) ou non (46) de myasthénie. Ils montrent, là encore, des différences d'abondance de différentes familles de bactéries et la présence d'adénovirus chez 10 enfants atteints de myasthénie. Ils mettent également en évidence une baisse de la production, par le microbiote intestinal, d'acides gras à chaine courte comme le butyrate. Son taux sanguin est réduit de façon significative en cas de myasthénie dans cette étude, or il aurait des effets directs sur le système immunitaire.
Liu P et al. BMC Med. 2021 Jul.

À ce stade, il reste difficile d'affirmer si les anomalies de la flore digestive sont une conséquence de la myasthénie ou de son traitement, ou si au contraire elles contribuent à l'apparition de la maladie ou à son aggravation, ouvrant dès lors de nouvelles perspectives de diagnostic et de traitements.

▪ Des neurologues hospitaliers de la ville de Changsha, en Chine, ont émis l'hypothèse que des anomalies du microbiote intestinal entrainerait un déséquilibre entre les lymphocytes T régulateurs (Treg) et les T *helpers* 17 (Th17) chez les personnes atteintes de myasthénie. Modifier le microbiote (probiotiques, transplantation fécale) pourrait corriger ce déséquilibre.
Chen P et al. Front Immunol. 2021 Dec.

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

Le saviez-vous ?

Un sujet très présent lors du 15e congrès de l'ISNI

Soutenu par l'AFM-Téléthon, la quinzième édition du congrès de la Société internationale de neuro-immunologie (ISNI) a eu lieu en ligne du 8 au 12 novembre 2021. Son programme a fait une large part aux communications sur le rôle possible du microbiote intestinal dans les maladies neurologiques.

▪ Aux États-Unis, le laboratoire *ProgenaBiome* conduit une étude à la recherche de corrélations entre la composition du microbiote intestinal, et la myasthénie évaluée grâce à des données fournies par les malades et issues de leur dossier médical.

Corrélations microbiote intestinal et myasthénie (étude pilote)



Aux États-Unis



100 participants (enfants et adultes)



Recrutement en cours



3 ans de suivi



Mars 2020 – Juil. 2023

NCT04224506

La myasthénie en vie réelle

Les études dites « en vie réelle »

Complémentaires des essais cliniques, les études observationnelles « 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.

Les véritables conséquences sur les malades et leurs proches

La société de biotechnologie argenx et son prestataire Vitaccess, une société de recherche en santé numérique, conduisent une étude observationnelle internationale afin de mieux connaitre l'histoire naturelle de la myasthénie et ses conséquences (médicales, sociales...) en vie réelle. Cette étude a lieu dans neuf pays, dont la France depuis octobre 2021.

Étude observationnelle *argenx - Vitaccess,*



En France et à l'étranger



2 000 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



2 ans de suivi



Déc. 2019 – Déc. 2022

NCT04176211

L'étude *argenx - Vitaccess,* en France, en pratique

Après une réunion d'information avec le médecin investigateur, chaque participant télécharge sur son smartphone une application numérique.

• Il s'en sert pour répondre chaque mois, pendant deux ans, à une enquête évaluant différents paramètres : qualité de vie, impact de la myasthénie et de ses traitements sur les activités de la vie quotidienne, la vie sociale et professionnelle, anxiété et dépression éventuelles, état de santé (respiration, élocution, mobilité, douleur, dextérité...), fatigue et sommeil, traitements...

• L'application transmet ces données, anonymisées, à une base de données centrale. S'il y consent, les données du participant sont utilisées de façon anonyme par le biais de tableaux de bord agrégés (au niveau national et international) mis à la disposition des chercheurs et des associations de malades.

Le profil immunitaire

L'université de Manchester prépare une étude sur différents paramètres immunologiques (sous-groupes de lymphocytes, cytokines, complément...) et leur évolution dans la myasthénie avec anti-RACh.

Étude observationnelle

En Angleterre

163 participants (18 à 80 ans)

En préparation

18 mois de suivi

Oct. 2021 – Avril 2024

NCT05095103

L'Université d'Assiut s'apprête à lancer une étude prospective à la recherche d'une corrélation entre IL-37, auto-anticorps et sévérité de la maladie.

Étude observationnelle

En Egypte

82 participants (18 à 60 ans)

En préparation

1 an de suivi

Juil. 2022 – Déc. 2024

NCT05301153

La précision diagnostique

L'hôpital *Huashan* à Shanghai conduit une étude prospective pour améliorer le diagnostic de la myasthénie.

Étude observationnelle

En Chine

300 participants (jusqu'à 90 ans)

Recrutement en cours

3 ans de suivi

Oct. 2020 – Sept. 2022

NCT04535843

Le *Tianjin Medical University General Hospital* mène une étude prospective comparant la sensibilité et la spécificité de différentes méthodes de recherche des auto-anticorps anti-RACh et anti-MuSK.

Étude observationnelle

En Chine

3200 participants (tout âge)

Recrutement en cours

8 mois de suivi

Janv. 2022 – Août 2022

NCT05219097

Le pronostic clinique et la progression

Le *Xuan Wu Hospital* de Pékin conduit une étude en vie réelle, nourrie par une base de données en ligne partagée par six hôpitaux Chinois. Ses données (manifestations de la maladie, auto-anticorps, traitements...) sont analysées afin d'évaluer l'évolution de la maladie et d'identifier les facteurs de risque de passage d'une forme oculaire à une forme généralisée.

Étude observationnelle

En Chine

2 000 participants (15 ans et +)

Recrutement en cours

4 ans de suivi

Fév. 2017 – Déc. 2024

NCT04101578

Dans la seule forme oculaire

Sept hôpitaux chinois collectent les données cliniques de personnes récemment diagnostiquées comme atteintes d'une forme oculaire de myasthénie, sans thymome. L'analyse de ces informations vise à déterminer l'évolution de la maladie, les effets indésirables des traitements et les facteurs de conversion de la maladie en forme généralisée.

Étude TREAT-OMG

En Chine

200 participants (18 à 75 ans)

Recrutement en cours

3 ans de suivi

Nov. 2019 – Nov. 2024

NCT04182984

L'évolution sur trois ans

En Chine, le *First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University* est le promoteur d'une étude prospective destinée à collecter les données cliniques et biologiques d'une cohorte de patients atteints des différentes myasthénie (oculaire, généralisée, crise myasthénique).



Des bases de données et des registres

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

*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.*

En France, pour la recherche

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

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

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

➤➤ Diagnostic des maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Base de données française de la myasthénie auto-immune



En France

Créée en 1986

Recrutement en cours

2 083 patients

À l'échelle de l'Europe

Base de données européenne de la myasthénie auto-immune



À l'étranger

Créée en 2006

Recrutement en cours

5 000 patients

Trois registres nord-américains

Explore MG registry

Créé par l'Université de Yale (États-Unis), ce registre rassemble des données des personnes atteintes de myasthénie auto-immune suivies par l'hôpital de Yale - New Haven. La durée prévue du registre est de huit ans. Les données recueillies sont utilisées à des fins de recherche.

Registre *EXPLORE MG*



Aux États-Unis

Créée en 2016

Recrutement en cours

800 patients (objectif)

NCT03792659

Myasthenia gravis patient registry (MGR)

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

***Myasthenia gravis patient registry* (MGR)**



Aux États-Unis

Créée en 2013

Recrutement en cours

1 000 patients

Duke myasthenia gravis clinic registry

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

Duke myasthenia gravis clinic registry



Aux États-Unis

Créée en 1980

Recrutement en cours

1 423 patients inclus entre 1980 et 2010

Des progrès dans la compréhension de la myasthénie

Dans un article paru en février 2022, une équipe internationale de chercheurs (dont une chercheuse de l'Institut de Myologie) passent en revue les connaissances actuelles sur les mécanismes des maladies auto-immunes de la jonction neuromusculaire.

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

- Les progrès récents dans la compréhension de la structure et du fonctionnement de la jonction neuromusculaire, de ses anomalies liées à l'action des auto-anticorps et du rôle du thymus ont contribué à mieux comprendre les perturbations immunitaires dans la myasthénie et, ce faisant, à identifier des pistes de traitement.
- Des progrès restent néanmoins à réaliser, notamment pour identifier les facteurs déclenchants de la maladie ou encore pour élucider complètement les effets des anticorps anti-LRP4. Le développement de nouveaux modèles de la maladie pourrait aider à avancer.

Huijbers MG et al. Lancet Neurol. 2022 Feb.

Des modèles cellulaires d'un nouveau genre

Organ-on a chip* et *human-on-a-chip

La mise en culture d'un type de cellules (musculaire, cardiaque…) est très utile pour mener des travaux de recherche. Cependant, cela ne permet pas tout à fait de reproduire leur fonctionnement « normal », dans le corps humain, puisqu'elles n'ont pas d'interactions avec leur environnement et avec les cellules d'autres organes.

- Pour surmonter cet obstacle, des chercheurs développent des « *organs-on-a-chip* » et même des « *humans-on-a-chip* », c'est-à-dire des organes ou des ensembles d'organes sur un puce (*on a chip*).
- En pratique il s'agit de circuits en 3D de différentes cultures de cellules placées dans un environnement propice et reliées entre elles. Un outil d'avenir pour étudier, par exemple, une maladie comme la myasthénie qui touche la jonction entre deux types de cellules : nerveuses (motoneurones) et musculaires.

- Des chercheurs d'Orlando (États-Unis) sont parvenus à développer un modèle fonctionnel de jonction neuro-musculaire atteinte de myasthénie auto-immune, sur une puce (*human-on-a-chip*).

*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…).*

Pour ce faire, ils ont utilisé des cellules souches pluripotentes induites humaines, différenciées en motoneurones et en cellules musculaires puis soumis à des anticorps anti-RACh. Ces derniers ont entrainé une réduction des RACh, une activation du complément et un blocage de la jonction neuromusculaire, avec une absence de contraction des cellules musculaires en réponse à la stimulation des motoneurones. Ce modèle pourrait être utilisé pour évaluer l'effet de candidats-médicaments.

Smith VM et al. Front Cell Dev Biol. 2021 Nov.

- Une autre équipe américaine a également développé un modèle de jonction neuromusculaire humaine en utilisant des cellules souches induites humaines et des myoblastes, ainsi qu'une technique qui associe ondes lumineuses et thérapie génique : l'optogénétique.
- Les chercheurs envisagent un usage diagnostique de ce modèle, que l'on pourrait générer à partir d'un petit prélèvement de sang d'une personne présentant des symptômes évocateurs de myasthénie.

Vila OF et al. Biomaterials. 2021 Sep.

Deux mécanismes, un même résultat

Des généticiens britanniques et estoniens ont mené des analyses du génome de plus de 2000 personnes atteintes de myasthénie, comparées à des groupes témoins.

▪ Les gènes identifiés comme impliqués dans la forme précoce (*TNIP1*, *ORMDL3*…) et dans la forme tardive (*CTLA4*…) de la maladie orientent vers des mécanismes distincts de la myasthénie, selon sa période d'apparition dans la vie.

▪ La forme précoce de la myasthénie (début avant 45-50 ans) serait la seule à impliquer l'immunité innée qui, avec l'immunité adaptative (ou acquise), induiraient la production d'auto-anticorps dans le thymus. La forme tardive (début après 45-50 ans) serait liée à une perte de tolérance périphérique au soi, médiée par les lymphocytes T *CD28* et *CTLA4*. Ces différences pourraient avoir des implications en termes de traitement.

Handunnetthi L et al. Ann Neurol. 2021 Sep.

Une interféronopathie peut-être, mais seulement du thymus

Les interférons

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

▪ On distingue les IFN de types I, II et III. Il existe des maladies génétiques de l'interféron de type I (ou interféronopathies) se traduisant par une sécrétion d'IFN chronique et inappropriée.

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

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

Soutenu par l'AFM-Téléthon, une équipe de l'Institut de myologie a passé en revue les différentes études (y compris les siennes) menées sur les interférons dans la myasthénie auto-immune.

▪ Elle conclue à l'absence de signature interféron dans le sang et les muscles. En revanche, une telle signature existe bien dans le thymus, avec augmentation locale et chronique de l'expression de l'IFN bêta (une variété d'IFN de type I) chez les personnes atteintes d'une forme précoce de myasthénie avec anti-RACh. Son origine reste à élucider mais elle induirait des modifications du thymus favorisant la survenue de la maladie.

Payet CA et al. Cells. 2022 Apr.

Les lymphocytes tueurs sur la sellette

Le saviez-vous ?

***Killer* et *helper*, à chacun son rôle**

▪ Les lymphocytes tueurs ou *natural killers* (NK) sont dits « cytotoxiques » car capables d'éliminer d'autres cellules (tumorales, infectées par une bactérie…). Ils exercent également une fonction de régulation de l'immunité.

▪ Les T folliculaires auxiliaires *helpers* (Tfh) ne sont pas cytotoxiques. Au centre de la réponse immunitaire acquise, ils activent d'autres types de cellules immunitaires et notamment les lymphocytes B, qui produisent les anticorps.

Dans la myasthénie, la régulation exercée par les lymphocytes NK serait anormale. Au lieu d'induire l'élimination de Tfh, ils favoriseraient au contraire leur différenciation et leur activation, ce qui pourrait contribuer à

la genèse de la maladie. Telle est la conclusion d'une étude menée par des chercheurs de la province de Shandong, dans l'Est de la Chine, à partir de prélèvements de sang de personnes atteintes de myasthénie débutante ou stable, comparés à ceux de personnes indemnes de myasthénie.
Liu RT et al. Int Immunopharmacol. 2021 Sep.

D'un micro-ARN à l'autre

*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…).*

Les micro-ARN interviennent dans la régulation de l'immunité et joueraient un rôle important dans la genèse de maladies auto-immunes comme la myasthénie. Ils pourraient être utilisés comme biomarqueurs, pour le diagnostic et le suivi, mais aussi comme cibles de nouveaux traitements.

▪ S'il est encore trop pour que leur utilisation en routine devienne une réalité, les résultats s'accumulent qui précisent peu à peu leur implication et leur intérêt. Ainsi, au cours de l'année écoulée, différentes publications ont par exemple montré dans la myasthénie :

- une surexpression de l'ARN long non codant HCG18 favorisant la multiplication de certains lymphocytes via une baisse du microARN **miR-145-5p**,
- un profil distinctif de **microARNs** des lymphocytes du sang dans la myasthénie avec anticorps anti-MuSK,
- une surexpression de l'ARN circulant circ-FBL (non codant), laquelle favorise la multiplication de cellules souches musculaires (cellules satellites) en agissant sur PAX7 et de **miR-133**,
- une répression des lymphocytes T régulateurs (Treg) du thymus par une voie de signalisation impliquant **miR-204**, laquelle pourrait être impliquée dans la progression du thymome.

Li S et al. J Transl Med. 2021 Nov. *Lai X et al. Cell Biol Int. 2021 Nov.*
Tan Y et al. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2021. *Wang F et al. Front Neurol. 2022 Mar.*

Des avancées pour le diagnostic et le suivi

Une gradation des médicaments dangereux

La myasthénie peut être aggravée par certains médicaments. D'après une étude allemande sur les données de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'aggravation de la myasthénie liée à un médicament à visée cardiovasculaire (anti-hypertension artérielle, antiarythmiques…) est plus rare que celle provoquée par les antibiotiques ou les neuroleptiques.

- Le risque encouru serait moindre avec le salbutamol (utilisé pour traiter l'asthme), les inhibiteurs du récepteur à l'angiotensine (anti-hypertenseur) et les anti-coagulants qu'avec les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques (anti-hypertenseur également), les alpha-bloquants (prescrits dans l'adénome de la prostate ou l'hypertension) ou encore la tizanidine (relaxant musculaire).

Trillenberg P et al. Eur J Neurol. 2021.

Diagnostiquer la myasthénie oculaire, un défi

Reconnaitre la myasthénie n'est pas toujours facile, notamment lorsqu'elle se manifeste uniquement par des signes oculaires : vision double (diplopie) et chute d'une ou des deux paupières (ptosis).

Les tests classiques

Des ophtalmologues coréens ont passé en revue les dossiers de 36 personnes atteintes d'une myasthénie oculaire, confirmée ou probable, et présentant soit une diplopie (près de 39%), soit un ptosis (33%), soit les deux. La recherche d'auto-anticorps anti-RACh étaient positive dans près de quatre cas sur dix, et le test diagnostique à la pyridostigmine (un inhibiteur des cholinestérases) positif dans 86% des cas.

Kim H et al. Medicine (Baltimore). 2021 Jun.

Deux examens des yeux

La vidéo-nystagmographie (VNG) enregistre les mouvements oculaires à l'aide de lunettes dotées de mini-caméras. Elle est habituellement utilisée pour étudier le nystagmus, qui désigne des mouvements involontaires et saccadés des yeux survenant notamment dans certaines formes de vertiges. Une équipe de l'hôpital universitaire d'Istanbul en Turquie a montré, chez 34 personnes atteintes de myasthénie, que la VNG pourrait également être utilisée pour diagnostiquer la myasthénie, en décelant des anomalies de fonctionnement des muscles extra-oculaires.

Kocak GS et al. Muscle Nerve. 2021 Sep.

Des neurologues du même hôpital ont étudié l'intérêt de la vidéo-oculographie (VOG), qui enregistre également les mouvements oculaires à l'aide de caméras numériques, chez 18 personnes atteintes de myasthénie. Elles avaient un profil particulier de mouvements dans le regard vertical et horizontal. La VOG pourrait aider au diagnostic des formes de myasthénie où les troubles de la motricité des yeux sont difficiles à percevoir d'un simple regard.

Sirin TC et al. Neurol India. 2022 Jan-Feb.

L'irremplaçable point de vue des malades

Les médecins ont tendance à se concentrer sur les seuls symptômes et signes liés à la myasthénie, or l'impact de la maladie dans la vie de personnes concernées va bien au-delà. Mieux comprendre la myasthénie en « vie réelle », telle qu'elle est vécue par ceux et celles qui en sont atteints, pourrait aider à mieux évaluer les traitements à l'essai et à améliorer vraiment la prise en charge.

La vie avec une myasthénie en 5 points clés

Un groupe international de personnes atteintes de myasthénie, dont deux membres du Groupe d'intérêt Myasthénies de l'AFM-Téléthon, a évalué le point de vue des patients sur l'impact de la maladie, à partir de leur expérience, de témoignages et d'une revue de la littérature médico-scientifique sur le sujet.

▪ Ces travaux ont identifié cinq caractéristiques majeures de l'expérience de vie avec une myasthénie :

- le caractère fluctuant et imprévisibles des symptômes,
- un état constant d'adaptation, d'évaluation et de compromis dans tous les aspects de la vie,
- la réticence à modifier le traitement, entraînant souvent un sous-traitement,
- une impression de déconnexion avec les professionnels de la santé,
- des sentiments d'anxiété, de frustration, de culpabilité, de colère, de solitude et de dépression.

Source : Law N et al. Neurol Ther. 2021 Dec.

La qualité de vie à la traine

Une équipe de médecins serbes a recueilli, à dix ans d'intervalle, l'avis de 78 adultes atteints de myasthénie sur leur qualité de vie, leur acceptation de la maladie et leur degré d'anxiété ou de dépression.

▪ Tous recevaient un traitement contre la myasthénie au démarrage de l'étude, 32% n'en recevaient plus après dix ans. En dépit d'un taux de rémission important, de près de 45%, les scores de qualité de vie réduits au démarrage de l'étude l'étaient encore dix ans après. Une mauvaise acceptation de la maladie, l'existence d'une dépression et le fait d'être à la retraite sont des facteurs prédictifs de dégradation de la qualité de vie.

Bozovic I et al. J Neurol. 2022 Apr.

MG-ADL et MG-QOL 15, deux indicateurs clés

Une myasthénie mal équilibrée par le traitement altère la qualité de vie dans tous ses aspects entrainant une fatigue physique et intellectuelle, des difficultés dans les activités de la vie quotidienne (manger, s'occuper de soi et de ses proches, conduire…), la scolarité, la vie professionnelle, sociale, affective…, Autant d'impacts largement sous-estimés par les autres (professionnels de santé compris) car relevant d'un handicap dit « invisible ».

▪ Pour être efficace, un nouveau traitement doit améliorer la qualité de vie, et dans un délai le plus rapide possible. Dans la myasthénie, deux scores spécifiques et fiables permettent d'en juger : le MG-ADL pour *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*, et le MG-QOL 15 pour *15-item Myasthenia Gravis Quality Of lifes.*

▪ Tous deux reposent sur une évaluation opérée par la personne malade. Il s'agit donc de PROMs pour *Patient reported outcomes measures* ou mesure de résultats rapportés par les patients, même si le MG-ADL est *in fine* saisi par le médecin. Ce dernier score est le critère principal d'évaluation de plusieurs médicaments en développement pour les formes réfractaires de myasthénie.

Un nouveau questionnaire dédié

À partir d'une revue de la littérature et d'entretiens avec 103 personnes concernées, le laboratoire UCB a développé un nouvel outil d'évaluation par le patient de la gravité de la myasthénie, puis l'a testé dans le cadre d'un essai clinique de phase II aujourd'hui terminé.

▪ Cet outil comporte 42 items qui détaillent cinq grandes familles de symptômes (faiblesse musculaire oculaire, bulbaire et respiratoire, fatigue physique et fatigabilité musculaire) particulièrement importants pour les personnes atteintes de myasthénie.

Cleanthous S et al. Orphanet J Rare Dis. 2021 Oct.

Des aspects parfois négligés

Des neurologues et des patients experts de trois pays européens ont sélectionnés, de façon consensuelle, les aspects de la myasthénie importants pour les personnes malades. Elles déclarent souvent avoir des besoins de traitement non satisfaits, et toujours un grand besoin d'information.

▪ De leur point de vue :

- l'impact de la maladie est important et ne se résume pas à la seule faiblesse musculaire,
- la fatigue est importante chez certains malades,
- la myasthénie limite les activités quotidiennes et altère la qualité de vie,
- le traitement devrait suivre les recommandations actuelles tout en restant individualisé,
- les maladies associées et les effets secondaires du traitement devraient être évalués à chaque consultation.

Gilhus NE et al. Neuromuscul Disord. 2021 Oct.

Des symptômes insuffisamment reconnus

Une fatigue fréquente avec des causes multiples

Une enquête menée en ligne auprès des 420 personnes inscrites à un registre belgo-néerlandais de la myasthénie révèle que 62% d'entre elles déclarent ressentir une fatigue majeure.

▪ Son importance augmente avec la sévérité de la myasthénie. Sa fréquence s'accroit avec la corpulence et la coexistence de symptômes dépressifs.

▪ La fatigue a plusieurs origines. Dans un article publié en mars 2022, des neurologues norvégiens suggèrent que l'une d'elles pourraient être un dysfonctionnement du système nerveux autonome, lequel régule des fonctions non volontaires comme les battements du cœur ou la digestion. Ils ont montré, chez 17 personnes atteintes de myasthénie en rémission depuis au moins six mois mais souffrant d'une fatigue constante, une fréquence cardiaque au repos plus élevée que chez 17 personnes contrôles. Ce phénomène pourrait traduire une baisse au repos du tonus du nerf vague, pouvant contribuer à la fatigue.

Ruiter AM et al. Neuromuscul Disord. 2021 Jul. *Elsais A et al. Physiol Res. 2022 Mar.*

De possibles trous de mémoire

Des médecins chinois ont publié une méta-analyse de 8 études rassemblant un total de 274 personnes atteintes de myasthénie et 211 indemnes de cette maladie. La myasthénie, quel que soit son degré de sévérité, est associée à des performances significativement moins bonnes à des tests de mémoire (rappel immédiat et rappel différé d'une série de mots).

Zhou X et al. Front Neurol. 2021 Nov.

La myasthénie fait (souvent) mal

D'après une étude présentée aux Journées neuromusculaires de Marseille en 2021, 7 personnes atteintes de myasthénie sur 10 déclarent ressentir des douleurs, en moyenne à trois endroits (le cou, le dos…) à type de crampes, de décharges, de brûlures ou de fourmillements. Elles sont quotidiennes dans plus de la moitié des cas, et durent plus d'une heure.

- Leur intensité moyenne est évaluée à 6 sur une échelle de 10. Près de 40% des personnes concernées prennent des antalgiques de niveau 1 (comme le paracétamol ou l'aspirine), efficaces dans les 3/4 des cas.
- Deux conseils s'imposent au vu de ces résultats. Le premier, c'est d'en parler à son médecin car la myasthénie n'est pas connue pour être douloureuse. Le second, c'est d'être attentif au quotidien à ce symptôme car il s'agirait d'un véritable indicateur de fatigue musculaire : avoir mal doit faire ralentir la cadence.

Friedman D. 24e Journées neuromusculaires de Marseille 9-10 sept. 2021

Des troubles sexuels au masculin comme au féminin

Selon une étude menée en Chine auprès de 319 participants, les troubles sexuels (ou dysfonctions sexuelles) sont deux fois plus fréquents chez les femmes atteintes de myasthénie (48,11 %) que chez les femmes indemnes de cette maladie. Ils se manifestent par un déclin de la fonction sexuelle globale, en particulier une diminution du désir, de l'excitation sexuelle, de la lubrification et de l'orgasme.

- De même, plus de 40% des hommes atteints de myasthénie ont des troubles de l'érection, et près de 20 % souffrent d'éjaculation précoce contre 8 % des hommes non atteints.

Wang J et al. J Neuroimmunol. 2021 Sep.

Pas d'impact des comorbidités chez les séniors

Le saviez-vous ?

Le mot **comorbidité** désigne la coexistence de deux maladies, sans lien de cause effet, chez une même personne. Les comorbidités multiples sont plus fréquentes avec l'âge car la fréquence de nombreuses maladies (hypertension artérielle, diabète, arthrose…) augmente avec le nombre des années.

Des myologues canadiens ont mené une étude rétrospective auprès de 109 personnes à la myasthénie très tardive (survenue à 65 ans ou après), dont 57 hommes. Près de 7 sur 10 ont une forme généralisée de la maladie, et 71% se sont améliorées sous traitement.

- Ils sont 91% à avoir au moins une comorbidité (66,1% plus d'une), le plus souvent cardiaque, respiratoire ou neurologique. Aucune des comorbidités n'est corrélée à une forme plus grave de myasthénie.

Vijayan J et al. Muscle Nerve. 2021 Oct.

*
* *

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

WEB Erreur ! Référence de lien hypertexte non valide.