

Avancées 2025 dans la myasthénie auto-immune



Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2025, présente une sélection des actualités de la recherche de ces 12 derniers mois concernant la myasthénie auto-immune : essais ou études cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...





Sommaire

	_	_	_	cti	_	
ĸ	\mathbf{a}		-	CTI		n

 Sylvie Marion - Myoinfo,
 Département d'information sur les maladies neuromusculaires de l'AFM-Téléthon, Évry myoinfo@afm-telethon.fr

Validation

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

La myasthénie auto-immune	
3 faits marquants de ces 12 derniers mois	6
Le boom des essais cliniques de cellules CAR-T	6
De nouveaux symptômes identifiés grâce aux patients	6
De plus en plus de diagnostics tardifs	6
Continuer de progresser, une nécessité	7
Des marges de progrès	7
Deux moyens d'action	7
Le rôle-clé des essais	7
Les essais médicamenteux en France	8
Des traitements innovants à l'essai	9
Les cellules CAR-T, une thérapie cellulaire et génique	9
Après la cancérologie, l'immunologie	9
Un nombre d'essais record	10
En France	12
Des cellules souches	12
Désensibiliser aux composants de la jonction neuromusculaire	13
L'essor des thérapies ciblées	14
Quoi, pour qui et quand ?	
Cibler le complément	
Bloquer les récepteurs néonataux FcFc.	
Agir en amont, sur les lymphocytes	
Pour plusieurs maladies neuromusculaires	
Quoi de neuf du côté des traitements « classiques »?	
Les anticholinestérasiques	
Les plus prescrits	
Souvent mauvais ménage avec les anti-MuSK	
Les effets indésirables digestifs en ligne de mire	
Immunoglobulines contre placebo	
Le Firdapse® repositionné	
Phytothérapie traditionnelle en Chine	
La thymectomie	
Une balance bénéfices avérés/risques potentiels très favorable	
Chez les seniors aussi	
L'activité physique	
Bases de données et études observationnelles	
Pour les patients en France	
Et ailleurs ?	
Des études observationnelles	
En France	
Ailleurs	
Des nouveautés sur la maladie, le diagnostic et le suivi	
Des facteurs favorisants mieux cernés	
La génétique se précise	
Médicaments et environnement	
Hormones féminines à la puberté et thymus	
Améliorer le diagnostic reste d'actualité	
De la forme oculaire à la forme généralisée	33



Le retard diagnostique a des conséquences	34
Un outil pour mieux diagnostiquer la myasthénie séronégative	34
Des manifestations débattues et d'autres confirmées	
Prêter attention aux symptômes non moteurs	34
Les troubles cognitifs, avec ou sans dépression	35
Des difficultés urinaires à ne pas taire	35
Le moral en pâtit	
L'ostéoporose, y penser pour mieux la prévenir	

*



La myasthénie auto-immune

MG

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

Principaux symptômes

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

Traitements

Anticholinestérasiques

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

Corticoïdes et immunosuppresseurs

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

Biothérapies

- Produits à partir d'une source biologique
- Modulent l'activité du système immunitaire (immunomodulateurs)
- Immunoglobulines, thérapies ciblées (rituximab (Mabthera®), efgartigimod (Vyvgart®), ravulizumab (Ultomiris®), zilucoplan (Zilbrysq®), rozanolixizumab (Rystiggo®)...)

Plasmaphérèses (échanges plasmatiques)

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

Thymectomie

• Intervention pour retirer le thymus et éliminer les cellules qui participent à la réponse autoimmune, proposée si anticorps anti-RACh, impérative en cas de thymome.

En chiffres



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



+ **de 880** articles scientifiques publiés entre avril 2024 et avril 2025 (PubMed)



112 essais cliniques dont **18** en France (ClinicalTrials.gov au 02.04.2025)



À quoi est-elle due?

Terrain génétique favorisant

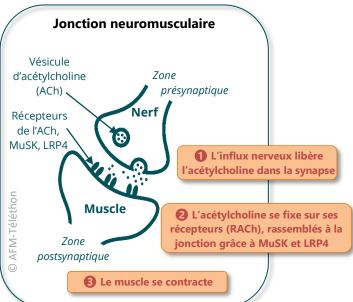
Facteurs environnementaux (infections? perturbateurs endocriniens?...)

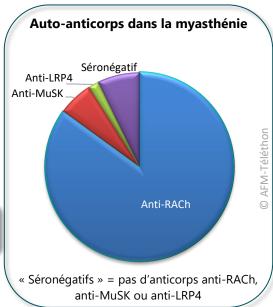


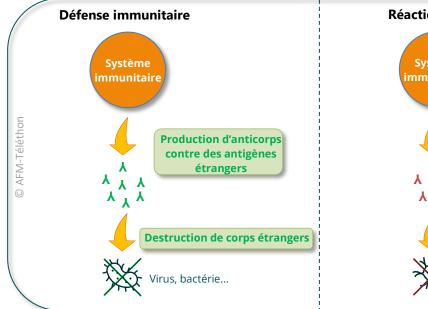
Dérèglement du système immunitaire

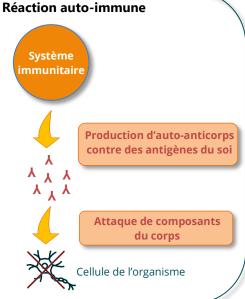


Réaction auto-immune avec production d'auto-anticorps contre un constituant de la jonction neuromusculaire : récepteur de l'acétylcholine (RACh), protéine tyrosine-kinase musculaire (MuSK), protéine LRP4...









Pour en savoir plus sur la myasthénie auto-immune

www.afm-telethon.fr/fr/fiches-maladies/myasthenie-auto-immune





Faits marquants de ces 12 derniers mois



1 Le boom des essais cliniques de cellules CAR-T

À la croisée des thérapies cellulaire et génique, les cellules CAR-T sont utilisées pour détruire spécifiquement des cellules données. Initialement développées pour cibler des cellules cancéreuses, elles sont maintenant en développement pour détruire des cellules immunitaires, telles que les lymphocytes B qui participent à la production d'anticorps, et notamment d'auto-anticorps. En juin 2023, on comptait dans le monde quatre essais cliniques de cellules CAR-T en cours ou en préparation dans la myasthénie auto-immune. En 2025, on en dénombre 17 dont un en France, à Lille et Paris.



2 De nouveaux symptômes identifiés grâce aux patients

Les personnes atteintes de myasthénie sont de plus en plus interrogées sur les manifestations de la maladie, notamment dans le cadre d'enquêtes de qualité de vie, et leur avis est de mieux en mieux pris en compte. Cela se traduit par l'émergence de symptômes non moteurs de la myasthénie dont on ne parlait pas il y a quelques années. Les troubles urinaires et sexuels, la fatigue, l'anxiété ou encore la douleur ou les perturbations du sommeil en fo nt partie. De gros progrès restent néanmoins à réaliser en matière de dépistage systématique de ces troubles en consultation, mais aussi de prise en charge.

Mon SELFIM vous aide à exprimer vos symptômes!

La myasthénie est une maladie fluctuante dans le temps. Difficile dans ces conditions de retracer, pour son médecin, tout ce qu'il s'est passé depuis la dernière consultation et quelle a été l'activité de la maladie dans cet intervalle. L'auto-questionnaire « Mon SELFIM » aide à le faire. Conçu avec l'aide de neurologues, d'infirmières et de représentants de patients (de l'AFM-Téléthon notamment), cet outil permet de consigner, à votre rythme et avec vos mots, vos symptômes et leur impact sur votre vie quotidienne. Vous pouvez le remplir en ligne, ou l'imprimer et l'emporter lors de votre prochaine consultation médicale.

En savoir + avec le Groupe d'intérêt Myasthénies de l'AFM-Téléthon



B De plus en plus de diagnostics tardifs

La fréquence de la myasthénie augmente chez les séniors, en France comme dans de nombreux pays du monde. Elle est particulièrement élevée chez les hommes de plus de 70 ans, alors même que la myasthénie était jusqu'ici décrite comme une maladie de la femme jeune. Pour expliquer ce phénomène, les médecins invoquent l'amélioration du diagnostic, avec notamment une meilleure reconnaissance des formes atypiques (signes oculaires isolés, difficultés à avaler...) parfois rencontrées chez les personnes âgées. Ils invoquent aussi le vieillissement de la population, ainsi que celui du système immunitaire (immunosénescence) qui favoriserait la survenue de maladies auto-immunes.

<u>Keovilayhong S et al. Rev Neurol (Paris). 2024</u> Bril V et al. J Neurol Sci. 2025



Continuer de progresser, une nécessité

Des marges de progrès

Malgré les grandes avancées réalisées en matière de traitement ces dernières années, la myasthénie auto-immune continue d'avoir un impact parfois important sur le quotidien, et donc sur la qualité de vie. De plus, les médicaments actuels demeurent inefficaces ou entrainent trop d'effets indésirables chez une part non négligeable de personnes atteintes de myasthénie. Elle reste une maladie grave, associée à un taux de mortalité supérieur à celui de la population générale, y compris en France.

Des indicateurs de contrôle insuffisant

Entre 2013 et 2020 en France, 6 354 personnes ont fait une première demande de remboursement de soins en lien avec une myasthénie. Un tiers de ces patients a été hospitalisé au moins une fois en unité de soins intensifs (USI), 44% ont reçu des perfusions intraveineuses d'immunoglobulines (IgIV) et près de 7% ont bénéficié d'échanges plasmatiques, le plus souvent dans l'année qui a suivi le diagnostic de la maladie. Ce sont autant de marqueurs d'un contrôle insuffisant de la maladie par le traitement.

Si la situation s'améliore une fois passée la 1e année, près de 8 % des patients ont tout de même été admis en USI et environ 5 % ont reçu des IgIV chaque année du reste de la période de suivi. Enfin, plus de la moitié des participants n'ont reçu aucun médicament immunosuppresseur sur la durée de l'étude.

Attarian S et al. Eur J Neurol. 2025

Deux moyens d'action

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

- Améliorer les traitements « classiques » (médicaments, chirurgie...) avec l'objectif d'augmenter le rapport bénéfices / risques d'effets secondaires et d'affiner le périmètre de chaque traitement : quand, pour quelle forme de la maladie...
- Développer des traitements innovants qui agissent de façon plus sélective sur le système immunitaire et donc potentiellement plus efficaces, mieux tolérés, et d'action plus rapide que les immunosuppresseurs classiques.

Le rôle-clé des essais

Les essais cliniques consistent à évaluer un traitement potentiel (candidatmédicament, dispositif médical...) afin de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans une maladie. Pour ce faire, il est testé au cours d'essais successifs, correspondant à différentes phases (I, II, III, IV) qui vont livrer des réponses spécifiques sur le produit ou le dispositif : est-il bien toléré, quelle est la dose optimale, est-il efficace et sur quels paramètres...

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

Les essais cliniques en pratique



mise sur le marché (AMM)



Les essais médicamenteux en France

Médicament	Approche	Phase	Recrutement
CC-97540 (essai BREAKFREE-2) 120 participants	Cellules CAR-T	I	En cours
NMD670 (essai SYNAPSE-MG) 84 participants	Anti CIC-1	II	En cours
Nipocalimab 196 participants	Anti-FcRn	III	En cours
Efgartigimod deux rythmes (essai ADAPT NXT) 69 participants	Anti-FcRn	III	Terminé
Efgartigimod chez l'enfant (essai ADAPT Jr SC) 12 participants	Anti-FcRn	11/111	En cours
Efgartigimod chez l'enfant (essai ADAPT Jr) 12 participants	Anti FcRn	11/111	En cours
DNTH103 (essai Magic) 60 participants	Anti-C1	II	En cours
Géfurulimab ou ALXN 1720 <i>(essai PREVAIL)</i> 260 participants	Anti-C5	III	Terminé
Ravulizumab chez l'enfant 12 participants	Anti-C5	III	En cours
Pozelimab +/- Cemdisiran (essai NIMBLE) 335 participants	Anti-C5	III	En cours
Zilucoplan (<i>essai RAISE-XT</i>) 200 participants	Anti-C5	III	Terminé
Inebilizumab (essai MINT) 238 participants	Anti-CD19	III	Terminé
Rituximab + corticoïdes (essai IMCOMG) 128 participants	Anti-CD20	III	En préparation



Des traitements innovants à l'essai

Les cellules CAR-T, une thérapie cellulaire et génique

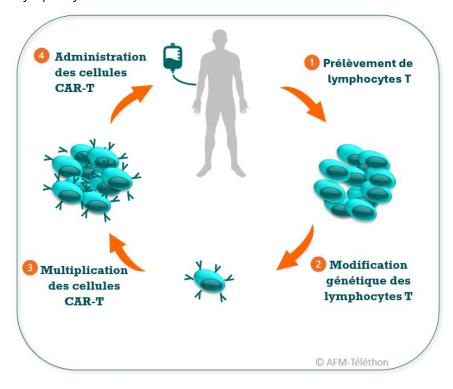
Une cellule CAR-T est un lymphocyte T, c'est-à-dire une variété de globules blancs capable de reconnaitre et de provoquer l'élimination d'une cellule donnée : infectée par un microbe, cancéreuse...

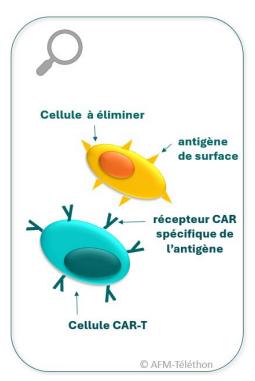
• Ces lymphocytes T sont souvent prélevés chez la personne malade (cellules autologues) puis modifiés génétiquement en laboratoire (thérapie génétique) pour les rendre capable de reconnaitre un antigène spécifique, présent à la surface de la cellule à éliminer.

Ainsi modifié, les lymphocytes T devient des cellules CAR-T (CAR signifie chimeric antigen receptor ou récepteur chimérique d'antigène). Elles seront ensuite injectées à la personne malade (thérapie cellulaire), le plus souvent après un traitement immunosuppresseur très puissant (chimiothérapie) afin de mettre le système immunitaire « à plat » et d'éliminer pour partie les lymphocytes naturels.

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.





Après la cancérologie, l'immunologie

Ce principe de traitement a été développé pour traiter des cancers du sang, avec six médicaments autorisés en France à ce jour. En Europe, plus de 12 200 personnes ont déjà été traitées par des cellules CAR-T.

• Depuis quelques années, des cellules CAR-T sont également à l'étude dans les formes graves, réfractaires aux traitements habituels, de différentes maladies auto-immunes. L'objectif est d'éliminer les cellules immunitaires qui réagissent anormalement aux composants de l'organisme et sont à l'origine des manifestations de la maladie.

Sur près de 1 200 essais cliniques en cours ou en préparation début 2025 dans le monde pour évaluer des cellules CAR-T, plus de 10% ne concernent pas la cancérologie, avec en bonne place des maladies auto-immunes comme le lupus, la sclérodermie, les myosites ou encore la myasthénie.



Le saviezvous ?

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

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

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

Les différents cas de traitement par cellules CAR-T publiés à ce jour dans les maladies auto-immunes sont prometteurs, avec une amélioration majeure sur le plan clinique (symptômes) et sérologique (auto-anticorps).

• Produire des cellules CAR-T reste un processus long, couteux, et des questions sur leur utilisation optimale restent en suspens. La rémission serat-elle durable ou faudra-t-il envisager de renouveler la greffe de cellules CAR-T? Quelle serait la meilleure indication: après avoir essayé de nombreux autres traitements ou à un stade plus précoce? Quid de leur innocuité et notamment des éventuels risques à long terme? Les nombreux essais cliniques en cours apporteront des éléments de réponse.

Rampotas A et al. Bone Marrow Transplant. 2025 Haghikia A et al. Lancet Neurol. 2024 Brittain G et al. Ann Neurol. 2024 Ismail FS et al. JAMA Neurol. 2025

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

Les lymphocytes B, au cœur de la réaction auto-immune

Dans une maladie auto-immune, l'attaque de certains constituants de l'organisme par le système immunitaire conduit à des lésions d'un ou plusieurs tissus (muscle, nerf...) du corps. Les lymphocytes B peuvent être impliqués dans l'apparition de ces lésions de deux façons :

- directe, par la production d'auto-anticorps qui s'attaquent aux tissus cibles, ces auto-anticorps étant produits par les plasmocytes, des cellules-filles des lymphocytes B,
- indirecte, en présentant des antigènes des tissus cibles aux lymphocytes T, comme s'il s'agissait d'éléments étrangers, ce qui conduit à leur élimination. Les cellules CAR-T en développement dans la myasthénie ciblent différents éléments spécifiques des lymphocytes B, avec l'objectif d'éliminer ces derniers.

Un nombre d'essais record

Les **17 essais cliniques** de cellules CAR-T pour la myasthénie auto-immune, en cours ou en préparation dans le monde, rassemblent au total près de 600 participants. Les différents types de cellules à l'essai se distinguent par l'antigène de surface qu'elles ciblent :

- CD19, une protéine située à la surface des lymphocytes B;
- BCMA, ou antigène de maturation des lymphocytes B, présent à la surface des plasmocytes;
- CD20, une protéine présente également à la surface des lymphocytes B.
 Certains médicaments, comme le rituximab, sont également des anti-CD20;
- CD22, une protéine de surface des lymphocytes B;
- un antigène de surface spécifique des seuls lymphocytes B à l'origine de la production d'auto-anticorps anti-MuSK.

Certaines cellules CAR-T ont plusieurs cibles : CD19 et BCMA, CD20 et BMCA, ou CD19, 20 et 22. Toutes sont actuellement évaluées chez l'adulte



(plus de 18 ans) atteint d'une forme réfractaire de myasthénie généralisée, avec auto-anticorps ou sans.

Des CAR-T « universelles »

L'un des produits, en préparation en Chine dans la myasthénie notamment (essai NCT06485232), se distingue par sa conception : les lymphocytes ne sont pas prélevés chez la personne malade mais chez des donneurs en bonne santé. Les CAR-T sont ensuite développées de façon à ne pas entrainer de rejet lors de leur administration à la personne malade, en éliminant de leur surface ce qui pourrait être reconnu par son système immunitaire (marqueurs HLA).

On parle de CAR-T « universelles ». Les chercheurs espèrent ainsi surmonter les difficultés de production des cellules CAR-T, en produire davantage, de façon plus rapide et moins coûteuse.

Les Descartes-08

Les cellules CAR-T à l'essai dans la myasthénie dont le développement est le plus avancé (phase III annoncée) sont les Descartes-08 de *Cartesian Therapeutics*. Elles ont obtenu des autorités de santé américaines le statut de médicament orphelin pour la myasthénie. Elles se distinguent par l'utilisation d'ARN, et non d'ADN.

Concrètement, on introduit en laboratoire à l'intérieur de lymphocytes T prélevés chez la personne malade un ARN qui code la fabrication d'un récepteur qui permettra aux lymphocytes de se fixer sur BCMA, afin d'éliminer les plasmocytes. Les spécificités de l'obtention des Descartes-08 font qu'un traitement immunosuppresseur puissant préalable n'est pas nécessaire, ce qui réduit le risque d'effets indésirables.

Des résultats préliminaires confirmés

Initié en 2019, l'essai de phase II nommé « MG-001 » a évalué les cellules Descartes-08, dans un premier temps en ouvert puis contre placebo, chez 36 adultes atteints de myasthénie généralisée. Fin 2024, le laboratoire *Cartesian* a actualisé ses résultats préliminaires, et partiels, confirmant :

- une amélioration importante des manifestations de la maladie (-5,5 points en moyenne pour le score MG-ADL au 4° mois) et son caractère durable, avec maintien d'une efficacité significative sur le plan clinique pour la grande majorité des participants évaluables à un an du traitement,
- la bonne tolérance des Descartes-08, avec des effets secondaires transitoires et le plus souvent bénins (maux de tête, nausées...), sans augmentation du taux d'infections ni survenue d'effets indésirables connus pour les CAR-T dans le traitement des cancers (syndrome de libération des cytokines et neurotoxicité). À noter que trois participants de la phase en ouvert ont reçu, avec succès, un 2e traitement par Descartes-08.

_____ Cartesian therapeutics, Communiqué de presse du 3 décembre 2024

Cartesian Therapeutics a annoncé le lancement en 2025 d'un essai de phase III nommé AURORA (NCT06799247). Il va inclure 100 adultes, atteints d'une myasthénie généralisée avec anti RACh, sévère en dépit d'un traitement immunosuppresseur. Cet essai comparera l'efficacité, la tolérance et la sécurité des Descartes-08 à celle d'un placebo. Les pays participants ne sont pas encore connus.

Des CAAR-T pour les anti-MuSK

Le laboratoire *Cabaletta Bio* développe des cellules MuSK-CAAR-T (avec deux « A » pour Auto-Anticorps) qui se lient de façon spécifique aux lymphocytes B réactifs à la protéine MuSK. Elles ont démontré leur capacité

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

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

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

Phase I Tolérance



à induire une rémission complète et durable de la myasthénie associée à MuSK dans des modèles de la maladie. Leur tolérance et leur efficacité sont évaluées dans un essai en cours (NCT05451212) aux États-Unis. À l'avenir, cette approche spécifique pourrait être appliquée à toutes les maladies auto-immunes pour lesquelles les auto-antigènes en cause ont été identifiés.

Oh S et al. Nat Biotechnol. 2023

En France

Les cellules CAR-T **CC-97540** sont développées par *Juno Therapeutics*, une société du laboratoire pharmaceutique Bristol-Myers Squibb. Elles ciblent CD19 et font l'objet de deux essais cliniques de phase I auxquels la France participe.

Phase I Tolérance L'essai Breakfree-1 (NCT05869955) dans le lupus, la sclérodermie et les myopathies inflammatoires (myosites).

Des résultats préliminaires encourageants, pour quatre participants de cet essai, tous atteints de lupus, ont été communiqués lors du congrès annuel *ACR Convergence* fin 2024.

Schett G et al. ACR convergence 2024

¿ L'essai Breakfree-2 dans la sclérose en plaques et la myasthénie.

Dans la deuxième indication, il doit s'agir d'une forme généralisée de la maladie avec anti-RACh ou anti-MuSK et qui demeure active en dépit d'au moins deux traitements à visée immunitaire (corticoïdes, immunosuppresseurs). Les participants devront avoir déjà bénéficié d'une thymectomie. Ils recevront tous une perfusion de cellules CAR-T (essai en ouvert), précédé d'une chimiothérapie à visée immunosuppressive (fludarabine, cyclophosphamide). L'essai compte à ce jour 37 centres investigateurs dans le monde, dont un à Lille et l'autre à Paris.

Phase I Tolérance



Des cellules souches

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

C'est quoi le principe?
Recevoir des cellules souches dites « hématopoïétiques » pourrait aider à opérer également un « reset » du système immunitaire dans différentes maladies auto-immunes. Ces cellules donnent en effet naissance à de nouvelles cellules immunitaires, tolérantes aux constituants de l'organisme dans lequel elles sont injectées. Les médecins utilisent aujourd'hui cette stratégie de traitement pour la myasthénie notamment, dans des indications très limitées : sur 4 317 personnes ayant reçu depuis 1997 en Europe une greffe de cellules souches pour une maladie auto-immune, seules 11 étaient atteintes de myasthénie, selon les données du registre de la Société européenne de greffe de moelle osseuse et de cellules sanguines.

Greco R et al. EBMT registry 2024

En janvier 2025, une équipe canadienne a publié son expérience de greffe de cellules souches autologues dans la myasthénie auto-immune avec anti-



RACh ou anti-MuSK. Vingt-un patients en ont bénéficié entre 2001 et 2022, entre deux et 22 ans après le diagnostic de la maladie. Tous avaient une forme sévère de myasthénie en dépit de différents traitements (corticoïdes, rituximab, azathioprine, immunoglobulines...).

• Sur 18 patients évaluables, 16 n'avaient aucun symptôme de myasthénie ou en avaient des manifestations minimales en l'absence de traitement spécifique. Ce dernier a pu être arrêté dans un délai de 0 à 5,6 ans après la greffe de cellules souches. Ils sont restés stables ensuite.

Les deux autres personnes évaluables ont connu une amélioration importante de la maladie, mais ont dû poursuivre un traitement (allégé) à base d'immunosuppresseurs et/ou d'anticholinestérasiques.

• Sur les trois patients non évaluables, deux sont décédés dans les 100 jours qui ont suivi la greffe, d'une complication (insuffisance respiratoire et infection grave) liée à la greffe et notamment aux traitements préparatoires qu'elle nécessite.

Ce chiffre ne serait pas surprenant au regard de la gravité de la situation des candidats à la greffe (forme sévère de myasthénie, comorbidités des traitements immunosuppresseurs successifs...). Leur taux de mortalité, sans greffe, pourrait ne pas être très différent.

Beland B et al. Ann Clin Transl Neurol. 2025

Outre-Atlantique, un essai dont le recrutement est terminé depuis 2024 évalue la sécurité et l'efficacité d'une greffe de **cellules souches autologues**, précédée par l'administration de médicaments anticancéreux et antirejet (anti-lymphocytes T). Les participants sont atteints de différentes maladies dont la myasthénie.

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



Phase II

Effet/Dose

Désensibiliser aux composants de la jonction neuromusculaire

C'est quoi le principe?
Sur une idée comparable à celle de la désensibilisation d'une allergie, différentes équipes cherchent à induire, dans la myasthénie, une auto-tolérance de l'organisme : il deviendrait tolérant aux composants de la jonction neuromusculaire. Cette stratégie est désormais en phase d'essai clinique.

Développé par *Cour Pharmaceuticals*, le **CNP-106** se compose de fragments de RACh encapsulés dans des nanoparticules. Un essai l'évalue contre placebo chez l'adulte avec anti-RACh, à raison de deux perfusions réalisées à une semaine d'intervalle, et parfois d'une 3^e perfusion, trois mois plus tard.

Le recrutement de cet essai a débuté en octobre 2024 selon le laboratoire, lequel développe par ailleurs le même type d'approche pour le diabète de type 1 et la maladie cœliaque.

G Brew S et al. BMJ Neurol Open. 2024

Cour pharmaceuticals. Communiqué de presse du 30 octobre 2024

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.



Phase I **Tolérance**

Essai du CNP-106 contre placebo









Mai 2024 - Août 2026 6 mois de suivi

(18 à 75 ans)

Recrutement en cours

L'essor des thérapies ciblées

Pas moins de 17 essais cliniques en cours ou en préparation dans le monde évaluent des traitements ciblant chacun un élément donné (récepteur, protéine...) impliqué dans l'auto-immunité. Il s'agit pour la plupart d'anticorps ou de fractions d'anticorps monoclonaux (biothérapies).

 Ces thérapies ciblées sont conçues pour moduler l'activité du système immunitaire de façon plus spécifique que les immunosuppresseurs classiques, qui freinent l'ensemble du système immunitaire.

Elles sont très souvent développées pour plusieurs maladies auto-immunes. Elles se distinguent par leur rapidité d'action, parfois dès la première semaine de traitement. Plusieurs d'entre elles ont déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché ou un accès précoce dans la myasthénie.

Mode d'action	Candidat-médicament
Anti-complément	 Cemdisiran (ALN-CC5) DNTH103 Éculizumab (Soliris®) Géfurulimab (ALXN1720) Iptacopan Nouveau Pozelimab (Veopoz®) Ravulizumab (Ultomiris®) Zilucoplan (Zilbrysq®)
Anti-récepteurs néonataux Fc (anti-FcRn)	 Efgartigimod (Vyvgart®) Nipocalimab (M281) Rozanolixizumab (Rystiggo®)
Anti-CD19	• Inebilizumab (Uplizna®)
Anti-CD19 et anti-CD3	• Blinatumomab (Blincyto [®]) Nouveau
Anti-CD20	 Rituximab (Mabthera[®]) B007 Nouveau
Anti-tyrosine kinase BTK	Rémibrutinib (LOU064) Nouveau
Anti-BLyS et anti-APRIL	Télitacicept (RC18)
Analogue adénosine	• Cladribine <u>Nouveau</u>
Anti-Canal chlore CIC-1	• NMD670 Nouveau

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

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



Quoi, pour qui et quand?

La place respective de ces thérapies dans le traitement de la myasthénie reste à définir. Quelles sont leurs indications respectives ? Faut-il les associer entre eux pour améliorer encore leurs résultats ? Quel est le meilleur moment pour les débuter (dès le diagnostic fait, en cas de poussée...) ? Autant d'interrogations auxquelles les essais cliniques en cours apporteront des éléments de réponse.

Gwathmey KG et al. Muscle Nerve. 2024

- Pour l'heure, les thérapies ciblées qui ont obtenu une autorisation soit d'accès précoce, soit de mise sur le marché (AMM) sont habituellement utilisées lorsque les médicaments plus classiques (corticoïdes, immunosuppresseurs non spécifiques comme l'azathioprine) ne parviennent pas à entrainer une amélioration significative ou provoquent des effets indésirables importants. Les critères de choix entre l'une ou l'autre des thérapies ciblées sont notamment :
- le type d'auto-anticorps (anti-RACh, anti-MuSK...),
- l'existence ou non d'autres maladies concomitantes (comorbidités),
- le risque d'infections,
- les préférences du patient (perfusion ou voie sous-cutanée, à l'hôpital ou à la maison).

Attarian S. Rev Neurol (Paris). 2024 Miller-Wilson et al. MDA 2025

Prédire l'efficacité, pour mieux choisir

On sait que la réponse à un même médicament est différente d'une personne atteinte de myasthénie à l'autre, même si leur « profil » (sévérité de la maladie, type d'auto-anticorps, âge...) sont comparables.

• Pour essayer de savoir à l'avance qui répondra le mieux à tel ou tel médicament, les médecins s'attachent à identifier des paramètres biologiques (biomarqueurs) prédictifs d'efficacité. On sait par exemple déjà que trois variants du gène qui codent la fraction 5 du complément (C5°) rendent inefficace l'éculizumab, un anti-C5.

<u>Bouwman HB et al. Drug Discov Today. 2024</u>

Ron à cavoir

En France, à l'Institut de myologie, l'équipe de Rozen Le Panse conduit actuellement une étude sur des biomarqueurs prédictifs d'efficacité thérapeutique dans la myasthénie.

En Italie, deux études observationnelles cherchent à déterminer les biomarqueurs d'une réponse favorable aux inhibiteurs du complément (étude OPTIMISE, NCT06455709) ou aux inhibiteurs des récepteurs néonataux Fc (étude INFORM, NCT06685055) dans la myasthénie généralisée avec anti-RACh.

Cibler le complément

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). Lors d'une infection, il 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.

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



• Des études menées dans des modèles animaux de myasthénie et chez des personnes malades ont montré que le complexe d'attaque membranaire est également impliqué dans la myasthénie. Plusieurs candidats-médicaments visent l'une ou l'autre des étapes de sa formation, avec l'objectif de l'empêcher.

Les traitements qui ciblent le complément ne conviennent pas à la myasthénie avec auto-anticorps anti-MuSK car ils appartiennent au sousgroupe des IgG4, qui n'activent pas le complément. Cette forme de myasthénie est en revanche accessible aux anti-FcRn.

Déjà trois autorisations de mise sur le marché

Le zilucoplan (Zilbrysq®), le ravulizumab (Ultomiris®) et l'éculizumab (Soliris®) disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la myasthénie généralisée avec anti-RACh en Europe comme en France :

- chez l'adulte qui reste symptomatique, en addition au traitement standard (incluant des immunosuppresseurs) pour les deux premiers,
- dans les formes réfractaires de l'adulte et de l'enfant à partir de six ans pour le troisième.

Le zilucoplan (Zilbrysq®)



Développé par le laboratoire *UCB Pharma*, le zilucoplan s'auto-administre par voie sous-cutanée, une fois par jour. Il s'agit d'un peptide macrocyclique qui inhibe C5.

Les autorisations délivrées par les autorités de santé se sont fondées notamment sur les bons résultats de l'essai de phase III RAISE.

• Son extension en ouvert, RAISE-XT, est toujours en cours notamment en France. Des résultats intermédiaires de cet essai, communiqués à l'occasion de plusieurs congrès, confortent l'efficacité et la bonne tolérance à long terme du zilucoplan.

Une majorité de participants ont été « répondeurs » à ce médicament (amélioration des scores MG-ADL et QMG) et le taux de réponse a continué de progresser passées les premiers mois de traitement.

<u>Hewamadduma C et al. MDA 2025</u>

Howard J et al. MDA 2025

Phase III Efficacité

Phase III



• Une étude observationnelle française, rétrospective c'est-à-dire conduite sur les données de dossiers médicaux, est en préparation.

Elle va évaluer l'efficacité (amélioration de la force musculaire et de la qualité de vie) et la tolérance du zilucoplan sur une durée de trois mois.





L'essai ziMYG (<u>NCT06055959</u>) de phase II /III évalue le Zilbrysq[®] en ouvert chez des adolescents aux États-Unis, en Corée, en Pologne, en Italie et au Royaume-Uni.

Phase II
Effet/Dose

Phase III Efficacité

Le ravulizumab (Ultomiris®)

Développé par le laboratoire Alexion, une filiale d'AstraZeneca dédiée aux maladies rares, le ravulizumab est administré en perfusion intraveineuse avec un délai de deux semaines entre la 1^e et la 2^e perfusion, puis de huit semaines entre les suivantes. Les autorités de santé l'ont autorisé dans la myasthénie au regard des bons résultats de l'essai de phase III CHAMPION MG et de son extension.

Aguirre F et al. J Comp Eff Res. 2024

• L'évaluation du ravulizumab se poursuit, notamment en France, chez l'enfant et l'adolescent.

Phase III Efficacité



Phase III

Une étude observationnelle de la sécurité d'usage de l'anti-C5 pendant la grossesse ou l'allaitement est en cours aux États-Unis (NCT06312644).

L'éculizumab (Soliris®),

- Également du laboratoire Alexion, l'éculizumab ou Soliris® est administré en perfusion intraveineuse sur le rythme d'une injection par semaine pendant 1 mois puis d'une toutes les deux semaines.
- Durant l'année écoulée sont parus notamment de bons résultats de l'éculizumab dans la myasthénie généralisée avec anti-RACh en « vie réelle » chez l'adulte, dans le cadre de l'étude rétrospective ELEVATE, ainsi que chez l'adolescent (essai de phase III NCT03759366).

Habib AA et al. J Neurol. 2024

Brandsema JF et al. Pediatr Neurol. 2024

Phase III

► Le registre C5ITs (<u>NCT04202341</u>), de personnes atteintes de myasthénie et qui ont reçu de l'éculizumab ou du ravulizumab, est en cours de constitution aux États-Unis, au Canada, en Allemagne et en Italie afin de mieux cerner les effets et la sécurité de ces médicaments à long terme.

Le cemdisiran (ALN-CC5) et le pozelimab (Veopoz®)



Le cemdisiran est un petit ARN-interférent (siRNA en anglais) qui cible la fraction 5 du complément. Le pozelimab est un anticorps monoclonal également dirigé contre C5. Les autorités de santé



américaines lui ont accordé en août 2023 une première autorisation de mise sur le marché pour une pathologie génétique du système immunitaire, la maladie de Chaple. Tous deux sont administrés par voie sous-cutanée.

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

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

Phase III Efficacité



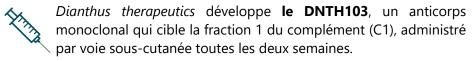
Le gefurulimab (ALXN1720)

Le gefurulimab d'Alexion est un anticorps dirigé contre C5, injecté par voie sous-cutanée une fois par semaine. Un essai clinique contre placebo est en cours (notamment en France) dans la myasthénie généralisée avec RACh. Il sera suivi d'un essai en ouvert.

Phase III Efficacité



Un essai en ouvert (<u>NCT06607627</u>) évalue le gefurulimab dans la myasthénie généralisée avec anti-RACh de l'enfant et de l'adolescent à Taïwan, en Pologne, au Brésil et aux États-Unis.



L'essai international MAGIC évalue le DNTH103 contre placebo pendant 3 mois puis en ouvert (1 an) dans la myasthénie généralisée de l'adulte avec anti-RACh. Ses premiers résultats sont attendus pour le 2^e semestre 2025. Dianthus therapeutics. Communiqué de presse du 11 mars 2025

Phase II





L'iptacopan (Fabhalta®)

L'iptacopan de Novartis est déjà disponible en France, sous forme de gélules, pour soigner une autre maladie, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Il s'agit d'un inhibiteur du facteur B du complément.



Dans une dizaine de pays dans le monde, mais pas en France, un essai de phase III évalue l'iptacopan d'abord contre placebo puis en ouvert dans la myasthénie généralisée avec anti-RACh, réfractaire à un traitement immunosuppresseur non spécifique (NCT06517758). Il recrute 146 participants âgés de 18 à 75 ans.

Phase III

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.

Bloquer les récepteurs néonataux Fc

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

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

Déjà deux autorisations de mise sur le marché

L'efgartigimod (Vyvgart®) et le rozanolixizumab (Rystiggo®) ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe puis en France.

Ils sont indiqués en addition du « traitement standard » chez les adultes atteints de myasthénie généralisée qui restent symptomatiques, avec anti-RACh pour l'efgartigimod, avec anti-RACh ou anti-MuSK pour le rozanolixizumab.

L'efgartigimod (Vyvgart®)

Développé par le laboratoire argenx, l'efgartigimod s'administre en perfusions intraveineuses, ou en injections sous-cutanées par la personne malade ou un aidant après formation, au rythme d'une injection par semaine, par cycles de 4 semaines, en fonction de l'évolution.

• Plusieurs publications ont confirmé cette année sa rapidité d'action, la non-infériorité de sa forme sous-cutanée sur sa forme intraveineuse ou encore le caractère durable de son efficacité.

<u>Howard JF Jr et al. Neurotherapeutics. 2024</u>
<u>Dewilde S et al. J Neurol Sci. 2024</u>

<u>Luo S et al. Ann Clin Transl Neurol. 2024</u>

<u>Teranishi H et al. Expert Opin Biol Ther. 2025</u>

• Différentes équipes ont également publiés des résultats sur l'efficacité et la rapidité d'action de l'efgartigimod dans d'autres indications, comme les crises myasthéniques et la myasthénie sans auto-anticorps anti-RACh (triple séronégative, anti-MuSK, anti-LRP4).

Song J et al. Front Immunol. 2024 Antozzi C et al. Neurol Sci. 2025 Shi F et al. BMC Neurol. 2025 Zhou Y et al. Ther Adv Neurol Disord. 2025

L'évaluation de l'efgartigimod se poursuit au travers d'une dizaine d'essais en cours ou en préparation dans le monde, dans différentes indications : forme oculaire, crise myasthénique, dépendance aux immunoglobulines,

SAVOIR & COMPRENDRE



dans les jours précédant et suivant la thymectomie, pendant la grossesse... La France participe à quatre de ces essais.

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

Les deux premiers évaluent en ouvert l'efgartigimod administré par voie intraveineuse (ADAPT Jr) ou sous-cutanée (ADAPT Jr Sc) chez des enfants et des adolescents atteints de myasthénie généralisée avec anti-RACh.

Phase III



Phase III



L'essai ADAPT Seron recrute quant à lui des adultes atteints de myasthénie sans auto-anticorps anti-RACh. Il évalue l'efgartigimod contre placebo et sera suivi d'une extension en ouvert.

Phase III



 Pour le 4^e essai (ADAPT NXT, NCT04980495), le recrutement est terminé. Il est conduit jusqu'en avril 2026 en ouvert chez des adultes atteints d'une myasthénie généralisée avec anti-RACh, pour comparer deux rythmes d'administration.

Le rozanolixizumab (Rystiggo®)

Développé par le laboratoire UCB Pharma, le rozanolixizumab est administré par voie sous-cutanée, par cycles de six semaines à raison d'une injection semaine, puis selon l'évolution. Il a été admis au remboursement en mars 2025.

<u> Arrêté du 14 mars 2025, JORF n°0067 du 19 mars 2025</u>

Phase III

 Ces derniers mois, des résultats complémentaires de l'essai de phase III MycarinG et de son extension en ouvert, auxquels la France a participé, ont montré ou confirmé l'efficacité du rozanolixizumab sur la fatique physique, la faiblesse musculaire et les symptômes oculaires, chez les participants avec anti-MuSK, sa bonne tolérance ou encore l'aspect durable de ses bénéfices.

Habib AA et al. Ther Adv Neurol Disord. 2024 Bril V et al. MDA 2025 Bril V et al. Neuromuscul Dis. 2025

Habib AA et al. MDA 2025 Habib AA et al. J Neuromuscul Dis. 2025

Habib AA et al. Neurology. 2024

Bril V et al. J Neurol. 2025



L'essai en ouvert du rozanolixizumab nommé roMyG recrute aux États-Unis, en Italie, en Pologne et à Taiwan des enfants et des adolescents atteints d'une myasthénie modérée à sévère avec anti-RACh ou anti-MuSK.

Le nipocalimab (ou M281)

Développé par le laboratoire pharmaceutique Janssen, le nipocalimab a le statut de médicament orphelin en Europe pour une maladie autoimmune du sang. Il s'administre en perfusion, toutes les deux semaines.

• L'essai de phase II VIVACITY-MG avait montré que ce candidatmédicament entraine une baisse rapide et significative des IgG, sans différence significative toutefois en termes d'impact des manifestations de la maladie sur les activités quotidiennes (score MG-ADL).

Phase II Effet/Dose

Les résultats de VIVACITY-MG3

L'essai de phase III VIVACITY-MG3 a évalué le nipocalimab contre placebo, administré pendant près de six mois à 196 adultes atteints de myasthénie généralisée réfractaire, dont 153 avec auto-anticorps anti-RACh, anti-MuSK ou anti-LRP4.

- L'amélioration du score MG-ADL a été supérieure avec le nipocalimab qu'avec le placebo (-4,70 versus -3,25) en fin d'essai, avec une différence moyenne significative dès la première semaine. Une amélioration significative du score QMG a également été rapportée.
- Les effets indésirables ont été aussi fréquents dans les deux groupes (84% des participants), y compris les infections (43 %) et les maux de tête (14 % vs 17%).

 Antozzi C et al. Lancet Neurol. 2025

 Ait-Tihyaty M et al. MDA 2025.
- La phase d'extension en ouvert de l'essai VIVACITY-MG3 fournira des données d'efficacité et de tolérance à long terme.



Phase III Efficacité

L'essai de phase II/III VIBRANCE-MG (NCT05265273) mené chez 7 adolescents atteints d'une myasthénie généralisée réfractaire avec anti-RACh, traités pendant 5,5 mois par nipocalimab, a montré l'efficacité (réduction des IgG, amélioration des scores MG-ADL et QMG) et la bonne tolérance du candidat-médicament.

Strober J et al. MDA 2025

Agir en amont, sur les lymphocytes

L'inebilizumab (Uplizna®)

Aujourd'hui indiqué pour soigner une forme de neuromyélite optique, l'inebilizumab du laboratoire Amgen est un anticorps monoclonal dirigé contre la **protéine CD19**, localisée à la surface des lymphocytes B, les cellules à l'origine des plasmocytes, qui secrètent les auto-anticorps.

L'inebilizumab s'administre au rythme de deux perfusions par an, après une première perfusion dite « de charge ». Les autorités de santé

SAVOIR & COMPRENDRE



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.

américaines lui ont accordé en janvier 2025 le statut de médicament orphelin pour la myasthénie.

) De premiers résultats de la phase III

L'essai MINT évalue l'Uplizna® contre placebo dans la myasthénie généralisée avec anti-RACh (190 participants) ou anti-MuSK (48 participants) dans une vingtaine de pays dont la France. Il est suivi d'une extension en ouvert. Parus en avril 2025, les résultats de la 1e partie (contre placebo) de l'essai montrent que :

- l'inebilizumab a atteint le critère principal d'efficacité choisi pour cet essai, une amélioration significative du score MG-ADL dans le groupe inebilizumab (-4,2) comparé au groupe placebo (-2,2) dans la 26^e semaine de traitement;
- cette efficacité est durable avec pour les patients RACh+, suivis pendant 52 semaines, une baisse d'au moins 3 points du score MG-ADL dans 72,3% des cas, versus 45,2% dans le groupe placebo;
- le score QMG a connu une évolution similaire,
- en semaine 26, des effets secondaires étaient survenus chez 80,7% des participants sous inebilizumab et 73,1% de ceux sous placebo, le plus souvent des réactions à la perfusion, de la toux, des maux de tête, des rhinopharyngites et des infections urinaires.
- Nowak R et al. N Engl. J. Med. 2025 Nowak

Nowak R et al. MDA 2025

• L'essai se poursuit pendant encore deux ans, en ouvert.

Phase III Efficacité



Le blinatumomab (Blincyto®)



Le blinatumomab a été conçu par le laboratoire Amgen pour traiter un cancer du sang qui se développe à partir de lymphocytes B. Il agit sur deux cibles : **CD19** (exprimé par les lymphocytes B) et **CD3** (à la surface des lymphocytes T).

Phase II
Effet/Dose

Phase III Efficacité En Chine, deux essais de phase II/III en ouvert (NCT06684184, NCT06836973) sont en préparation. Promus par deux médecins, ils vont mesurer effets et tolérance du blinatumomab dans la myasthénie réfractaire avec anti-RACh, anti-MuSK ou anti-LRP4 chez un total de 12 adultes.

Le rituximab (Mabthera®, Truxima®...)

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



• Ce médicament est souvent prescrit dans la myasthénie après échec des traitements habituels (anticholinestérasiques, corticoïdes...). Pour savoir s'il pourrait être utilisé de façon plus précoce, une équipe du CHU de Nice a analysé les dossiers médicaux de 68 personnes atteintes d'une myasthénie généralisée, sévère chez la moitié d'entre eux.

Quarante-neuf de ces patients ont été traités au début de leur maladie par du rituximab seul, et 19 autres ont reçu ce même médicament associé à des corticoïdes car la myasthénie était plus sévère initialement. Le niveau de fatigabilité musculaire est devenu aussi faible dans les deux groupes dès trois mois après le début du traitement par rituximab, lequel serait donc aussi efficace seul qu'associé aux corticoïdes.

Héraud C et al. J Neurol. 2024

• La Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild (Paris) prépare un essai dans la myasthénie oculaire récente (moins de six mois) non traitée par immunosuppresseur. L'objectif ? Savoir si un traitement par corticoïdes, associé au rituximab en cas de réapparition des symptômes oculaires lors de la diminution des doses de corticoïdes, empêche la généralisation de la maladie.

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 (antiinflammatoires, antiallergiques et immunosuppresseurs). Comme ils agissent sur d'autres fonctions de l'organisme, ils ont aussi de nombreux effets indésirables possibles. La prise de corticoïdes ne doit jamais être interrompue de façon brutale et elle nécessite toujours un suivi médical rigoureux.



Phase III Efficacité

En Italie, l'essai de phase III REFINE (<u>NCT05868837</u>) évalue le rituximab contre placebo chez 40 adultes atteints de myasthénie avec anti-RACh ou anti-MuSK. Il se termine en juillet 2025.

Le B007

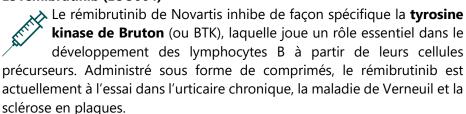


Développé par *Shanghai Jiaolian Drug Development*, le B007 est également un anticorps monoclonal **anti-CD20**. Il est développé dans différentes maladies auto-immunes.



Dans la myasthénie généralisée avec anti-RACh ou anti-MuSK, un essai de phase II/III (NCT06447597) contre placebo est en cours de recrutement (104 adultes) en Chine.

Le rémibrutinib (LOU064)





L'essai RELIEVE (NCT06744920) a débuté aux États-Unis en 2025 dans la myasthénie généralisée de l'adulte, avec anti-RACh ou anti-MuSK. Il comporte une première partie contre placebo (6 mois) puis une extension en ouvert (jusqu'à 5 ans) et recrute 180 participants.

Phase III



Le télitacicept (ou RC18)

Développé par le laboratoire RemeGen, le télitacicept est développé dans plusieurs maladies auto-immunes, dont la myasthénie. La Chine lui a accordé une autorisation de mise sur le marché dans le lupus, et les autorités de santé nord-américaines lui ont attribué en 2022 le statut de médicament orphelin dans la myasthénie.

• Il s'agit d'une biothérapie (protéine de fusion recombinante) qui se lie à **BLyS et APRIL**, lesquelles favorisent le développement et la survie des lymphocytes B, à l'origine des auto-anticorps. Le télitacicept limite leur développement et leur survie. Il s'administre par voie sous-cutanée, sur un rythme hebdomadaire.

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

Phase II
Effet/Dose

Les résultats de la phase II

Le télitacicept a été évalué en ouvert chez 29 adultes atteints de myasthénie avec anti-RACh ou anti-MuSK en Chine dans le cadre de l'essai NCT04302103. Parus en août 2024, ses résutalts montrent :

- après 12 semaines de traitement, une amélioration moyenne du score QMG de
 -5,8 et -9,5, selon le dose de télitacicept administrée à chaque injection, 160 ou
 240 mg;
- après 5,5 mois de traitement, une réduction du score QMG en moyenne de -7,7 ou -9,6 (selon la dose),
- avec baisse concomitante des taux d'immunoglobulines A, G et M dans le sang.

 <u>Yin J et al. Eur J Neurol.</u> 2024

Phase III

RemeGen conduit deux essais de phase III (NCT05737160 et NCT06456580) pour évaluer le télitacicept contre placebo dans la myasthénie généralisée avec anti-RACh ou anti-MuSK. Ils recrutent un total de 280 participants, soit en Chine, soit aux États-Unis et en Pologne.

Phase IV
Pharmacovigilance

Deux essais (NCT06723548 et NCT06827587) en préparation vont tester le télitacicept en association à de faibles doses de corticoïdes ou à de l'efgartigimod (Vyvgart®) chez une centaine d'adultes atteints de myasthénie généralisée avec anti-RACh. Les pays et centres investigateurs ne sont pas encore connus.

La cladribine (Mavenclad®)



La cladribine par voie orale (Mavenclad®) du laboratoire Merck est indiquée depuis 2021 dans les formes très actives de sclérose en plaques, une autre maladie auto-immune.

Développé initialement pour traiter un cancer du sang, ce médicament appartient à la famille des analogues nucléosidiques. Une fois administré, il se transforme en un composé qui prend la place de nucléosides naturels, lesquels entrent dans la constitution de l'ADN. La cladribine bloque ainsi la synthèse de l'ADN et sa réparation dans les lymphocytes B et T, provoquant leur élimination.

Les résultats d'une étude pilote en ouvert

En Pologne, 13 personnes atteintes d'une forme réfractaire de myasthénie ont reçu plusieurs cycles de cladribine, en fonction de l'évolution de leurs symptômes. Onze d'entre eux ont connu une amélioration significative du score composite MGC, passé de 15,1 à 6,3 dans les quatre mois qui ont suivi l'initiation du traitement, ce qui a permis de diviser par cinq leurs doses de corticoides. Aucun patient n'a eu besoin d'un traitement complémentaire (immunoglobulines ou échanges plasmatiques) et la cladribine a été bien tolérée.

Rejdak K et al. Eur J Neurol. 2020



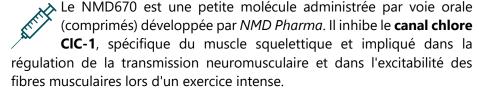
Dans une dizaine de pays du monde, l'essai MyCLad (NCT06463587) évalue depuis août 2024 la tolérance et l'efficacité d'une forme orale de cladribine chez 240 adultes atteints de myasthénie réfractaire, séropositifs (anti-RACh, anti-MuSK ou anti-LRP4) ou séronégatifs. Le 1^{er} participant a été traité en août 2024.

Phase III Efficacité

Merck. Communiqué de presse du 29 août 2024.

Pour plusieurs maladies neuromusculaires

Le NMD670





Il est évalué dans la myasthénie auto-immune, la maladie de Charcot-Marie-Tooth et l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1* (SMA).

Des résultats précliniques et de phase II

Le NMD670 seul ou en association avec un anti-FcRn améliore la transmission neuromusculaire et la fonction musculaire de rats modèles de myasthénie. Après les résultats encourageants d'un essai de phase I, conduit chez des personnes en bonne santé, un deuxième essai a rassemblé 12 participants atteints de myasthénie. Le candidat-médicament, bien toléré, aurait entrainé des améliorations significatives du score QMG.

Skov M et al. Sci Transl Med. 2024

Huus N et al. MDA 2025

Ruijs TQ et al. Clin Pharmacol Ther. 2025

Phase II
Effet/Dose

• L'essai SYNAPSE-MG évalue contre placebo le NMD670 administré deux fois par jour pendant 21 jours. Il recrute des adultes atteints de myasthénie généralisée avec anti-RACh ou anti-MuSK, notamment en France.



Phase II



Quoi de neuf du côté des traitements « classiques » ?

Les traitements les plus anciens de la myasthénie continuent d'être étudiés et certains d'entre eux font l'objet d'essais cliniques, avec l'objectif d'affiner leur utilisation (indications, voie d'administration, tolérance...).

√_ Mieux gérer son traitement grâce à l'ETP

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) permet d'acquérir ou de maintenir des compétences utiles pour gérer au mieux le quotidien avec une maladie chronique. Il s'agit de mieux comprendre sa maladie (ou celle de son proche) et ses traitements, pour mieux vivre avec et mieux la gérer, donc en améliorer la prise en charge et l'évolution. Les CHU de Grenoble, Toulouse, Marseille et Strasbourg proposent des programmes d'ETP spécifiques à la myasthénie.

ETP de la filière Filnemus

Les anticholinestérasiques

Les plus prescrits

Les médicaments anticholinestérasiques (Mestinon®, Mytelase®) pris seuls représentent le traitement le plus fréquent de la myasthénie en France (la moitié des patients traités), devant les immunosuppresseurs avec ou sans corticoïdes. Ce résultat est issu de l'étude nationale STAMINA, conduite sur les données du Système national des données de santé (SNDS).

Le saviez-

Une maladie pas si rare

L'étude STAMINA avait déjà révélé que la myasthénie était plus fréquente qu'estimée puisqu'elle toucherait près de 23 000 adultes en France, dont un tiers a plus de 65 ans. Cette maladie atteint environ 1 personne sur 3 000 dans notre pays, où il en survient autour de 1 500 nouveaux cas chaque année.

• L'étude STAMINA confirme également la grande variabilité d'expression de la myasthénie selon les personnes mais aussi, chez une même personne, au cours de la vie, ce qui oblige à modifier le traitement.

Ainsi, les adultes atteints de myasthénie en France et diagnostiqués en 2012 ou 2013 ont changé, en moyenne, près de trois fois de famille de médicaments contre la myasthénie sur une période de six ans. C'est dire l'importance d'un suivi régulier et d'une adaptation de l'ordonnance au fil du temps si nécessaire.

Tard C et al. J Neurol. 2024

Souvent mauvais ménage avec les anti-MuSK

Différentes publications ont signalé ces dernières années que les anticholinestérasiques pouvaient être mal tolérés, n'étaient pas toujours efficaces et pouvaient même s'avérer délétères dans la myasthénie avec anti-MuSK.

• Les résultats d'une étude italienne, menée sur les données de 202 patients, le confirme. La grande majorité d'entre eux (82%) était déjà traitée par anticholinestérasiques lors de leur première consultation en centre expert, mais seuls 4% d'entre eux ont signalé en tirer bénéfice. Un tiers a connu au contraire une aggravation de la faiblesse musculaire, et près de 77% ont déclaré au moins un effet secondaire du traitement.

Ricciardi R et al. J Neurol Sci. 2024



Les effets indésirables digestifs en ligne de mire

Développé par *DAS Therapeutics*, le DAS-001 associe un anticholinestérasique (la pyridostigmine, Mestinon®) à l'ondansetron, déjà commercialisé pour prévenir et traiter les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie.

Aux États-Unis, un essai de phase II (<u>NCT04226170</u>) recrute 24 adultes atteints d'une myasthénie avec anti-RACh. Ils recevront pendant 6 semaines soit de la pyridostigmine associée à un placebo, soit du DAS-001.

Phase II Effet/Dose

Immunoglobulines contre placebo

Fin 2024 sont parus les résultats d'un essai international (<u>NCT02473952</u>) auquel la France a participé et qui a évalué des immunoglobulines en perfusion intraveineuse (IgIV) chez 62 participants avec anti-RACh. Ils étaient sous traitement « standard » (anticholinestérasiques et/ou corticoïdes et/ou immunosuppresseur non spécifique) à dose stable et ont reçu en complément des IgIV toutes les 3 semaines, ou un placebo.

• Les investigateurs ont enregistré des différences d'efficacité, mais non significatives sur le plan statistique, entre les groupes IgIV et placebo à 5,5 mois du début du traitement.

Bril V et al. Muscle Nerve. 2025

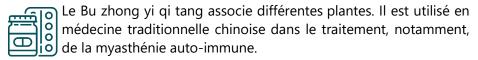
Le Firdapse[®] repositionné

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

Le **Firdapse**® est indiqué comme traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton chez l'adulte et de certaines formes de syndromes myasthéniques congénitaux, d'autres maladies neuromusculaires où existe un dysfonctionnement de la jonction neuromusculaire. Il pourrait représenter une solution complémentaire dans la myasthénie, par exemple lorsque le traitement classique ne suffit pas à contrôler suffisamment les manifestations de la maladie ou en cas de mauvaise tolérance des anticholinestérasiques.

Aux Pays-Bas, un hôpital universitaire mène depuis 2023 l'essai nommé IMPACT-MG (NCT05919407) qui évalue l'amifampridine et la pyridostigmine contre placebo dans la myasthénie, généralisée ou oculaire avec anti-RACh chez 24 adultes.

Phytothérapie traditionnelle en Chine



• Il se montre efficace sur les manifestations de la maladie chez la souris, en réduisant l'inflammation, en améliorant le fonctionnement des mitochondries et en régulant la voie de signalisation JAK2/STAT3/AKT impliquée dans l'inflammation et l'immunité.

Zeng Y et al. Allergol Immunopathol (Madr). 2024

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

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.

Phase III Efficacité



contre placebo l'efficacité de l'association du Bu zhong yi qi tang avec du Mestinon[®] (NCT06881173).

La thymectomie

Une balance bénéfices avérés/risques potentiels très favorable

Phase III Efficacité L'intervention chirurgicale qui consiste à retirer le thymus (thymectomie) est utilisée depuis des décennies dans le traitement de la myasthénie avec thymome. Un essai international de phase III nommé MGTX avait montré, en 2016, que la thymectomie est également utile en l'absence de thymome dans la myasthénie avec anti-RACh.

 Une étude rétrospective publiée en 2023, qui comportait cependant de nombreux biais, avait soulevé la question d'un risque accru à long terme, de maladies auto-immunes, de cancer et de mortalité après thymectomie.

En réponse, des experts internationaux de la myasthénie et de la chirurgie cardiothoracique ont passé en revue les données actuelles sur le thymus. Leur conclusion ? Pour les patients atteints d'une myasthénie avec anti-RACh et ceux diagnostiqués avec un thymome, la thymectomie présente des avantages importants qui l'emportent largement sur les risques, potentiels, soulevés par l'étude rétrospective.

Une équipe de médecins israéliens est arrivée aux mêmes conclusions après avoir analysé les données de 456 patients, atteints de myasthénie et/ou ayant bénéficié d'une thymectomie.

<u>Kaminski HJ et al. Neurology. 2024</u>

Tsirkin I et al. Front Immunol. 2025

Chez les seniors aussi

En cas de **thymome**, la thymectomie entraine une amélioration significative de la myasthénie dans 88% des cas, selon une étude italienne conduite sur les données du suivi de 66 patients âgés de plus de 65 ans. Parmi eux, 6% ont connu une rémission complète stable (pas de signes ou de symptômes de la maladie, sans aucun traitement), près de 17% une rémission pharmacologique (sous traitement) et 65% un statut de « manifestations minimales » (faiblesse de quelques muscles à l'examen).

Lococo F et al. Updates Surg. 2024

• Et dans la myasthénie **sans thymome**? L'analyse de 20 études montre, lorsque la myasthénie apparait après l'âge de 40 ans, une supériorité des effets de la thymectomie *versus* le traitement médicamenteux seul, mais la différence entre les deux n'est pas significative. Elle est en revanche significative dans le groupe des patients chez lesquels la maladie a débuté à 45 ans ou plus, ou qui ont bénéficié d'une thymectomie à 50 ans ou plus.

La thymectomie entraine une amélioration chez 24% à 44% des patients, selon les études, le taux le plus élevé étant observé lorsque l'opération est réalisée moins de trois ans après le diagnostic de myasthénie.

Chen J et al. Eur J Neurol. 2025

L'activité physique

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



- Aux États-Unis, l'essai MG-Ex (<u>NCT06491238</u>) évalue la faisabilité, l'acceptabilité et la tolérance de deux programmes d'exercice, d'intensité différente, d'une durée de trois mois.
- Aux Pays-Bas, l'étude FIT to ACT-MG (NCT06659627) compare les effets sur la fatigue de quatre mois d'un programme d'activité physique adaptée (trois sessions par semaine sur bicyclette ergométrique) ou d'une thérapie cognitive et comportementale.
- En Suède, l'essai DIG-MG (NCT05992025) a évalué l'efficacité sur la fatigue d'un coaching en ligne de 12 semaines portant sur l'activité physique et le sommeil, avec suivi des participants via une bague « intelligente » (Oura Ring) capable de mesurer différents paramètres. Les données sont en cours d'analyse.



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

La biopsie musculaire est un examen médical qui consiste à prélever, sous anesthésie locale, un petit fragment de tissu musculaire. Les fragments de tissu musculaire prélevés sont observés au microscope. Les différentes méthodes utilisées pour préparer le tissu permettent de déceler des anomalies de la morphologie et/ou la structure des fibres musculaires et/ou de mettre en évidence le déficit d'une protéine spécifique. >> <u>Diagnostic des maladies</u> neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Bases de données et études observationnelles

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

Pour les patients en France

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

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



Un nouveau registre français en projet

La filière des maladies rares neuromusuclaires Filnemus prépare le lancement d'un entrepôt de données de santé nommé BASE MG hébergé par la BNDMR. Il rassemblerait les données d'adultes suivis en France pour une myasthénie auto-immune dans un centre expert, avec pour objectif d'inclure 1 000 nouveaux participants par an pendant 5 ans

Et ailleurs?

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

- ≥ Leur objectif est souvent **général** comme améliorer les connaissances sur la maladie et sa prise en charge. C'est le cas notamment des registres Explore MG registry (NCT03792659), Explore-MG2 (NCT06002945), Myasthenia gravis patient registry (MGR) et Duke myasthenia gravis clinic registry aux États-Unis, ou encore du Myasthenia Gravis Registry of China (NCT06241521) créé l'an passé à Shanghai.
- D'autres registres sont centrés sur une problématique **spécifique**, comme l'étude des crises myasthéniques (<u>NCT04837625</u>) ou encore de la myasthénie avec auto-anticorps anti-MuSK (<u>NCT06259071</u>).

Des études observationnelles

En France

L'Institut de myologie (Paris) prépare le lancement de l'étude MyaRESP. Elle vise à décrire les caractéristiques de l'essoufflement (dyspnée) ressenti dans les activités quotidiennes par certaines personnes atteintes de myasthénie, à mieux comprendre les facteurs qui contribuent à cet essoufflement et quels sont les examens les mieux à même de repérer ces contributeurs.



• Les participants, âgés de 18 ans et plus, bénéficieront d'un bilan comportant des tests respiratoires, une étude du sommeil, une épreuve d'effort et un test de six minutes de marche.



• Le CHU de Clermont-Ferrand étudie la fréquence et l'impact de la fatigue chez les patients adultes, vus en consultation pour leur myasthénie entre janvier 2022 et décembre 2024. Il leur est demandé de remplir différents questionnaires.



Ailleurs

Plusieurs études observationnelles sont conduites à l'étranger dans la myasthénie auto-immune.

- Aux Pays-Bas et en Allemagne, les études CAPTURE–MG (NCT06743490) et POWER-MG (NCT06441825) utilisent notamment des capteurs portables pour suivre les symptômes et l'activité de la maladie en vie réelle.
- En Italie, l'étude MYCOG (NCT06718855) cherche à définir la fréquence des difficultés cognitives chez 150 adultes atteints de myasthénie, en fonction du type d'auto-anticorps et du traitement pris. L'objectif est également d'évaluer l'impact des troubles cognitifs sur les activités professionnelles et de la vie quotidienne, la santé mentale (anxiété, dépression) ou encore la qualité de vie.

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



Des nouveautés sur la maladie, le diagnostic et le suivi

Des facteurs favorisants mieux cernés

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.

Mais pourquoi le système immunitaire se dérègle ?
Comme dans la plupart des maladies auto-immunes, le dysfonctionnement du système immunitaire qui se produit dans la myasthénie résulterait de la conjonction de plusieurs éléments.

- Un terrain génétique favorisant : la myasthénie survient chez une personne qui présente une susceptibilité génétique à présenter une maladie auto-immune (myasthénie ou autre). Cette susceptibilité repose sur plusieurs gènes (polygénique) et est transmissible aux descendants, mais elle ne suffit pas pour développer une maladie auto-immune.
- Des facteurs et évènements individuels « endogènes » (comme les hormones) et « exogènes » (comme les médicaments, les infections ...).

La génétique se précise

Une équipe internationale a procédé à l'analyse des données génétiques et cliniques de près de 10 000 personnes atteintes de myasthénie, comparées à des centaines de milliers de personnes contrôles, soit la plus grande étude de ce type réalisée à ce jour dans cette maladie. Elle conclut que :

- certains variants de différentes zones d'ADN sont liés de façon significative à la myasthénie, deux d'entre eux paraissant associés à la forme précoce (manifestations avant l'âge de 50 ans) et quatre à la forme tardive ;
- des allèles particuliers des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA), lequel permet au système immunitaire de reconnaitre les cellules de l'organisme, modulerait le moment de survenue de la maladie;
- o un score de risque polygénique spécifique à la myasthénie permet de prédire la maladie et pourrait, à terme, être intégré au bilan réalisé pour faire le diagnostic.

Braun A et al. Nat Commun. 2024

Médicaments et environnement

Bon à savoir

Par opposition au génome, l'exposome désigne tous les facteurs, non génétiques, auxquels un organisme est soumis depuis sa conception. Cela regroupe par exemple les polluants, l'alimentation, les microbes, les stress, les traitements

- Ils pourraient intervenir dans l'apparition des maladies auto-immunes par le biais de mécanismes « épigénétiques », c'est-à-dire en entrainant des modifications de l'expression des gènes, sans modifier les gènes eux-mêmes (pas de mutation de l'ADN).
- Progresser en ce domaine permettrait à la fois de mieux comprendre comment apparaissent les maladies auto-immunes, de mieux les diagnostiquer (repérage de « signatures » épigénétiques) et de mieux les traiter.
- Danieli MG et al. Autoimmun Rev. 2024
- Les **statines** sont des médicaments couramment prescrits pour lutter contre l'excès de mauvais cholestérol. De précédentes publications avaient alerté sur le fait qu'ils pouvaient entrainer une myasthénie ou l'aggraver. Une nouvelle étude, conduite sur les données de santé de la population de Hong-Kong, confirme ce risque. Il ne serait présent que pendant les sept premiers mois du traitement, et serait maximal pendant le premier mois. Xu W et al. Nat Commun. 2024



• Une femme de 43 ans a fait à trois mois d'intervalle deux crises myasthéniques ayant nécessité une hospitalisation en réanimation. Or deux semaines avant ces crises, elle s'était fait **teindre les cheveux**, en rouge puis en bleu.

Les teintures utilisées contenaient toutes deux du méthylisothiazolinone (MIT), un produit utilisé pour remplacer des parabènes mais jusqu'ici non encore répertorié comme facteur déclencheur de crises myasthéniques. Gomez Rosado JO et al. Cureus. 2024

• Dans une étude conduite en Italie auprès de 316 personnes atteintes de myasthénie, le nombre de nouveaux cas s'est avéré plus élevé **en été** qu'à tout autre moment de l'année, surtout aux périodes où la température extérieure est maximale.

La chaleur altérerait en effet le fonctionnement de la jonction neuromusculaire. Les infections virales fréquentes aux beaux jours et les antibiotiques pourraient aussi jouer un rôle dans l'aggravation des manifestations de la maladie, la rendant alors plus « évidente ».

Falso S et al. J Neuroimmunol, 2025

• Dès lors, quelles pourraient être les conséquences du **réchauffement climatique** ? Pour tenter de le prévoir, une équipe de chercheurs a étudié les données de santé des personnes atteintes de myasthénie dans 10 États américains.

Les 85 008 patients identifiés dans ces territoires sur la période 2020-2022 ont connu des taux d'exacerbation de la maladie et de mortalité plus élevés que les 5 538 patients identifiés dans ces mêmes États entre 2007 et 2009. Et ces différences ont été plus marquées dans les cinq États qui ont enregistré la plus forte augmentation de température dans l'intervalle (+0,86 °C±0,13 °C).

Jaffry K et al; Neurology 2024

Hormones féminines à la puberté et thymus

Une équipe de l'Institut de Myologie s'est appuyée sur la base de données française dédiée à la recherche pour comparer les informations médicales de près de 1 000 personnes atteintes de myasthénie avant la puberté, juste après ou à l'âge adulte.

• Son analyse montre qu'il semble se produire un tournant au moment de la puberté chez les jeunes filles. Lorsque la maladie apparait avant (forme prépubertaire), la thymectomie est moins fréquente (32,5% *versus* 42,5% dans les autre formes) et le délai entre la diagnostic et la thymectomie est deux fois plus long.

La fréquence de l'hyperplasie du thymus (95 % des cas) et le nombre de centres germinatifs sont les plus élevés chez les femmes et les jeunes filles, en particulier celles chez lesquelles la maladie survient après la puberté. Ces résultats appuient l'existence d'un lien entre hormones sexuelles féminines et modulation du fonctionnement du thymus.

Truffault F et al. Sci Rep. 2024

Améliorer le diagnostic reste d'actualité

De la forme oculaire à la forme généralisée

La myasthénie auto-immune débute parfois par des manifestations oculaires isolées (vision double, affaissement de la paupière supérieure...).



Dans ce cas, le début de la maladie serait plus tardif et le délai plus long pour établir le diagnostic, mais le traitement nécessaire est moins intensif et met moins de temps à contrôler les symptômes que lorsque la myasthénie est d'emblée généralisée.

• Ces résultats d'une étude conduite auprès de 350 patients danois ne font pas apparaitre d'autres grandes différences entre myasthénie oculaire et généralisée, deux formes de gravité croissante d'une même maladie. Un taux d'anti-RACh dans le sang supérieur à 100 nmol/L semble être prédictive de généralisation des formes oculaires.

Axelsen KH et al. Neuromuscul Disord. 2024

Le retard diagnostique a des conséquences

Chez près de 400 personnes atteintes de myasthénie de cinq pays européens (France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni), le diagnostic de myasthénie est intervenu en moyenne 363 jours après les premières manifestations de la maladie.

• Poser ce diagnostic a pris plus d'une année pour 27% des patients et dans ce groupe la myasthénie est plus sévère, des symptômes comme la fatigue, l'anxiété et la dépression sont plus fréquents, et la qualité de vie plus souvent plus dégradée que dans le groupe de ceux dont le diagnostic a été plus rapide, en un an ou moins.

Cortés-Vicente E et al. Ann Clin Transl Neurol. 2024

Un outil pour mieux diagnostiquer la myasthénie séronégative

Chez 10 à 15% des personnes atteintes de myasthénie auto-immune on ne retrouve aucun auto-anticorps connu à ce jour. On parle alors de myasthénie séronégative, une situation qui complique le diagnostic (confusion possible avec les syndromes myasthéniques congénitaux ou certaines myopathies) et retarde d'autant la mise en route d'un traitement efficace.

Lors d'un atelier de travail organisé aux Pays-Bas en 2024 par l'European Neuromuscular Centre (ENMC), des experts de la maladie et des représentants de patients ont élaboré un « arbre décisionnel », pour aider au diagnostic de myasthénie séronégative. Ce dernier doit ainsi reposer sur la mise en évidence à la fois d'un défaut de transmission neuromusculaire (mis en évidence par l'électromyogramme, un test aux anticholinestérasiques) et d'un mécanisme immunitaire de la maladie, démontré par l'amélioration des symptômes sous médicament à visée immunitaire.

Evoli A et al. Neuromuscul Disord. 2024

Des manifestations débattues et d'autres confirmées

Prêter attention aux symptômes non moteurs

Les personnes atteintes de myasthénie éprouvent plus souvent que les personnes indemnes de cette maladie des difficultés olfactives, des maux de tête, de l'anxiété, une dépression ou encore des troubles du sommeil. Telle est la conclusion d'une étude conduite en Turquie et qui a rassemblé 70 participants.

• Si les mécanismes à l'origine de ces manifestations non motrices de la myasthénie restent à élucider, elles peuvent toutes altérer la qualité de vie si elles ne sont pas détectées et prises en charge.

<u>Tekeşin A et al. Turk J Med Sci. 2024</u>



Les troubles cognitifs, avec ou sans dépression

La myasthénie est-elle à l'origine de problèmes cognitifs ? La réponse serait plutôt non selon de nouveaux résultats parus mi-2024. Ils portent sur 33 personnes atteintes de myasthénie et âgées de 24 à 70 ans. Leurs fonctions cognitives ainsi que leur humeur (dépression) et leur chronotype (plutôt « du matin » ou « du soir ») ont été évaluées le matin et le soir.

• Ce bilan n'a décelé aucune différence significative entre les participants, et pour chaque participant au cours de la journée, à une exception près : ceux sous antidépresseurs ont obtenu de meilleurs résultats en matière d'attention et de mémoire de travail. Le traitement des troubles de l'humeur pourrait donc améliorer le fonctionnement cognitif des patients atteints de myasthénie auto-immune.

Wiłkość-Dębczyńska M et al. Postep Psychiatr Neurol. 2024

En Espagne, une équipe de neuropsychologues a montré des photos de visages, anonymes, à 52 adultes atteints de myasthénie auto-immune et à 40 personnes indemnes de cette maladie, en bonne santé.

• Résultat ? Les patients ont eu davantage de mal à reconnaitre un même visage présenté de différentes façons (éclairage, face/profil, vues partielles...) que les adultes du groupe contrôle. Ils ont également moins bien identifié les visages exprimant la peur, la joie, le dégoût, la surprise et la colère. En revanche, ils ont mieux reconnu la tristesse. Si l'origine de ces difficultés restent à déterminer, elles ne sont pas liées au niveau d'anxiété ou de dépression.

García-Sanchoyerto M et al. Healthcare (Basel). 2024

Des difficultés urinaires à ne pas taire

Au Danemark, une étude nommée HAP-PEE a rassemblé près de 700 jeunes filles et femmes âgées de 12 à 89 ans atteintes de maladie neuromusculaire, notamment de myasthénie.

• Elles sont 39% à trouver problématique d'aller aux toilettes quand elles ne sont pas à la maison, et 35% à perdre beaucoup de temps et d'énergie à planifier leurs passages aux toilettes avant de sortir. Un quart évitent d'y aller en dehors de leur domicile, y compris celles en capacité de marcher et de monter les escaliers. Le problème dépasse donc celui de la seule accessibilité des lieux.

Les participantes adoptent différentes stratégies pour éviter d'avoir à utiliser les toilettes hors de chez elles, comme s'abstenir de boire.

• Ces difficultés impactent la vie sociale d'un tiers des participantes, leur imposant des limites notamment lorsqu'il s'agit d'aller à l'école ou au travail, de rendre visite à des amis ou encore de voyager.

Elles impactent également leur santé, avec par exemple des infections urinaires à répétition (17% des cas). Pourtant, seules 5% des répondantes à cette enquête ont été orientées vers une évaluation spécialisée, en urologie ou mieux en neuro-urologie.

Werlauff U et al. J Neuromuscul Dis. 2024

Le moral en pâtit

Lors des Journées de la Société française de myologie en novembre 2024, le Dr Saskia Bresch (neurologue, Nice) a communiqué des résultats d'une enquête diffusée avec la participation du Groupe d'intérêt Myasthénies de l'AFM-Téléthon.

• Parmi les 190 répondants, seuls 15% sont pris en charge par un psychologue (11%) ou un psychiatre (4%) alors même qu'ils sont 96% à

Les fonctions cognitives

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



déclarer que la maladie a un impact psychologique. En cause notamment, le caractère fluctuant et imprévisible de la myasthénie, l'angoisse face à l'avenir et à l'évolution de la maladie, un sentiment de colère et d'injustice mais aussi une frustration face à des professionnels de santé qui ne les comprennent pas ou ne les croient pas.

À noter que le tiers des répondants éprouvent des difficultés à parler de ces problèmes à leur médecin.

S Bresch. JSFM 2024

L'ostéoporose, y penser pour mieux la prévenir

Le traitement de la myasthénie fait souvent appel aux corticoïdes. Or ces médicaments favorisent la réduction de la densité osseuse (ostéoporose) et donc les fractures. Ce risque d'ostéoporose est maximum la première année de traitement.

• Un groupe de 57 patients traités par corticoïdes pour une maladie autoimmune neurologique ou une myasthénie pour 16 d'entre eux, a reçu un médicament pour prévenir le risque de fracture liée à l'ostéoporose : un médicament de la famille des bisphosphonates (34 personnes) ou du dénosumab (23 personnes).

Durant le suivi, qui a duré jusqu'à six ans, la densité osseuse (mesurée classiquement au niveau des vertèbres lombaires et des hanches) s'est davantage améliorée sous dénosumab que sous bisphosphonates.

Handa H et al. Intern Med. 2025

Les recommandations de la HAS en cas de corticothérapie

Pour la Haute autorité de santé, il faut envisager un traitement préventif de l'ostéoporose dès lors que la dose de corticoïdes atteint ou dépasse 7,5 mg par jour d'équivalent prednisone et que la durée de la corticothérapie s'annonce comme supérieure à trois mois ou dure déjà depuis plus de trois mois. La prévention de l'ostéoporose dite « cortisonique » passe par :

- une supplémentation en calcium (si apports alimentaires insuffisants) et en vitamine D (si taux sanguin bas), l'arrêt du tabac et la pratique régulière d'une activité physique,
- des médicaments (bisphosphonates, dénosumab...), systématiques pour les femmes ménopausées et les hommes de 50 ans ou plus
- Les médicaments de l'ostéoporose, HAS, Mis à jour le 24 janv. 2023

Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans la myasthénie auto-immune sur le site de l'AFM-Téléthon : <u>www.afm-telethon.fr > actualités sur la myasthénie auto-immune</u>