

# Ravulizumab et Efgartigimod dans la myasthénie grave

Une étude sur le monde réel

Frauke Stascheit, MD,\* Carla Daiane Ferreira de Sousa, PhD,\* Annette Aigner, PhD, Malina Behrens, MSc, Christian W. Keller, MD, Luisa Klotz, MD, Sophie Lehnerer, MD, Maïke Stein, MD, Meret Herdick, MD, Paolo Doksani, MD, Lea M. Gerischer, MD, Sarah Hoffmann, MD, Konstantinos Lazaridis, PhD, Dr John Tzartos, Dr Heinz Wiendl, Dr Andreas Meisel,† et le Dr Jan D. Lünemann†

Correspondance  
Professeur Lünemann  
jan.luenemann@ukmuenster.de

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2025;12:e200331. est ce que je:10.1212/NXI.0000000000200331

## Abstrait

### Contexte et objectifs

Les produits biologiques qui ciblent les anticorps pathogènes (Ac) et leurs fonctions effectrices, tels que l'inhibiteur du complément ravulizumab et l'agoniste du récepteur Fc néonatal efgartigimod, ont récemment été approuvés pour le traitement de la myasthénie grave (MG) positive aux anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (AChR), mais les études comparatives manquent.

### Méthodes

Dans une étude prospective exploratoire en conditions réelles, nous avons évalué l'efficacité clinique, la sécurité et les effets biologiques de l'initiation du traitement par ravulizumab et efgartigimod. Les scores d'activité quotidienne de la myasthénie grave et de myasthénie grave quantitative ont été utilisés comme critères cliniques. Les fonctions effectrices des anticorps ont été déterminées par des tests d'activation du complément dépendants de l'AChR-Ab et de phagocytose et par un profil d'activation systémique du complément.

### Résultats

Nous avons observé une efficacité à court terme modérée similaire du ravulizumab et de l'efgartigimod dans l'obtention d'une amélioration clinique. Le ravulizumab a réduit l'activation terminale systémique du complément, mais aucun des deux traitements n'a montré d'effets significatifs sur les voies du complément proximales à C5 ou sur les capacités fonctionnelles des AChR-Abs. Les deux modalités de traitement ont été bien tolérées et aucun événement indésirable grave n'a été signalé.

### Discussion

Les bénéfices cliniques obtenus avec le ravulizumab et l'efgartigimod peuvent être remarquablement hétérogènes dans la pratique clinique quotidienne. Aucun des deux traitements n'a modifié de manière significative les fonctions effectrices des AChR-Abs pathogènes, ce qui étaye le concept selon lequel un contrôle durable de la maladie dans la MG nécessite une administration continue des deux agents à action rapide.

### Classification des preuves

Cette étude fournit des preuves de classe III selon lesquelles chez les patients AChR-Ab-positifs atteints de MG généralisée, le ravulizumab et l'efgartigimod apportent une amélioration modeste comparable des échelles fonctionnelles de MG.

\* Ces auteurs ont contribué à parts égales à ce travail en tant que premiers auteurs.

† Ces auteurs ont contribué à parts égales à ce travail en tant qu'auteurs principaux.

Du Département de neurologie avec neurologie expérimentale (FS, SL, MS, MH, PD, LMG, SH, AM), Charité—Universitätsmedizin Berlin, membre corporatif de la Freie Universität Berlin et de la Humboldt Universität zu Berlin ; Centre de recherche clinique en neurosciences (FS, SL, MS, MH, PD, LMG, SH, AM), Charité—Universitätsmedizin Berlin, membre corporatif de la Freie Universität Berlin et de la Humboldt Universität zu Berlin ; Département de neurologie de l'Institut de neurologie translationnelle (CDFS, MB, CWK, LK, HW, JDL), hôpital universitaire de Münster ; Institut de biométrie et d'épidémiologie clinique (AA), Charité—Universitätsmedizin Berlin, membre corporatif de la Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin ; Centre de recherche sur l'AVC de Berlin (AA, MS, AM), Charité—Universitätsmedizin Berlin, membre corporatif de la Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Allemagne ; Département d'immunologie (KL), Institut Hellénique Pasteur ; et 2e département de neurologie (JT), École de médecine, hôpital universitaire « Attikon », Université nationale et capodistrienne d'Athènes, Grèce.

Rendez-vous sur [Neurology.org](https://www.neurology.org)/NN pour des informations complètes. Les informations sur le financement sont fournies à la fin de l'article.

Les frais de traitement des articles ont été financés par les auteurs.

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), où il est permis de télécharger et de partager l'œuvre à condition qu'elle soit correctement citée. L'œuvre ne peut être modifiée d'aucune façon ni utilisée commercialement sans l'autorisation de la revue.

Copyright © 2024 L'auteur(s). Publié par Wolters Kluwer Health, Inc. au nom de l'American Academy of Neurology.

e200331(1)

## PLUS EN LIGNE

### Classe de preuve

Critères de notation  
études thérapeutiques et  
diagnostiques

[NPub.org/coe](https://www.npub.org/coe)

## Glossaire

Abdos = anticorps; AChR = récepteur de l'acétylcholine; gMG = MG généralisée; IgG = immunoglobuline G; IQR = écart interquartile; MG-ADL = Myasthénie grave – Activités de la vie quotidienne ; MG = myasthénie grave; MGFA = Classification de la Myasthenia Gravis Foundation of America ; QMG = MG quantitative.

## Introduction

La myasthénie grave (MG) est une maladie auto-immune caractérisée par une faiblesse musculaire localisée ou générale, causée par des anticorps (Abs) d'immunoglobuline G (IgG) se liant aux récepteurs de l'acétylcholine ou à des molécules fonctionnellement apparentées dans la membrane postsynaptique à la jonction neuromusculaire.<sup>1</sup> Les options de traitement récemment approuvées ciblant spécifiquement les mécanismes de la maladie médiée par les anticorps comprennent le ravulizumab, ciblant le composant terminal du complément C5,<sup>2,3</sup> et le modulateur du récepteur Fc néonatal (FcRn) efgartigimod, qui améliore la dégradation des IgG endogènes, y compris les anticorps spécifiques de l'AChR.<sup>4</sup> Les deux thérapies ont conduit à une amélioration significative et durable de l'échelle d'activités de la vie quotidienne spécifique à la MG (Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living [MG-ADL]), le critère d'évaluation principal des essais cliniques pivots de phase III contrôlés par placebo.<sup>3,4</sup>

Bien que le diagnostic chez les patients présentant des symptômes typiques et un test d'anticorps positif soit généralement sans ambiguïté, les patients présentent une hétérogénéité remarquable en termes de phénotype de la maladie, d'évolution clinique et de réponse à l'immunothérapie. Cette étude visait à estimer l'efficacité clinique du ravulizumab et de l'efgartigimod et à établir le profil de leurs effets biologiques sur les caractéristiques des auto-anticorps dans une cohorte réelle de patients atteints d'AChR-Ab+ MG généralisée (gMG).

## Méthodes

### Patients et conception de l'étude

Les patients atteints de MGg positive pour AChR-Ab ont été recrutés dans les départements de neurologie de la Charité-Universitätsmedizin de Berlin et de l'Universitätsklinikum de Münster. Ces deux centres sont certifiés « Integrated MG Centers of Excellence » allemands, accrédités par la Société allemande de MG. Le diagnostic de MG est basé sur des directives internationales.<sup>5,6</sup> Tous les patients n'avaient jamais reçu de traitement par ravulizumab ou par efgartigimod au début de l'étude. Les deux sites ont utilisé des protocoles identiques pour la collecte des données démographiques et cliniques et pour le traitement et le stockage des échantillons à -20 °C. Les scores cliniques liés à la MG ont été évalués de manière prospective au départ et au suivi à l'aide de l'échelle MG-ADL<sup>7</sup> et score MG quantitatif (QMG)<sup>8</sup> pour la gravité de la maladie. Les patients recevant du ravulizumab ont été suivis aux semaines 2 et 10, et les patients recevant de l'efgartigimod ont été suivis aux semaines 4 et 8 après le début du traitement pour évaluer les bénéfices immédiats du traitement par ces thérapies à action rapide.

### Approbations, inscriptions et consentements des patients du protocole standard

L'étude a été menée conformément à la Déclaration d'Helsinki et approuvée par les comités d'éthique de l'Université de Münster (numéros d'enregistrement 2010-262-fs, 2011-665-fs, 2013-350-fs, 2014-068-fs et 2016-053-fs) et de la Charité—Universitätsmedizin Berlin (EA1/281/10) ; un consentement éclairé écrit a été donné par tous les participants.

### Profil des facteurs du complément

Nous avons utilisé un ELISA multiplex précédemment décrit et établi basé sur la chimioluminescence selon les recommandations du fabricant Quidel, San Diego, cat. Numéro : A910.<sup>9,10</sup> Les données ont été obtenues avec Imager L de Quansys, en utilisant le logiciel Q-View 3.11 pour l'analyse.

### Dépôt du complément dépendant des anticorps spécifiques de l'AChR et dépendant des anticorps Phagocytose cellulaire

Les deux tests fonctionnels ont été réalisés comme indiqué précédemment<sup>11</sup> (veuillez consulter le matériel supplémentaire pour plus de détails) en utilisant la sous-unité  $\alpha$  du domaine extracellulaire de l'AChR humain recombinant purifié (rhAChR)<sub>DPE</sub>.<sup>12</sup>

**Détermination des taux d'IgG totaux** La détection quantitative de l'IgG totale a été mesurée par ELISA selon les recommandations du fabricant (Fisher Scientific—Invitrogen, Schwerte, Allemagne, numéro de catalogue : 88-50550).

### Statistiques

Les données continues sont présentées sous forme de médiane et d'écart interquartile (IQR) et les variables catégorielles sous forme de fréquences absolues et de pourcentages. Les différences concernant l'amélioration clinique rapportée par les patients mesurée avec MG-ADL et QMG sont présentées sous forme de médiane et de changement médian avec IQR et sous forme de moyenne avec IC à 95 %. Les estimations d'effet ajustées sont dérivées d'une régression linéaire ajustée en fonction du sexe et de l'âge. Les analyses des changements des caractéristiques des anticorps au fil du temps ont été réalisées avec le test du rang signé de Wilcoxon. En raison de la nature exploratoire de cette étude, les valeurs n'ont pas été corrigées pour tenir compte des tests multiples. La sécurité a été évaluée par l'incidence des événements indésirables de manière descriptive. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de R<sup>13</sup> et des Rpackages supplémentaires.<sup>14,15</sup> L'étude a suivi les lignes directrices sur le renforcement des rapports sur les études observationnelles en épidémiologie.

### Disponibilité des données

Les données qui étayent les conclusions de cette étude sont disponibles auprès de l'auteur correspondant, sur demande raisonnable.

## Résultats

Au total, 41 patients atteints de gMG AChR-Ab-positifs débutant par ravulizumab et 21 patients débutant par efgartigimod ont été inclus de manière prospective entre janvier 2023 et décembre 2023 (tableau 1). À l'entrée dans l'étude, tous les patients étaient naïfs de traitement par ravulizumab ou efgartigimod. La gravité clinique évaluée par les scores MG-ADL et QMG et le statut de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) au départ étaient comparables entre les deux groupes. La plupart présentaient une gravité modérée de la maladie (MGFA II 29 % [n = 18], MGFA III 63 % [n = 39], MGFA IV 8 % [n = 5]) et la plupart des patients recevaient des stéroïdes et/ou un traitement immunosuppresseur standard au départ. La plupart des patients (63 % [n = 38]) répondaient aux critères de réfractarité au traitement selon l'essai contrôlé randomisé de l'écuzumab dans la myasthénie grave généralisée réfractaire et positive aux AChR (REGAIN)<sup>16</sup>. Score MG-ADL au départ  $\geq 6$  et des antécédents de 2 ou plusieurs thérapies immunosuppressives ou un score MG-ADL au départ  $\geq 6$  et au moins un traitement immunosuppresseur par IgIV ou échange plasmatique administré au moins 4 fois par an, pendant 12 mois sans contrôle des symptômes.

Français L'initiation du traitement a été associée à une amélioration modérée, bien que non cliniquement significative pour tous les patients, des scores MG-ADL évalués lors des visites de suivi (semaine 10 pour le ravulizumab, différence moyenne  $-1,35$  [IC à 95 %  $-2,15$  à  $-0,55$ ]; semaines 4 et 8 pour l'efgartigimod, différence moyenne  $-1,10$  [IC à 95 %  $-2,48$  à  $0,28$ ] et  $-1,65$  [IC à 95 %  $-3,28$  à  $-0,02$ ], respectivement; Figure 1A). Français Les scores QMG obtenus lors des visites de suivi ont légèrement diminué par rapport aux niveaux initiaux pour le ravulizumab, mais pas pour l'efgartigimod (ravulizumab : différence moyenne  $-1,06$  [IC à 95 %  $-2,86$  à  $0,75$ ]; efgartigimod : différence moyenne  $0,45$  [IC à 95 %  $-1,39$  à  $2,29$ ] à la semaine 4 et  $0,05$  [IC à 95 %  $-2,28$  à  $2,38$ ] à la semaine 8) (Figure 1B). L'ajustement des estimations d'effet en fonction de l'âge et du sexe n'a fourni aucune preuve d'une efficacité supérieure de l'un des 2 traitements (eTableau 1). Une amélioration cliniquement significative, définie comme une réduction d'au moins 2 points sur l'échelle MG-ADL ou d'au moins 3 points sur l'échelle QMG, a été observée chez 44 % (MG-ADL) et 29 % (QMG) des patients traités par ravulizumab contre 35 % (MG-ADL) et 20 % (QMG) des patients traités par efgartigimod (Figure 1, C et D). Statut de manifestation minimale tel que défini par MG-ADL  $\leq 2$  a été atteint chez 14 % des patients sous ravulizumab et 15 % des patients sous efgartigimod. Les deux modalités de traitement ont été bien tolérées et aucun événement indésirable grave n'a été signalé.

Nous avons ensuite évalué l'efficacité biologique des deux modalités de traitement pour restreindre les fonctions pathogènes des anticorps, telles que l'activation du complément. Des échantillons de suivi étaient disponibles pour 24 patients traités par ravulizumab et 15 patients traités par efgartigimod. La quantification des facteurs sériques du complément C3a, C5a et sC5b9, indiquant une activation générale du système du complément, que ce soit par les voies classique et lectine (C4a) ou par la voie alternative (facteurs Ba et Bb), a révélé une diminution significative de C5a (changement médian :  $-4,4$ ,  $p = 0,0002$ ) (Figure 2A) et sC5b9 (changement médian :  $-189$ ,  $p = 0,009$ ) lors de l'initiation du traitement par ravulizumab mais pas chez

patients recevant de l'efgartigimod (C5a :  $-0,7$ ,  $p = 0,762$ ; sC5b9 :  $+162$ ,  $p = 0,762$ ; eFigure 1). Chez les patients traités par efgartigimod, les concentrations sériques totales d'IgG ont été significativement réduites d'une médiane de 41 % (moyenne de 22 %) à la semaine 8 par rapport aux niveaux initiaux (Figure 2B). L'ampleur de la réduction des IgG à la semaine 8 correspond à ce qui a été observé précédemment dans l'essai clinique contrôlé randomisé de phase 3 sur l'efgartigimod dans la MG.<sup>4</sup> Les taux d'IgG chez les patients traités par ravulizumab n'ont diminué que dans une mesure mineure, d'une médiane de 7 % (Figure 2B). L'initiation du traitement par ravulizumab ou efgartigimod n'a pas été associée à des changements statistiquement significatifs dans les capacités fonctionnelles des Ac spécifiques de l'AChR isolés à induire un dépôt de complément dépendant de l'ACh (ADCD) (Figure 2C) et une phagocytose dépendante de l'ACh et médiée par le récepteur Fc cellulaire (ADCP) (Figure 2D). Ainsi, cette étude fournit une preuve de classe III selon laquelle chez les patients AChR-Ab-positifs avec gMG, le ravulizumab et l'efgartigimod apportent une amélioration modeste comparable des échelles fonctionnelles de la MG.

## Discussion

Notre étude indique une efficacité à court terme modérée similaire du ravulizumab et de l'efgartigimod pour obtenir une amélioration clinique dans une cohorte réelle de patients atteints de MG AChR-Ab-positifs. Le traitement par ravulizumab a considérablement réduit les taux circulants des composants terminaux du complément activés, c'est-à-dire C5a et sC5b9, sans effets statistiquement significatifs sur l'activation du complément à proximité de C5 et la capacité fonctionnelle des AChR-Abs à activer le complément. L'efgartigimod a réduit de manière significative les concentrations sériques totales d'IgG, conformément aux observations précédentes,<sup>4</sup> mais n'a pas eu d'effet significatif sur les niveaux de protéines du complément circulant et n'a pas été associé à des changements pertinents dans les fonctions effectrices de l'AChR-Ab.

Une amélioration cliniquement significative, définie par une diminution d'au moins 2 sur l'échelle MG-ADL, a été obtenue chez plus de 60 % des patients dans les études pivots de phase 3 après 26 réponses en 8 semaines qui ont conduit à l'approbation du ravulizumab<sup>17</sup> et efgartigimod.<sup>4</sup> Les taux de réponse basés sur la MG-ADL dans nos cohortes en situation réelle étaient considérablement plus faibles, et l'efficacité clinique évaluée par l'échelle QMG rapportée par le médecin n'a pas atteint de signification statistique dans aucun des deux groupes de traitement après 4, 8 et 10 semaines. Par rapport aux essais cliniques contrôlés randomisés susmentionnés, les tailles de cohorte dans notre étude exploratoire étaient plus petites, en particulier dans la cohorte traitée par l'efgartigimod, et les points de suivi étaient différents. De plus, la plupart des patients inclus dans notre étude souffraient de MG difficile à traiter, répondant aux critères REGAIN pour être réfractaires à l'immunothérapie.<sup>16</sup> Dans l'étude REGAIN et son extension ouverte, bien que la plupart des patients atteints de MG réfractaire aient montré une réponse dans les 12 premières semaines de traitement, certains ont mis plus de temps à répondre et le taux de réponse a progressivement augmenté de la semaine 12 à la semaine 26.<sup>18</sup> Ainsi, l'enrichissement des patients atteints de MG difficile à traiter et une période d'observation relativement courte dans notre étude pourraient avoir contribué à la

Tableau 1Caractéristiques démographiques et cliniques de base

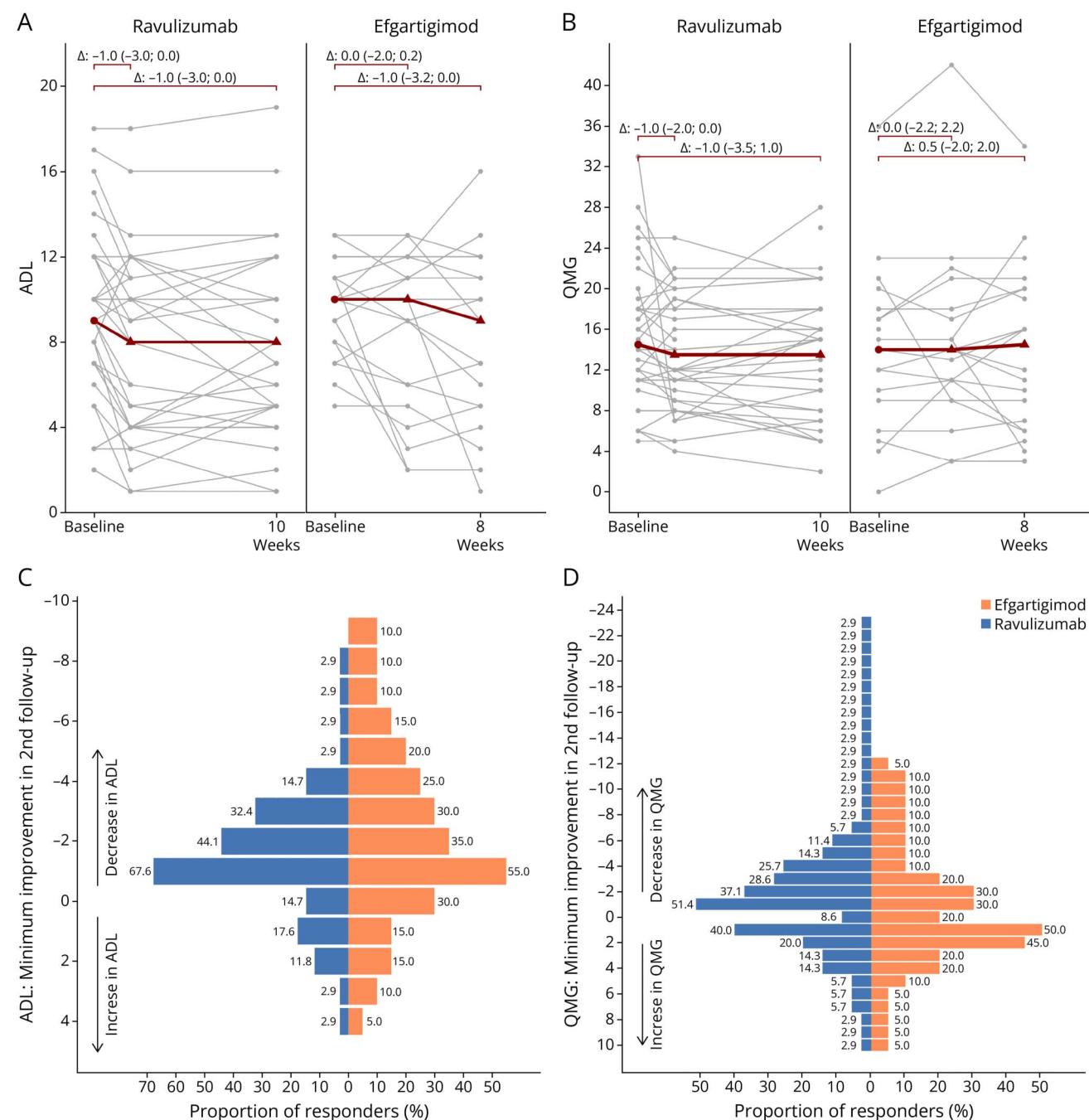
|                                                     | Efgartigimode (n = 21) | Ravulizumab (n = 41) | Total (N = 62)      |
|-----------------------------------------------------|------------------------|----------------------|---------------------|
| Âge (y), médiane (IQR)                              | 61,00 (43,00–73,00)    | 69,00 (47,00–77,00)  | 64,00 (44,00–75,50) |
| Myasthénie grave à début précoce, n (%)             | 7 (33.3)               | 16 (39,0)            | 23 (37.1)           |
| Sexe, n (%)                                         |                        |                      |                     |
| Femelle                                             | 12 (57.1)              | 27 (65,9)            | 39 (62,9)           |
| Mâle                                                | 9 (42,9)               | 14 (34.1)            | 23 (37.1)           |
| Poids (kg), médiane (IQR)                           | 77,00 (65,00–87,00)    | 77,00 (60,00–88,00)  | 77,00 (62,00–87,75) |
| Durée de la maladie (y), médiane (IQR)              | 4,00 (2,00–6,00)       | 7,00 (3,00–10,00)    | 5,00 (2,00–9,75)    |
| Classe MGFA au dépistage, n (%)                     |                        |                      |                     |
| II                                                  | 8 (38.1)               | 10 (24.4)            | 18 (29,0)           |
| III                                                 | 12 (57.1)              | 27 (65,9)            | 39 (62,9)           |
| IV                                                  | 1 (4.8)                | 4 (9,8)              | 5 (8.1)             |
| Thymectomie antérieure, n (%)                       | 13 (61,9)              | 25 (61,0)            | 38 (61,3)           |
| Thymome, n (%)                                      | 2 (11.8)               | 7 (19.4)             | 9 (17.0)            |
| n manquant                                          | 4                      | 5                    | 9                   |
| Antécédents de crise myasthénique, n (%)            | 12 (57.1)              | 24 (58,5)            | 36 (58.1)           |
| Score MG-ADL total, médiane (IQR)                   | 10h00 (8h00–11h00)     | 9h00 (7h00–12h00)    | 10h00 (7h00–12h00)  |
| n manquant                                          | 0                      | 2                    | 2                   |
| Score QMG total, médiane (IQR)                      | 14h00 (10h00–17h00)    | 14h50 (11h00–19h25)  | 14h00 (11h00–18h00) |
| n manquant                                          | 0                      | 1                    | 1                   |
| Score MG-QOL15r total, médiane (IQR)                | 37,00 (31,00–40,00)    | 22,50 (19,00–26,50)  | 25,00 (19,50–36,50) |
| n manquant                                          | 8                      | 11                   | 19                  |
| Au moins un IST précédent, n (%)                    | 21 (100)               | 41 (100)             | 62 (100)            |
| Traitement de la myasthénie grave au départ, n (%)  |                        |                      |                     |
| N'importe quel stéroïde                             | 12 (63,2)              | 26 (63,4)            | 38 (63,3)           |
| n manquant                                          | 2                      | 0                    | 2                   |
| Tout traitement immunosuppresseur                   | 18 (85,7)              | 27 (65,9)            | 45 (72,6)           |
| Rituximab                                           | 0 (0,0)                | 5 (12.2)             | 5 (8.1)             |
| Stéroïdes et tout traitement immunosuppresseur      | 10 (52,6)              | 20 (48,8)            | 30 (50,0)           |
| Pas de stéroïdes ni de traitement immunosuppresseur | 1 (4.8)                | 8 (19,5)             | 9 (14,5)            |
| MG réfractaire au départ, n (%)                     | 15 (71,4)              | 23 (59,0)            | 38 (63,3)           |
| n manquant                                          | 0                      | 2                    |                     |

Abréviations : AChR = récepteur de l'acétylcholine ; IQR = intervalle interquartile ; IST = traitement immunosuppresseur ; MG-ADL = score d'activité quotidienne spécifique de la MG ; MGFA = classification de la Myasthenia Gravis Foundation of America ; MG-QoL15 = score de qualité de vie spécifique de la MG ; QMG = score quantitatif de la MG.

Les données rapportées sont la médiane (IQR) pour les variables continues et n (%) pour les variables catégorielles. La durée de la maladie correspond au temps écoulé entre le diagnostic et la consultation de référence. Les données sur les résultats du thymome se réfèrent au nombre de patients dans le groupe concerné, indépendamment du fait qu'une thymectomie ait été réalisée. Nous ne pouvons pas exclure la possibilité qu'un thymome soit présent chez les patients non thymectomisés, mais il n'y avait aucune preuve de thymome sur le scanner du thorax.

Le statut réfractaire à l'immunothérapie a été défini selon l'essai contrôlé randomisé de phase 3 de l'écilizumab dans la MG généralisée réfractaire, positive aux AChR-Ab (REGAIN) : diagnostic d'une MG généralisée positive aux AChR-Ab avec un score MG-ADL à l'inclusion de > 5 et des antécédents de 1 2 ou plusieurs traitements immunosuppresseurs, ou d'au moins un traitement immunosuppresseur par IgIV ou échange plasmatique administré au moins 4 fois par an, pendant 12 mois sans contrôle des symptômes.

Figure 1 Réponse clinique au ravulizumab et à l'efgartigimod chez les patients atteints de gMG positive aux anticorps anti-AChR



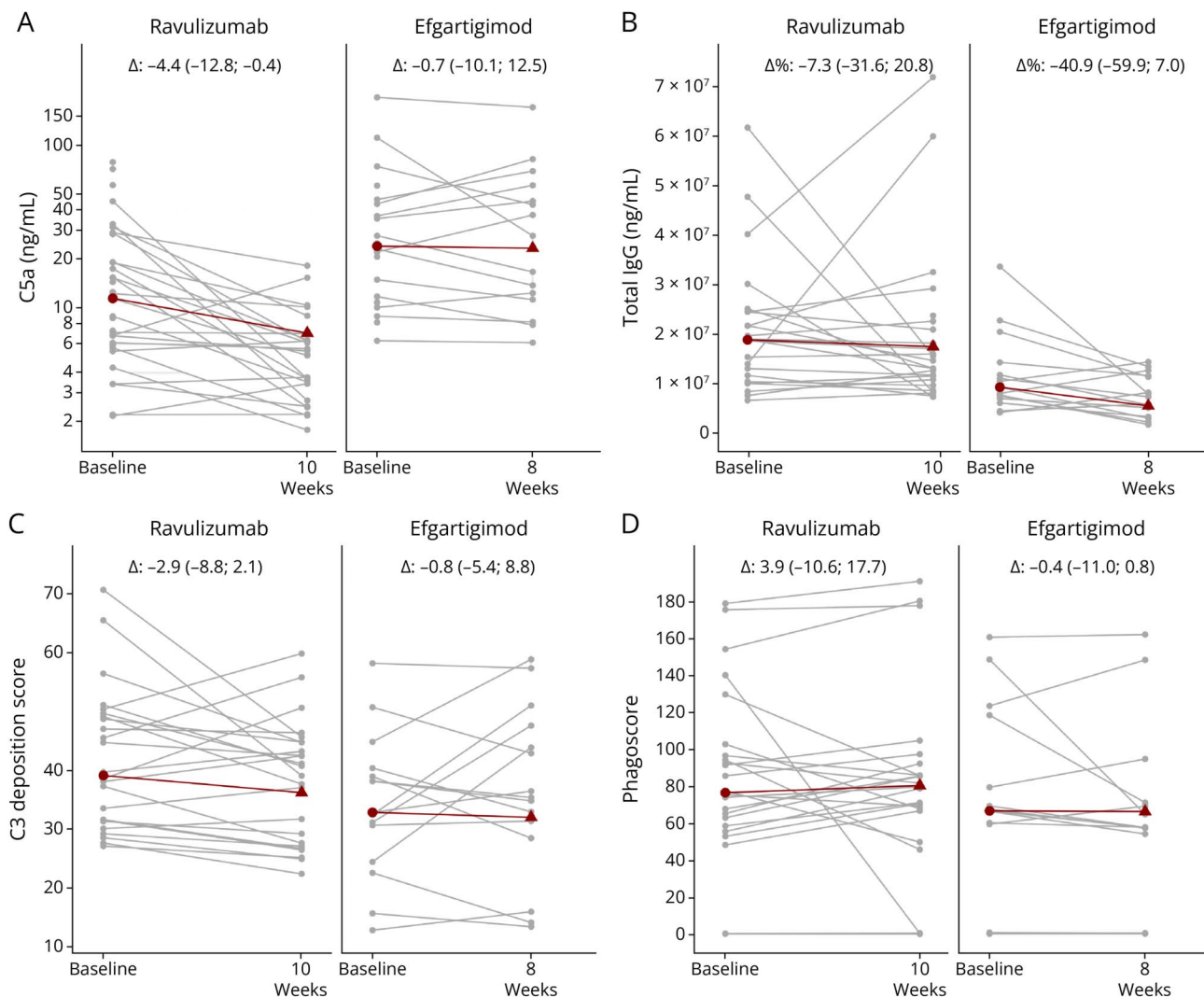
(A) Score des activités de la vie quotidienne dans la myasthénie grave (MG-ADL) chez les patients traités par ravulizumab (référence, semaine 2, semaine 10) ou efgartigimod (référence, semaine 4, semaine 8). Les patients individuels sont indiqués en gris. La médiane à l'inclusion, les différences médianes pour le suivi ainsi que l'écart interquartile sont indiqués en rouge ; (B) Score de myasthénie grave quantitative (QMG) chez les patients individuels traités par ravulizumab (inclusion, semaine 2, semaine 10) ou efgartigimod (inclusion, semaine 4, semaine 8). (C) Diagramme à barres pour la distribution de l'amélioration minimale du score MG-ADL entre l'inclusion et le deuxième suivi (semaine 8 ou semaine 10), séparément pour les patients traités par ravulizumab et ceux traités par efgartigimod. (D) Diagramme à barres pour la distribution de l'amélioration minimale du score QMG entre l'inclusion et le deuxième suivi (semaine 8 ou semaine 10), séparément pour les patients traités par ravulizumab et ceux traités par efgartigimod. AChR-Ab = récepteurs de l'acétylcholine-Ab ; gMG = MG généralisée.

Le fait que le mécanisme d'action pharmacologique ne se soit pas suffisamment traduit en efficacité clinique ne nous permet pas d'exclure la possibilité que davantage de patients inclus dans notre étude aient montré des premières réponses après un traitement à plus long terme. Bien que ces facteurs puissent limiter la signification globale de nos résultats, les données obtenues étayaient l'idée

que la réponse à l'une des deux thérapies peut être remarquablement hétérogène dans la pratique clinique quotidienne, soulignant la nécessité de biomarqueurs prédisant la réponse au traitement.

L'activation du complément par les anticorps spécifiques de l'AChR est considérée comme un mécanisme pathologique important dans la MG et les cellules circulantes.

**Figure 2** Profilage des niveaux de protéines du complément activé et d'IgG ainsi que des fonctions effectrices des anticorps spécifiques de l'AChR sur Initiation du traitement par Ravulizumab et Efgartigimod



(A) Le complément sérique C5a et (B) les taux totaux de protéines IgG ont été quantifiés au début de l'étude, 10 semaines après le traitement par ravulizumab et 8 semaines après le début du traitement par efgartigimod. Seuls les patients traités par ravulizumab ont présenté une diminution significative des facteurs terminaux du complément C5a ( $p=0,00024$ ). Seuls les patients traités par l'efgartigimod ont présenté une diminution significative des taux totaux d'IgG ( $p=0,03$ ). La différence relative moyenne des taux totaux d'IgG chez les patients traités par efgartigimod est de -22,0 et chez les patients traités par ravulizumab de 8,2. (C) Dépôt de complément dépendant des anticorps et (D) phagocytose induite par des IgG spécifiques isolées de l'AChR quantifiées au départ, à 10 semaines après le traitement par ravulizumab et à 8 semaines après le début du traitement par efgartigimod. Les patients individuels sont indiqués en gris. La médiane au départ et les différences médianes pour le suivi ainsi que l'écart interquartile sont indiquées en rouge. AChR = récepteur de l'acétylcholine ; IgG = immunoglobuline G.

les niveaux de protéines du complément activées sont considérablement augmentés chez les patients atteints de MG AChR-Ab.<sup>9</sup> La diminution marquée des taux de C5a et de sC5bC9 lors de l'initiation du ravulizumab est conforme à l'inhibition complète immédiate du C5 libre sérique observée dans l'étude pivot CHAMPION MG qui a conduit à l'approbation du ravulizumab pour le traitement de la MG AChR-Ab-positive.<sup>19</sup>

Aucun traitement n'a modifié de manière significative les fonctions effectrices des AChR-Abs pathogènes ni n'a montré d'effets pertinents sur l'activation du complément à proximité de C5, ce qui étaye le concept selon lequel les deux thérapies nécessitent une administration continue

et que la pause ou l'arrêt du traitement sont probablement associés à un risque élevé d'aggravation de la maladie. Il faut étudier plus avant si l'inhibition de la voie classique ou alternative à proximité de C5 peut apporter un bénéfice supplémentaire à ce qui peut être obtenu avec les produits biologiques actuellement approuvés.

Les limites de notre étude incluent la taille relativement petite de l'échantillon et la courte période d'observation. Bien que les bénéfices cliniques durables et la découverte de biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement nécessitent des recherches plus approfondies dans des cohortes plus importantes du monde réel, nos observations suggèrent que les deux agents à action rapide pourraient nécessiter une combinaison avec

intervenir de manière plus profonde et plus durable par des immunothérapies pour affecter qualitativement les fonctions effectrices de l'AChR-Ab et pour améliorer les résultats à long terme pour les patients atteints de MG positive à l'AChR-Ab.

## Reconnaissance

Français Les auteurs remercient Kerstin Stein pour son assistance technique experte. De plus, les auteurs remercient nos collègues du Centre de recherche clinique en neurosciences Claudia Heibutzki, Dike Remstedt, Jens Bestrich, Gabriele Nieweiler, Daniela Kodalla et Sophia Schiemann pour la gestion des patients du service MG et Nora Seelig pour la gestion des échantillons de sérum. Les auteurs remercient la Fondation allemande pour la recherche pour le soutien des numéros de subvention LU 900/3-1, LU 900/4-1 et SFB-TR128/Teilprojekt A11 —Collaborative Research Centre TR-128 'Initiating/Effector vs Regulatory Mechanisms in Multiple Sclerosis—Progress towards Tackling the Disease' à JD Lunemann.; Numéro de subvention ME 1562/6-1 dans le groupe de recherche clinique 5023 « BECAUSE-Y Berlin Center for Diagnosis, Understanding and Treatment of Antibody(Y)-mediated Neurological Diseases » à A. Meisel; soutien financier de la Fondation Einstein Berlin (EVF-BUA-2022-694) à A. Aigner ; l'Innovative Medizinische Forschung (IMF) et der Medizinischen Universität Münster (numéro de subvention SO 112305, à CS).

## Financement des études

DFG - LU 900/3-1, LU 900/4-1 et SFB-TR128/Teilprojekt A11 Grant Number ME 1562/6-1 dans le groupe de recherche clinique 5023 « PARCE QUE-Y Centre de Berlin pour le diagnostic, la compréhension et le traitement des anticorps Maladies neurologiques médiées par (Y) » Innovative Medizinische Forschung (IMF) et der Medizinischen Universität Münster (numéro de subvention SO 112305, au CS). Fondation Einstein Berlin (EVF-BUA-2022-694).

## Divulgestion

Français F. Stascheit a perçu des frais de déplacement/d'hébergement/de réunion de la part d'Alexion Pharmaceuticals et d'argnx et a perçu des honoraires pour ses interventions et pour sa participation à des conseils consultatifs de la part d'Alexion Pharmaceuticals, d'argnx et d'UCB Pharma ; A. Aigner et M. Behrens ne signalent aucun conflit d'intérêts ; CW Keller a perçu des frais de déplacement, d'hébergement et de réunion de la part d'Alexion et d'UCB ; L. Klotz a perçu des honoraires pour ses interventions et des frais de déplacement/de réunion de la part d'Argenx, Bayer, Biogen, Bristol-Myers Squibb, Genzyme, Grifols, Merck Serono, Novartis, Roche, Santhera et Teva. Elle a participé à des conseils consultatifs pour Alexion, Biogen, Bristol-Myers Squibb, Genzyme, Horizon, Janssen, Merck Serono, Novartis, Roche, Sandoz et Viatriis ; S. Lehnerer a reçu des honoraires de conférencier d'Alexion, d'argenx, d'Hormosan et d'UCB, des honoraires pour sa participation à des conseils consultatifs d'Alexion, d'argenx, de Biogen, d'UCB et de Roche, des frais de déplacement/hébergement/réunion d'Alexion Pharmaceuticals et d'argnx et des financements de recherche d'Hormosan, d'Alexion, d'UCB et d'argnx ; M. Stein a reçu des honoraires de conférencier et des honoraires pour sa participation à des conseils consultatifs d'Argenx et

Alexion Pharmaceuticals ; M. Herdick a reçu des honoraires de conférencier d'argenx ; P. Doksan et L. Gerischer ne signalent aucun conflit d'intérêts ; S. Hoffmann a reçu des honoraires de conférencier d'Alexion, d'argenx, d'UCB, de Grifols et de Roche, des honoraires pour sa participation à des comités consultatifs d'Alexion, d'argenx et de Roche et des financements de recherche d'argenx et de Janssen. S. Hoffmann est membre du comité consultatif médical de la Société allemande de myasthénie, DMG. K. Lazaridis ne signale aucun conflit d'intérêts ; J. Tzartos signale des honoraires de conférencier d'Astra Zeneca et de Medison Pharma ; H. Wiendl a reçu des honoraires de conférencier d'Alexion, Biogen, Bristol Myers Squibb, Genzyme, Merck, Neurodiem, Novartis, Ology, Roche, TEVA et WebMD Global. Français Il a reçu des honoraires pour ses services de conseil de la part d'Abbvie, Actelion, Argenx, BD, Bristol Myers Squibb, EMD Serono, Fondazione Cariplo, Gossamer Bio, Idorsia, Immunic, Immunovant, INmune Bio\_Syneos Health, Janssen, Merck, NexGen, Novartis, Roche, Sanofi, Swiss MS Society, UCB et Worldwide Clinical Trials. Ses recherches sont soutenues par la Société allemande de myasthénie grave ; A. Meisel a reçu des honoraires de conférencier ou de consultant ou un soutien financier à la recherche (versé à son institution) de la part d'Alexion Pharmaceuticals, argenx, Axunio, Destin, Grifols, Hormosan Pharma, Janssen, Merck, Octapharma, UCB et Xcenda. Il est président du conseil consultatif médical de la Société allemande de myasthénie grave ; JD Lünemann a reçu des honoraires de conférencier, des aides à la recherche, des aides aux déplacements et/ou a siégé au sein des conseils consultatifs d'Abbvie, Alexion, Argenx, Biogen, Merck, Moderna, Novartis, Roche, Sanofi et Takeda, et est membre du conseil consultatif médical de la Société allemande de myasthénie grave. Rendez-vous sur [Neurology.org/NN](https://www.neurology.org) pour des informations complètes.

## Historique des publications

Reçu parNeurologie : Neuroimmunologie et neuroinflammation 5 février 2024. Accepté dans sa forme finale le 3 septembre 2024. Soumis et évalué par des pairs externes. Le rédacteur en chef était le rédacteur en chef adjoint Marinos C. Dalakas, MD, FAAN.

## AppendiceAuteurs

| Nom                                    | Emplacement                                                                                                                                                                                                                                      | Contribution                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Frauke Dr Stascheit                    | Département de neurologie avec neurologie expérimentale, neurosciences cliniques<br>Centre de recherche, Charité—Universitätsmedizin Berlin, membre corporatif de la Freie Universität Berlin et de la Humboldt Universität zu Berlin, Allemagne | Rédaction/révision du contenu du manuscrit, y compris la rédaction médicale du contenu ; rôle majeur dans l'acquisition des données ; concept ou conception de l'étude ; analyse ou interprétation des données |
| Carla Daiane Ferreira de Sousa, Ph. D. | Département de neurologie de l'Institut de neurologie translationnelle de l'Université Hôpital de Münster, Allemagne                                                                                                                             | Rédaction/révision du contenu du manuscrit, y compris la rédaction médicale du contenu ; rôle majeur dans l'acquisition des données ; concept ou conception de l'étude ; analyse ou interprétation des données |

Suite

| Appendice (suite)                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nom                                                | Emplacement                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Contribution                                                                                                                         |
| Annette Aigner, Ph. D.                             | Institut de biométrie et d'épidémiologie clinique, Centre de recherche sur les accidents vasculaires cérébraux de Berlin, Charité—Universitätsmedizin Berlin, membre corporatif de la Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Allemagne                                                    | Analyse ou interprétation des données                                                                                                |
| Malina Behrens, M. Sc.                             | Département de neurologie de l'Institut de neurologie translationnelle de l'Université Hôpital de Münster, Allemagne                                                                                                                                                                                         | Rédaction/révision du manuscrit pour le contenu, y compris médical écrire pour le contenu; rôle majeur dans l'acquisition de données |
| Christian W. Keller, docteur en médecine, Doctorat | Département de neurologie de l'Institut de neurologie translationnelle de l'Université Hôpital de Münster, Allemagne                                                                                                                                                                                         | Rédaction/révision du manuscrit pour le contenu, y compris médical écrire pour le contenu; rôle majeur dans l'acquisition de données |
| Luisa Klotz, MARYLAND                              | Département de neurologie de l'Institut de neurologie translationnelle de l'Université Hôpital de Münster, Allemagne                                                                                                                                                                                         | Rédaction/révision du manuscrit pour le contenu, y compris médical écrire pour le contenu; rôle majeur dans l'acquisition de données |
| Sophie Dr Lehnerer                                 | Département de neurologie avec neurologie expérimentale, neurosciences cliniques Centre de recherche, Charité—Universitätsmedizin Berlin, membre corporatif de la Freie Universität Berlin et de la Humboldt Universität zu Berlin, Allemagne                                                                | Rédaction/révision du contenu du manuscrit, y compris la rédaction médicale du contenu ; rôle majeur dans l'acquisition des données  |
| Maike Stein, MARYLAND                              | Département de neurologie avec neurologie expérimentale, neurosciences cliniques Centre de recherche, Centre de recherche sur les accidents vasculaires cérébraux de Berlin, Charité—Universitätsmedizin Berlin, membre corporatif de la Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Allemagne | Rédaction/révision du contenu du manuscrit, y compris la rédaction médicale du contenu ; rôle majeur dans l'acquisition des données  |
| Méret Dr Herdick                                   | Département de neurologie avec neurologie expérimentale, neurosciences cliniques Centre de recherche, Charité—Universitätsmedizin Berlin, membre corporatif de la Freie Universität Berlin et de la Humboldt Universität zu Berlin, Allemagne                                                                | Rédaction/révision du contenu du manuscrit, y compris la rédaction médicale du contenu ; rôle majeur dans l'acquisition des données  |
| Paul Dr Doksan                                     | Département de neurologie avec neurologie expérimentale, neurosciences cliniques Centre de recherche, Charité—Universitätsmedizin Berlin, membre corporatif de la Freie Universität Berlin et de la Humboldt Universität zu Berlin, Allemagne                                                                | Rédaction/révision du contenu du manuscrit, y compris la rédaction médicale du contenu ; rôle majeur dans l'acquisition des données  |
| Suite                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                      |

| Appendice (suite)                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nom                              | Emplacement                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Contribution                                                                                                                                                                                                   |
| Léa M. Gerischer, MARYLAND       | Département de neurologie avec neurologie expérimentale, neurosciences cliniques Centre de recherche, Charité—Universitätsmedizin Berlin, membre corporatif de la Freie Universität Berlin et de la Humboldt Universität zu Berlin, Allemagne                                                                | Rédaction/révision du contenu du manuscrit, y compris la rédaction médicale du contenu ; rôle majeur dans l'acquisition des données                                                                            |
| Sarah Hoffmann, MARYLAND         | Département de neurologie avec neurologie expérimentale, neurosciences cliniques Centre de recherche, Charité—Universitätsmedizin Berlin, membre corporatif de la Freie Universität Berlin et de la Humboldt Universität zu Berlin, Allemagne                                                                | Rôle majeur dans l'acquisition des données ; analyse ou interprétation des données                                                                                                                             |
| Constantinos Lazaridis, Doctorat | Département d'immunologie, Institut Pasteur hellénique, Athènes, Grèce                                                                                                                                                                                                                                       | Rôle majeur dans l'acquisition des données                                                                                                                                                                     |
| Jean Tzartos, MARYLAND           | 2e Département de neurologie, École de médecine, Hôpital universitaire « Attikon », Université nationale et capodistrienne d'Athènes, Grèce                                                                                                                                                                  | Rôle majeur dans l'acquisition des données                                                                                                                                                                     |
| Heinz Wiendl, MARYLAND           | Département de neurologie de l'Institut de neurologie translationnelle de l'Université Hôpital de Münster, Allemagne                                                                                                                                                                                         | Rédaction/révision du contenu du manuscrit, y compris la rédaction médicale du contenu ; rôle majeur dans l'acquisition des données                                                                            |
| Andréas Dr Meisel                | Département de neurologie avec neurologie expérimentale, neurosciences cliniques Centre de recherche, Centre de recherche sur les accidents vasculaires cérébraux de Berlin, Charité—Universitätsmedizin Berlin, membre corporatif de la Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Allemagne | Rédaction/révision du contenu du manuscrit, y compris la rédaction médicale du contenu ; rôle majeur dans l'acquisition des données ; concept ou conception de l'étude ; analyse ou interprétation des données |
| Jan D. Lunemann, MARYLAND        | Département de neurologie de l'Institut de neurologie translationnelle de l'Université Hôpital de Münster, Allemagne                                                                                                                                                                                         | Rédaction/révision du contenu du manuscrit, y compris la rédaction médicale du contenu ; rôle majeur dans l'acquisition des données ; concept ou conception de l'étude ; analyse ou interprétation des données |

Références

1. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren J. Myasthénie grave. Amorce de Nat Rev Dis.2019;5(1):30. est ce que je:10.1038/s41572-019-0079-y

2. Dalakas MC. Immunothérapie dans la myasthénie grave à l'ère des produits biologiques.Rév. Nat Neurol.2019;15(2):113-124. est ce que je:10.1038/s41582-018-0110-z

3. Vu T, Meisel A, Mantegazza R et al. Résumé de la recherche : le ravulizumab, inhibiteur terminal du complément, dans la myasthénie grave généralisée.Neurol Thé.2023;12(5) : 1435-1438. est ce que je:10.1007/s40120-023-00514-4

4. Howard JF Jr., Bril V, Vu T, et al. Sécurité, efficacité et tolérance de l'efgartigimod chez les patients atteints de myasthénie grave généralisée (ADAPT) : essai de phase 3 multicentrique, randomisé, contrôlé par placebo.Lancet Neurol.2021;20(7):526-536. est ce que je:10.1016/S1474-4422(21)00159-9

5. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. Consensus international pour la prise en charge de la myasthénie grave : mise à jour 2020.Neurologie.2021;96(3):114-122. est ce que je: 10.1212/WNL.00000000000011124

6. Wiendl H, Abicht A, Chan A, et al. Lignes directrices pour la prise en charge des syndromes myasthéniques. *Troubles neurologiques avancés*.2023;16:17562864231213240. doi:10.1177/17562864231213240
7. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Profil des activités de la vie quotidienne liées à la myasthénie grave. *Neurologie*.1999;52(7):1487-1489. est ce que je:10.1212/wnl.52.7.1487
8. Bedlack RS, Simel DL, Bosworth H, Samsa G, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Score quantitatif de myasthénie grave : évaluation de la réactivité et de la validité longitudinale. *Neurologie*. 2005;64(11):1968-1970. est ce que je:10.1212/01.WNL.0000163988.28892.79
9. Stascheit F, Chuquisana O, Keller CW, et al. Profils d'activation du complément dans la myasthénie grave à récepteurs antiacétylcholine positifs. *Eur J Neurol*.2023;30(5) : 1409-1416. est ce que je:10.1111/ene.15730
10. Spatola M, Chuquisana O, Jung W, et al. Les signatures humorales des maladies associées aux anticorps MOG suivent l'âge et l'activité de la maladie. *Cel Rep Méd*.2023;4(2):100913. doi:10.1016/j.xcrm.2022.100913
11. Bartsch YC, Wang C, Zohar T, et al. Signatures humorales de l'infection protectrice et pathologique par le SRAS-CoV-2 chez les enfants. *Méd. Nat*.2021;27(3):454-462. est ce que je: 10.1038/s41591-021-01263-3
12. Lazaridis K, Zisimopoulou P, Giastas P, et al. Expression de mutants du domaine extracellulaire de l'AChR humain avec des caractéristiques améliorées. *Int J Biol Macromol*.2014;63 : 210-217. est ce que je:10.1016/j.ijbiomac.2013.11.003
13. Équipe principale de développement R.R : Un langage et un environnement pour le calcul statistique. Fondation R pour le calcul statistique ; 2023.
14. Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Ajustement de modèles linéaires à effets mixtes à l'aide de lme4. *J Stat Softw*.2015;67(1):1-48. doi:10.18637/jss.v067.i01
15. Wickham H, Averick M, Bryan J, et al. Bienvenue dans le monde du rangement. *J Logiciel Open Source* 2019;4(43):1686. doi:10.21105/joss.01686
16. Howard JF Jr., Utsugisawa K, Benatar M, et al. Innocuité et efficacité de l'éculizumab dans la myasthénie grave généralisée réfractaire positive aux anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (REGAIN) : une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et multicentrique. *Lancet Neurol*.2017;16(12):976-986. est ce que je:10.1016/S1474-4422(17) 30369-1
17. Vu T, Meisel A, Mantegazza R et al. Le ravulizumab, inhibiteur terminal du complément, dans la myasthénie grave généralisée. *NEJM Évid*.2022;1(5):EVIDo2100066. doi:10.1056/EVIDo2100066
18. Howard JF Jr., Karam C, Yountz M, O'Brien FL, Mozaffar T, REGAIN Study Group. Efficacité à long terme de l'éculizumab dans la myasthénie grave généralisée réfractaire : analyses des répondants. *Ann Clin Transl Neurol*.2021;8(7):1398-1407. est ce que je:10.1002/acn3.51376
19. Vu T, Ortiz S, Katsuno M, et al. Pharmacocinétique et pharmacodynamique du raviluzumab chez les patients atteints de myasthénie grave généralisée. *J Neurol*.2023;270(6) : 3129-3137. est ce que je:10.1007/s00415-023-11617-1