



Nouvelles immunothérapies en neurologie

Dr Sophie Demeret

MIR neurologique - GH Pitié-Salpêtrière, Paris,

Liens d'intérêts

- **Investigatrice principale dans les essais cliniques :**
 - MG003/MG004/ MG007 (Rozanolixizumab, UCB),
 - RAISE/RAISE-XT (Zilucoplan, Ra Pharmaceuticals/UCB),
 - ADAPT (ARGENX),
 - NIMBLE (REGENERON),
 - MOMENTA (JANSSEN),
 - ALX1720 (ALEXION)
 - CA061-1006 (BMS)
- **Activité de conseil, d'expertise, de formation** pour les laboratoires UCB, ALEXION AstraZeneca Rare Disease, ARGENX, JANSSEN, Regeneron Pharmaceuticals

Les maladies auto-immunes du système nerveux

```
graph TD; A[Les maladies auto-immunes du système nerveux] --> B[Système nerveux périphérique]; A --> C[Système nerveux central]; B --> D["✓ Myasthénie auto-immune<br/>✓ Syndrome de Guillain Barré<br/>✓ PRNC, Nodo-paranodopathies"]; C --> E["✓ Encéphalites auto-immunes<br/>✓ ADEM<br/>✓ NMO, MOGAD, Névrite optique<br/>✓ SEP"];
```

Système nerveux périphérique

- ✓ Myasthénie auto-immune
- ✓ Syndrome de Guillain Barré
- ✓ PRNC, Nodo-paranodopathies

Système nerveux central

- ✓ Encéphalites auto-immunes
- ✓ ADEM
- ✓ NMO, MOGAD, Névrite optique
- ✓ SEP

Les maladies auto-immunes du système nerveux

```
graph TD; A[Les maladies auto-immunes du système nerveux] --> B[Système nerveux périphérique]; A --> C[Système nerveux central]; B --> D["✓ Myasthénie auto-immune<br/>✓ Syndrome de Guillain Barré<br/>✓ PRNC, Nodo-paranodopathies"]; C --> E["✓ Encéphalites auto-immunes<br/>✓ ADEM<br/>✓ NMO, MOGAD, Névrite optique<br/>✓ SEP"];
```

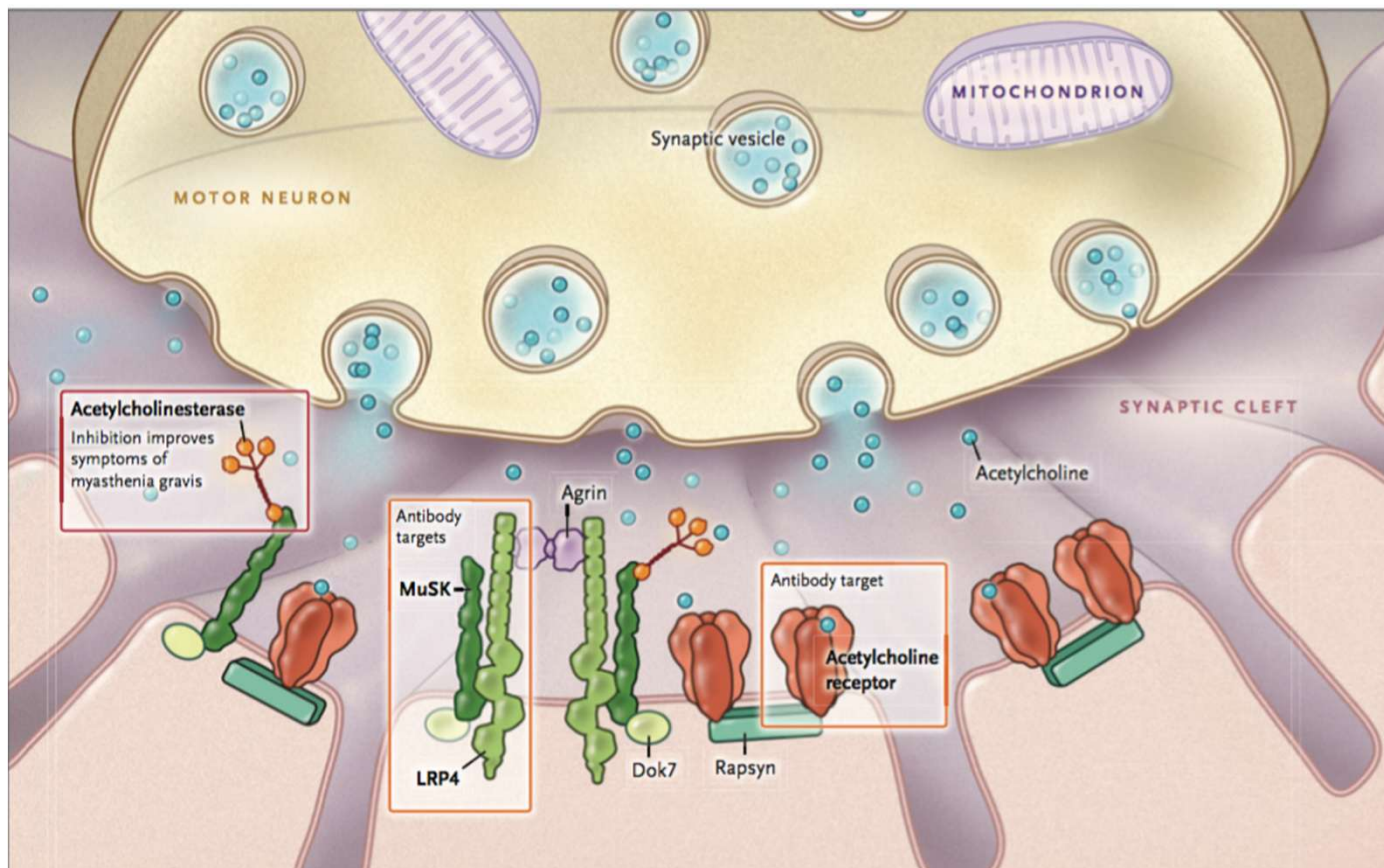
Système nerveux périphérique

- ✓ Myasthénie auto-immune
- ✓ Syndrome de Guillain Barré
- ✓ PRNC, Nodo-paranodopathies

Système nerveux central

- ✓ Encéphalites auto-immunes
- ✓ ADEM
- ✓ NMO, MOGAD, Névrite optique
- ✓ SEP

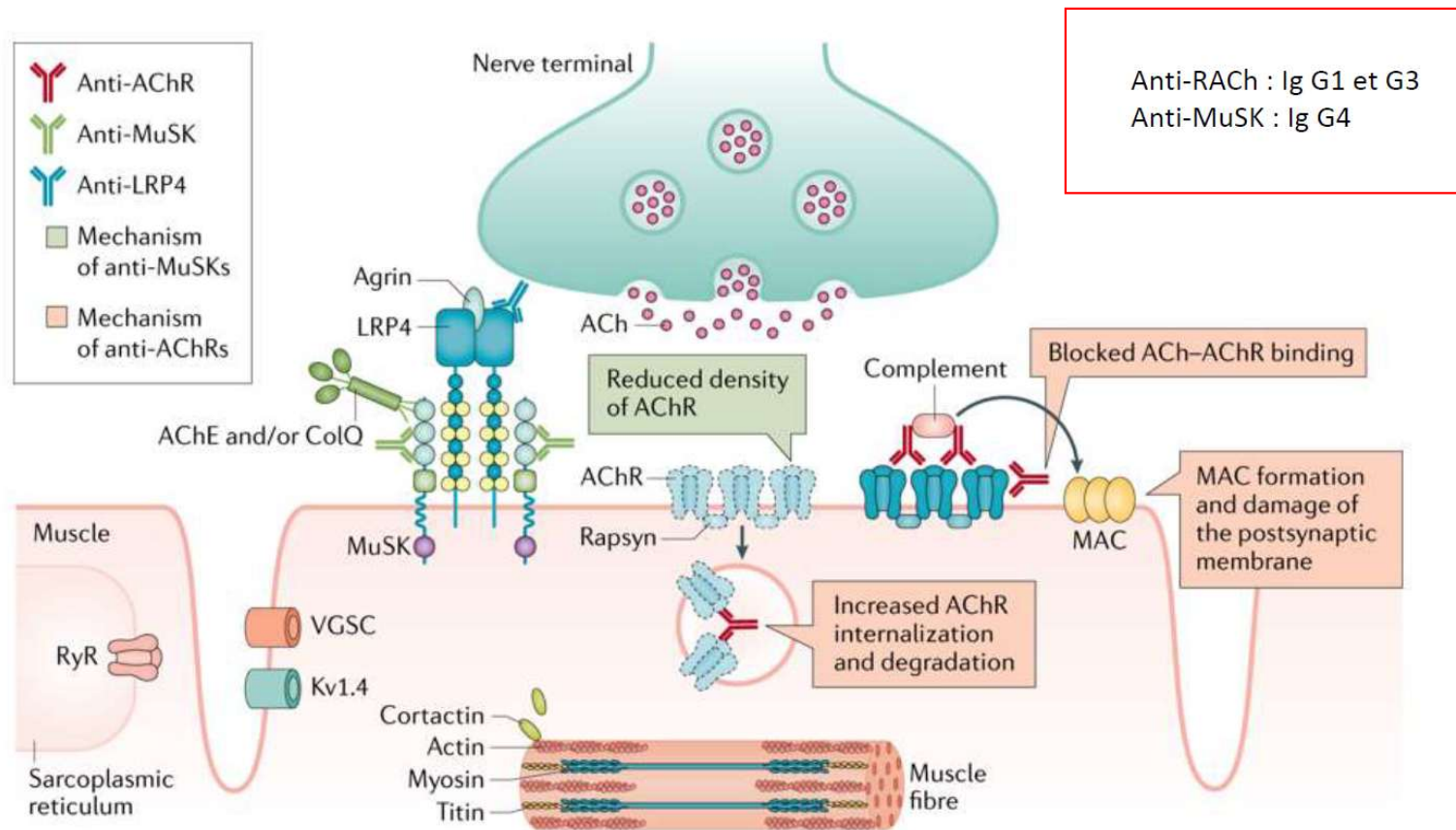
La myasthénie auto-immune



- 85 % anti RACH
- 10 % anti Musk
- < 10%: séronégatifs (anti LRP4)

- ≈ 25,000 patients en France
- Fatigabilité musculaire fluctuante
- 15% de crises myasthéniques
- 10% de formes réfractaires

Mécanisme d'action des anticorps



(Gilhus *et al.* Nature Rev Dis Primers 2019)

Thymectomie

- Thymome
- Anti Rach et < 50 ans

Myasthénie généralisée

Stratégie thérapeutique

Anti-cholinestérasiques

- Ambenonium chlorure 10
- Bromure de pyridostigmine 60, 180 LP

Rémission clinique?

Oui

Poursuite anti-cholinestérasiques seul

Non

**Corticothérapie
+
Immunosuppresseurs**

Rémission clinique
et
Corticoïdes < 8 mg/j

Oui

Myasthénie contrôlée

Non

Myasthénie réfractaire

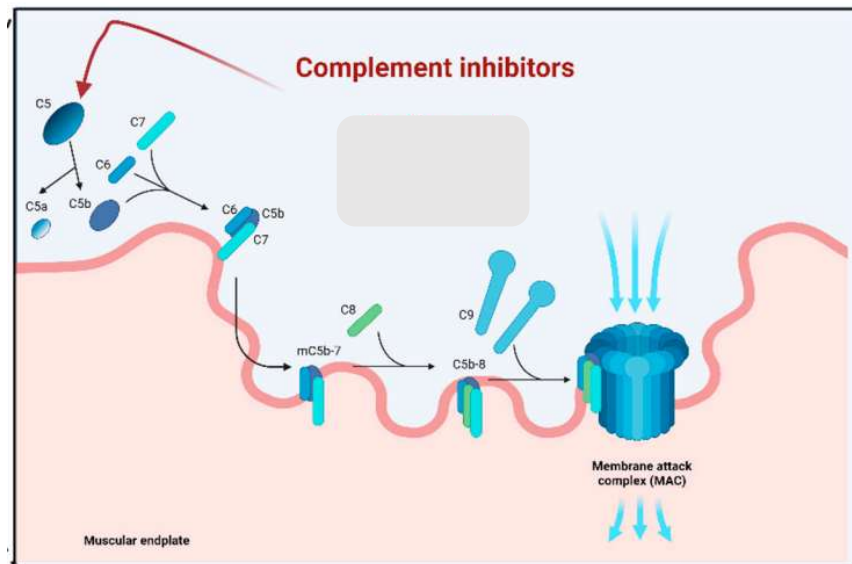
Evolution de la stratégie thérapeutique des dernières années

- 1/ Epargne cortisonique
- 2/ Immunosuppresseurs plus rapidement introduits: Azathioprine, Mycophénolate Mofétil, (Tacrolimus)
- 3/ Place du Rituximab en 1^{ère} intention dans les myasthénies anti Musk (IgG4), de plus en plus dans les myasthénie anti Rach
- 4/ Utilisation des nouvelles immuno thérapies dans les formes réfractaires

Deux nouvelles classes de traitement avec AMM dans la myasthénie

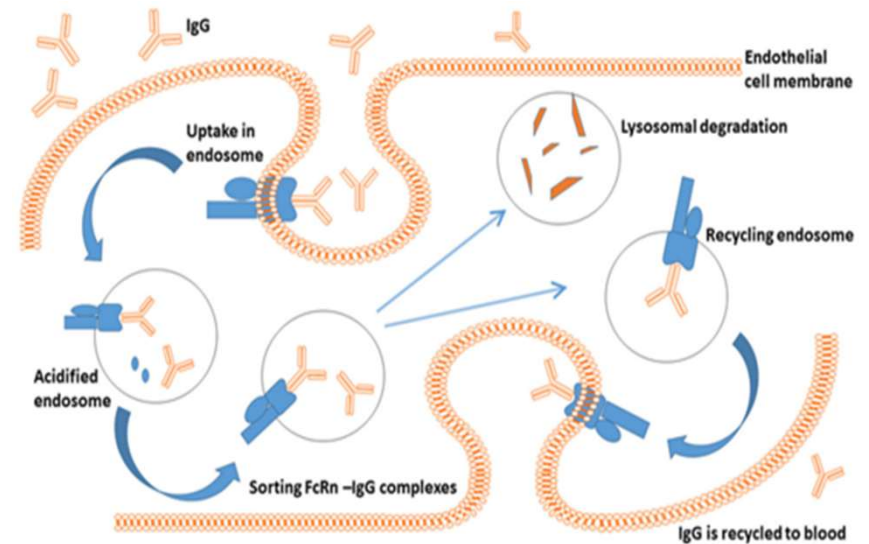
Anti-complément C5

- Blocage distal de la voie alterne du complément
- Inhibition de la formation du complexe d'attaque membranaire et lyse du RACH



Anti-FcRn

- Inhibition du recyclage des IgG
- Hypogammaglobulinémie globale
- Diminution des anticorps pathogènes anti-Rach et anti-Musk



Design comparable des essais

Critères d'inclusion

Myasthénie généralisée

Score de sévérité: MGADL > 5 ou 6

Myasthénie réfractaire: traitement de fond par immunosuppresseurs oraux +/- corticoïdes pendant au moins 12 mois

Critères d'exclusion

- Thymome
- Crise myasthénique

3 ou 6 mois

Traitement à l'étude

Placebo

En Add-on du traitement de fond

- Anticholinestérasiques
- Corticoïdes
- Immunosuppresseurs oraux
- Pas de RTX

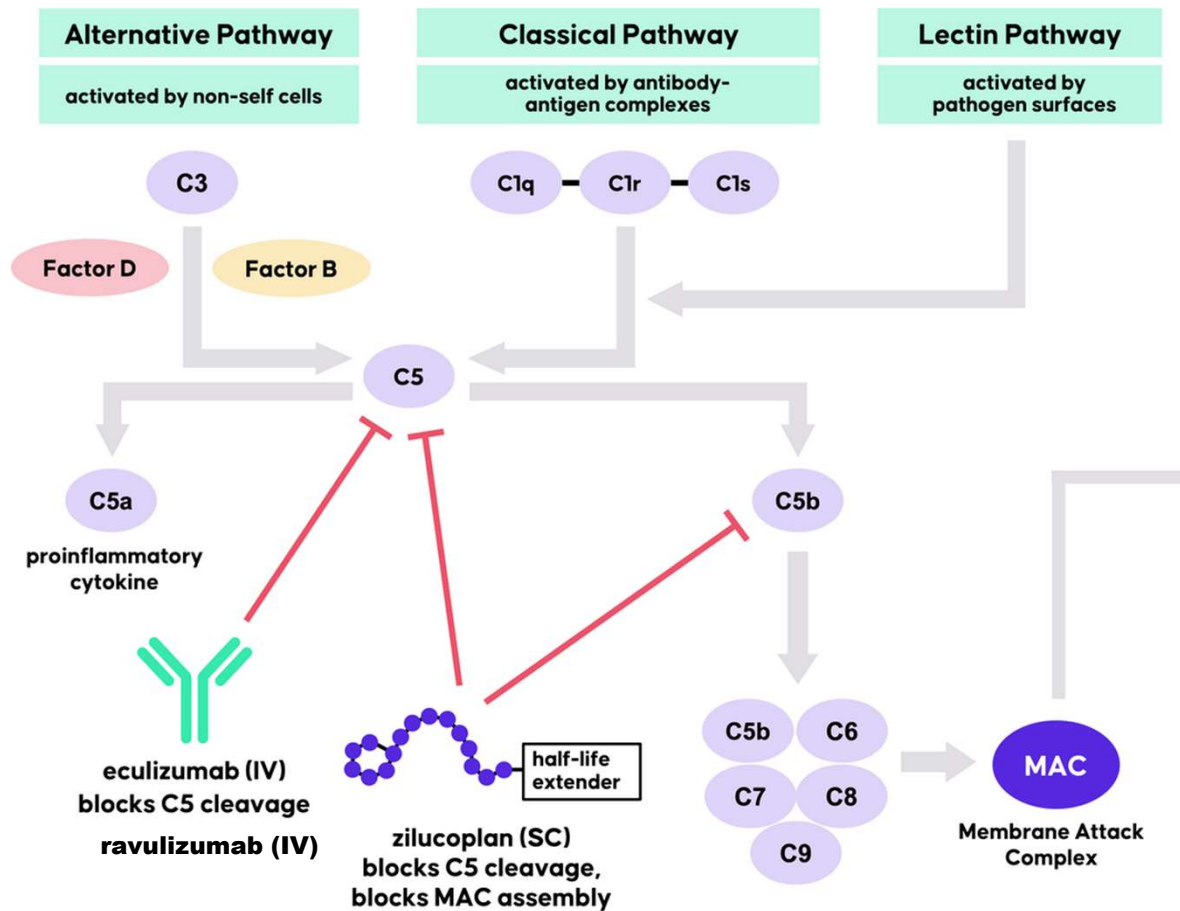
Critère de jugement principal

Variation du score MGADL entre T0 et M3 ou M6

Critères de jugement secondaires

Scores QMG, MGQOL

3 traitements anti-compléments



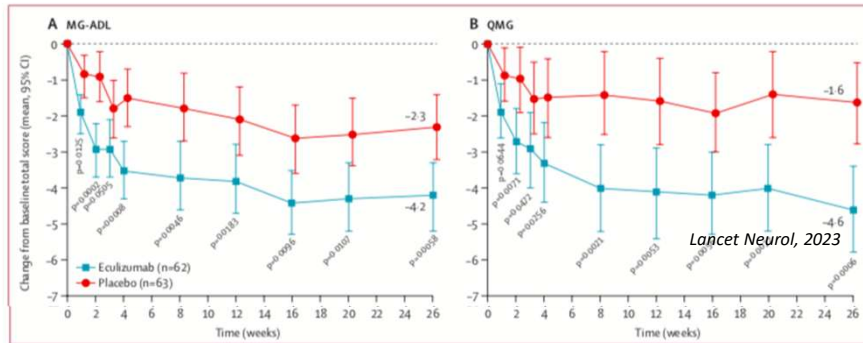
Eculizumab et Ravulizumab
Anticorps monoclonaux anti-C5

Zilucoplan
Macropeptide cyclique anti C5 et C5b

Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study

Eculizumab

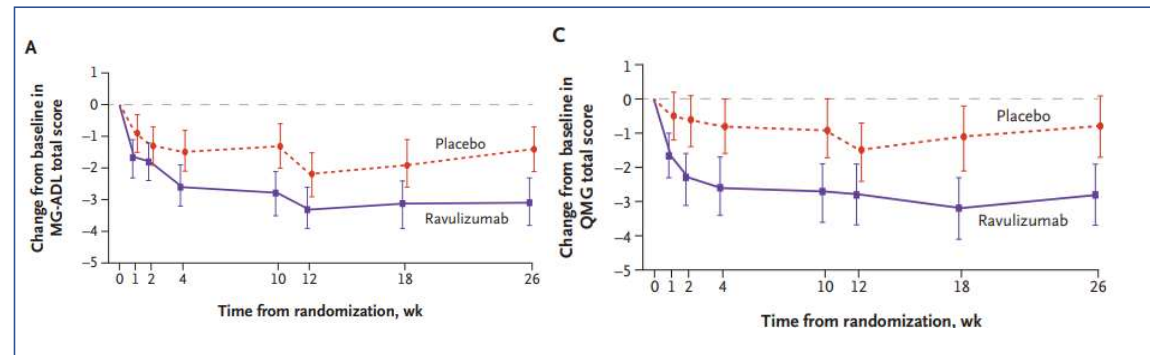
Lancet Neurol, 2017



Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis

Ravulizumab

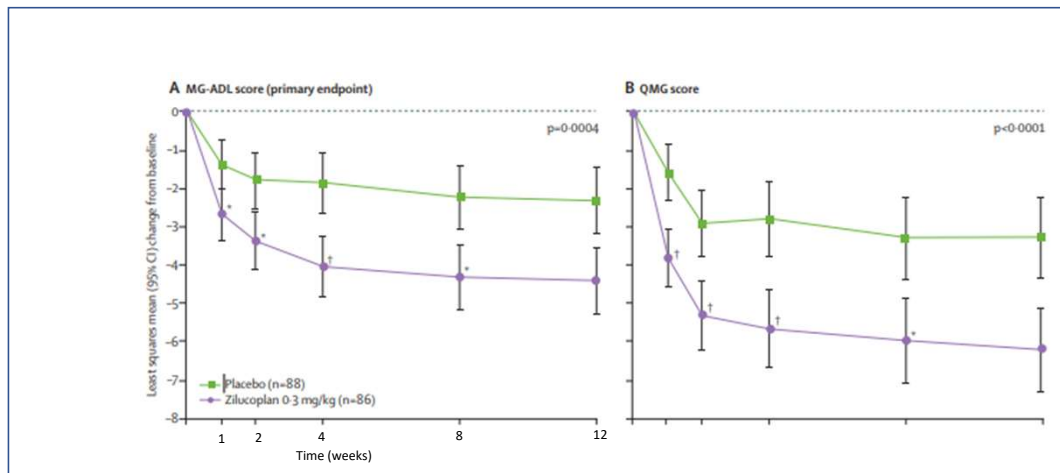
NEJM Evid, 2022



Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study

Zilucoplan

Lancet Neurol, 2023



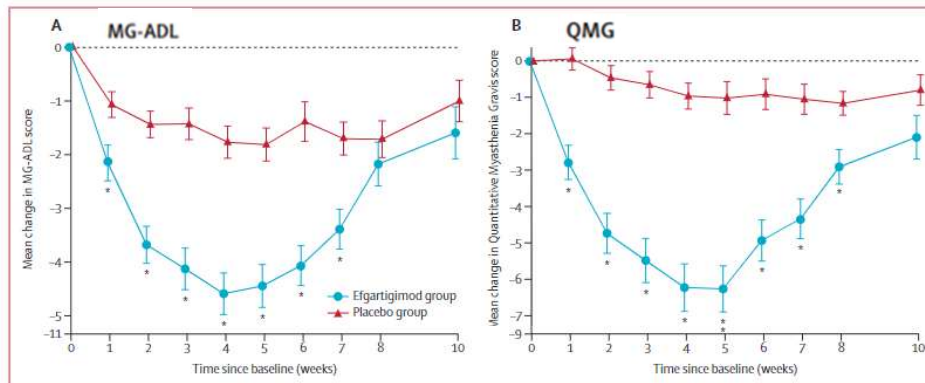
MG-ADL: myasthenia gravis activity of daily living (/24)
QMG: quantitative myasthenia gravis (/39)

Traitements anti-FcRn

Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

Efgartigimod

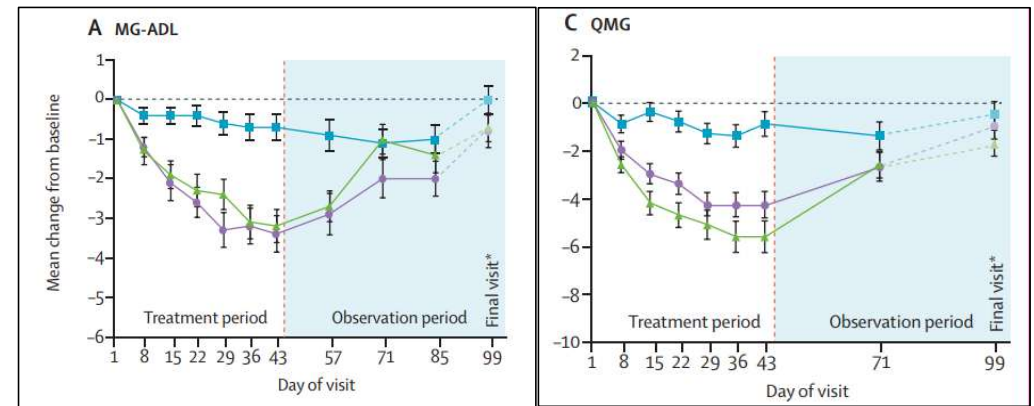
Lancet Neurol, 2021



Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study

Rozanolixizumab

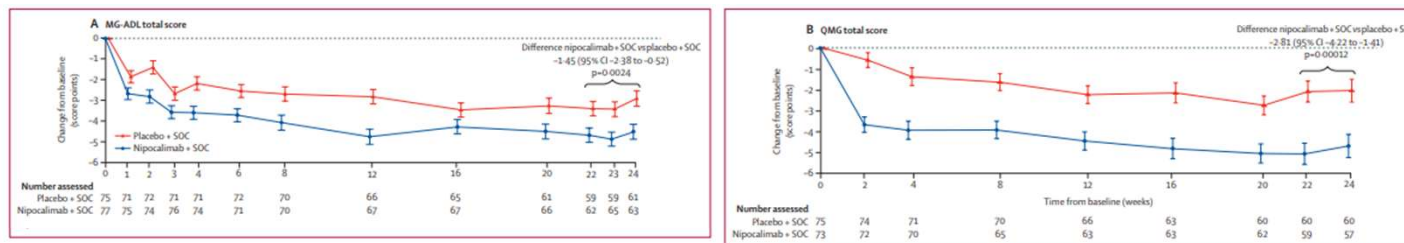
Lancet Neurol, 2023



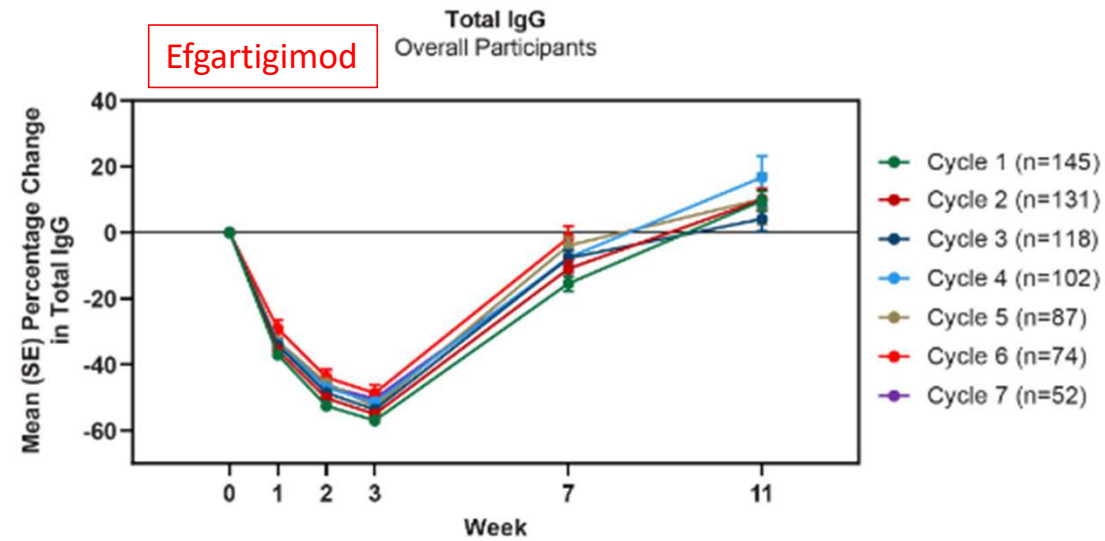
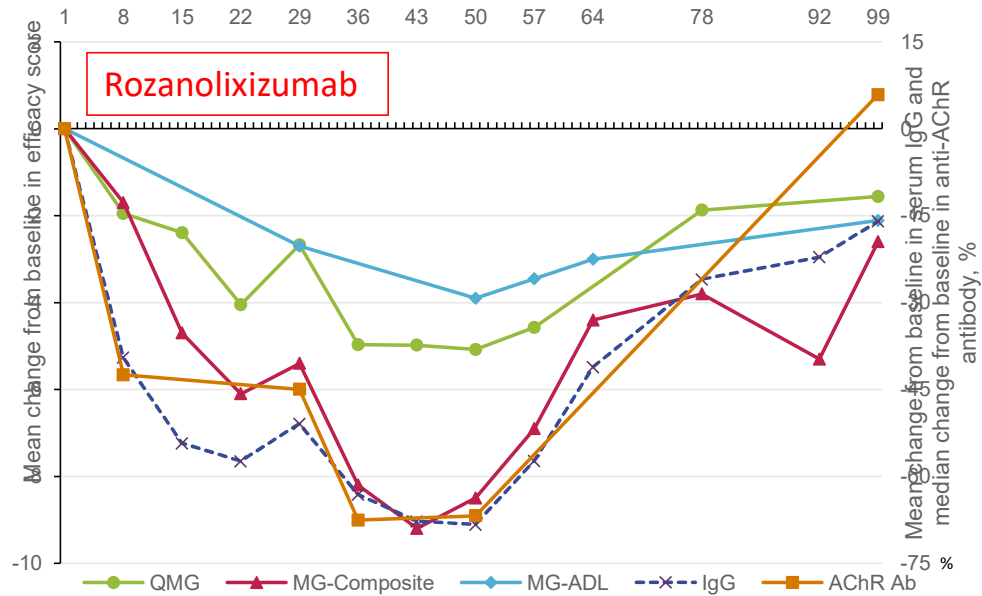
Safety and efficacy of nivalocalimab in adults with generalised myasthenia gravis (Vivacity-MG3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study

Nivalocalimab

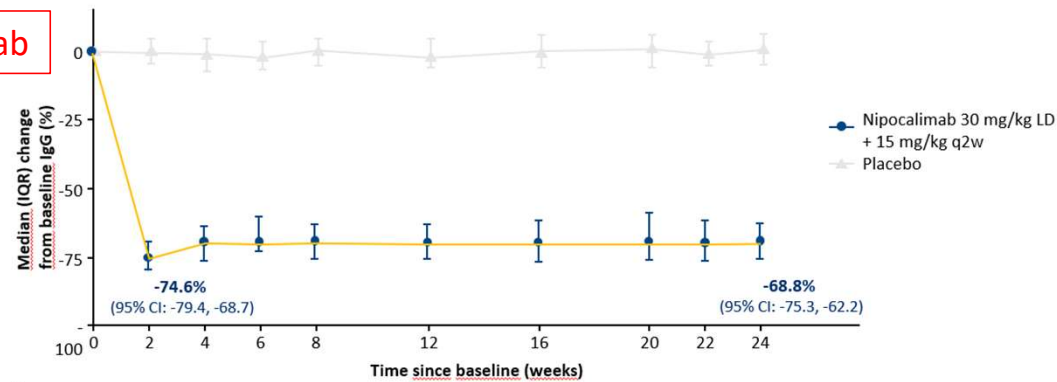
Lancet Neurol, 2025



Anti-FcRn: cinétique des IgG

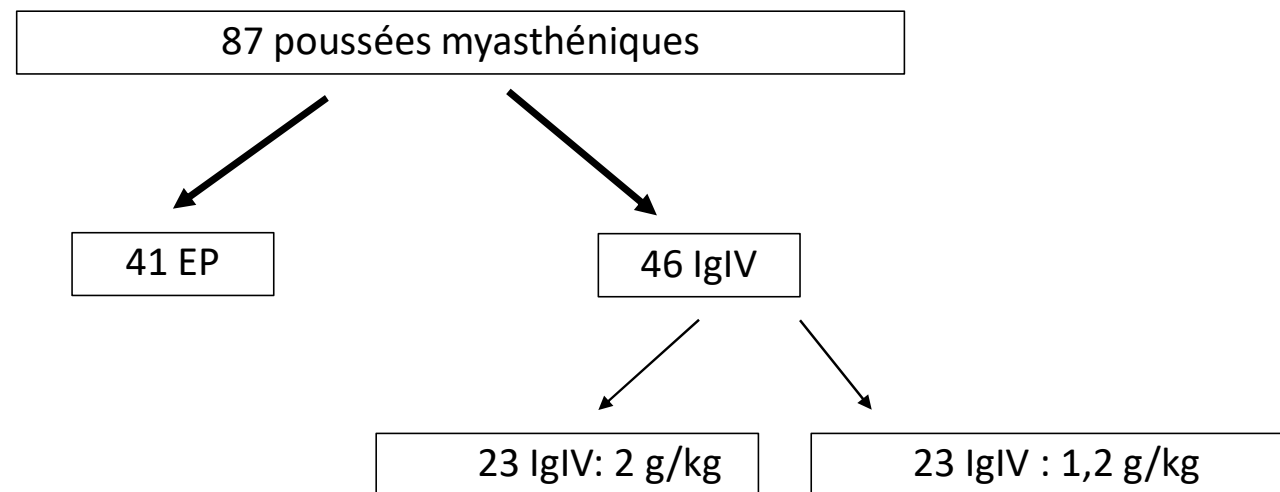


Nipocalimab



EP dans la myasthénie

Clinical Trial of Plasma Exchange and High-dose Intravenous Immunoglobulin in Myasthenia Gravis

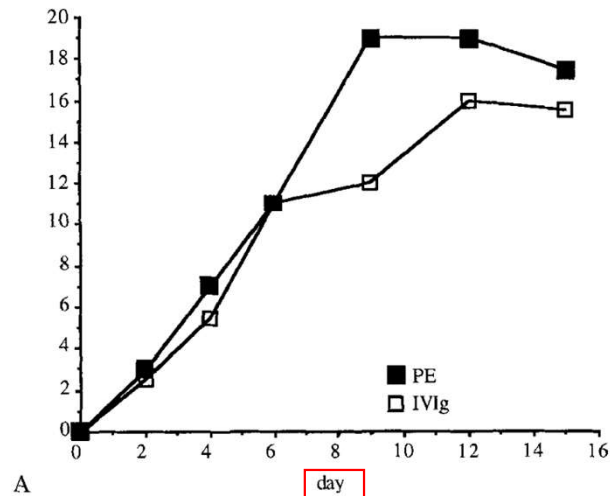


Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C, Myasthenia Gravis Clinical Study Group.
Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin
in myasthenia gravis. Ann Neurol 1997;41:789–796

EP dans la myasthénie

Score de Garches /100

median score variation



A

Amélioration médiane du score de Garches

- ✓ 10 points à J6
- ✓ 20 points à J9

P(response)

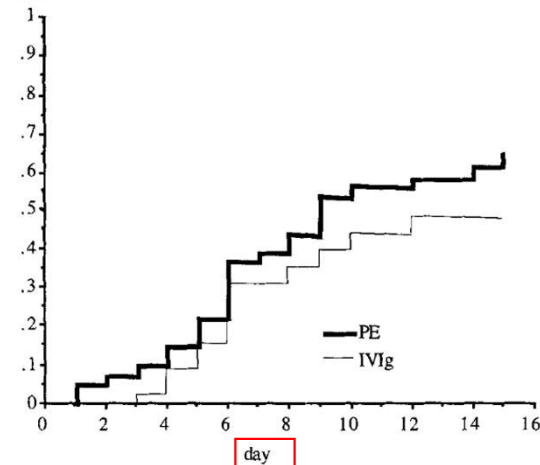
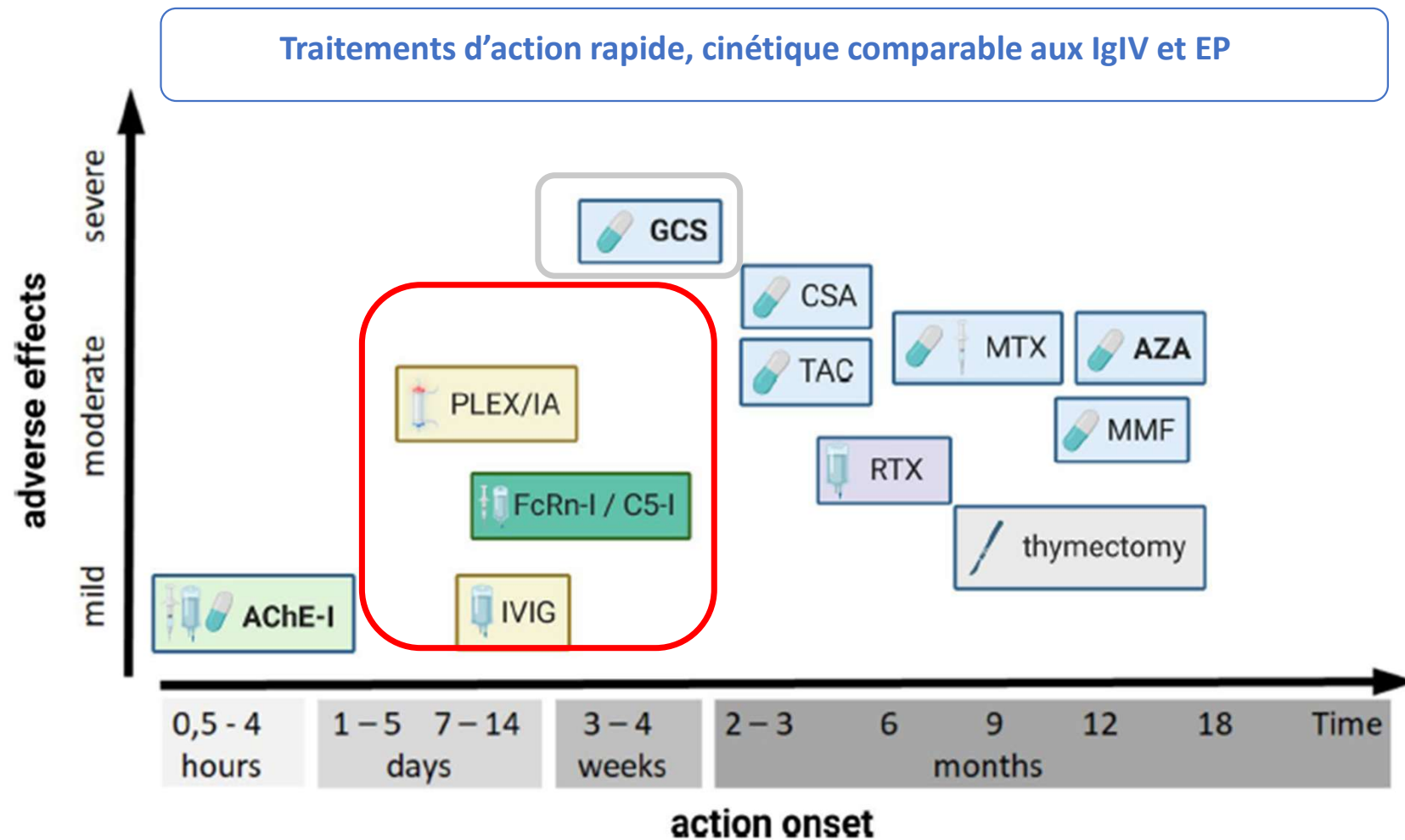


Fig 2. Time to reach a 20-point variation from randomization in the myasthenic muscular score value according to the first (A) or second (B) randomization, respectively. PE = plasma exchange patient group; IVIg = intravenous immunoglobulin group.

J10: 50% de répondeurs



AChE-I acetylcholine esterase inhibitors, AZA azathioprine, C5-I complement factor 5 inhibitor, CSA cyclosporin A, FcRn-I neonatal fragment crystallisable receptor inhibitor, GCS glucocorticosteroids, IA immunoadsorption, IVIg intravenous immunoglobulins, MMF mycophenolate mofetil, MTX methotrexate, PLEX plasmapheresis, RTX rituximab, TAC tacrolimus.

Gerischer L, et al. *New and Emerging Biological Therapies for Myasthenia Gravis: A Focussed Review for Clinical Decision-Making*. BioDrugs. 2025

Nouvelles Immunothérapies: avantages / inconvénients

- **Efficacité rapide** mais
 - Pas de données sur l'efficacité des 1ers jours
 - Pas de comparaison avec les IgIV et EP
- **Facilité d'administration**
 - SC ou IV < 1 heure
- **Bonne tolérance immédiate** (le plus souvent)

- **Rechute rapide à l'arrêt**: traitement suspensif
- **Risques infectieux**
 - Anti Complément: Méningocoque:
 - vaccinations +/- antibioprophylaxie
 - Anti FcRn : Hypogammaglobulinémie:
 - quel seuil peut on tolérer au long cours?
 - Stratégie à établir en fonction du taux d'IgG et des infections
- Interactions entre les différentes thérapies pouvant 's'antagoniser'
- **Cout**

Estimation du coût des traitements

Traitement	Cout 1 ^{ère} année	Cout années suivantes	Cout pour une poussée
AZATHIOPRINE	200 - 300 €	200 - 300 €	
MYCOPHENOLATE MOFETIL	1000 - 2000 €	1000 - 2000 €	
RITUXIMAB	600 €	400 €	
IgIV (1- 2 g/kg/mois) (50 euros/g)	50- 100 k€	Jusqu'à 100 k€	6 à 8 k€
EP (1600 euros/séance)	50- 100 k€	Jusqu'à 100 k€	6 à 8 k€
Nouvelles immunothérapies	200 à 300 k€	200.000 et 300 k€	5 à 10 k€

Nouvelles Immunothérapies: quelle place dans la myasthénie?

- ✓ AMM :
 - ✓ **Myasthénies réfractaires**, en addition au traitement standard incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients restants symptomatiques
 - ✓ Anti-compléments: myasthénie anti-Rach
 - ✓ Anti-FcRn: myasthénie anti-Rach et anti Musk

- ✓ Utilisation post commercialisation:
 - ✓ Bridging thérapie entre 2 traitements de fond (au lieu des corticoides)
 - ✓ Poussées / crises si
 - Absence de réponse suffisante IgIV ou EP (2 semaines?)
 - Ou IgIV ou EP non réalisables (CI, approvisionnement, disponibilité de la technique, nécessité de pose de KTC)

Myasthénie généralisée anti-RACH +

La thymectomie est pratiquée
chez un patient stabilisé

Diagnostic posé

Introduction d'un anticholinestérasique

Si MGFA II-IIIa

Quelques jours

Plus de symptômes

Poursuite du traitement anticholinestérasique seul

Quelques jours
Efficacité insuffisante
de l'anticholinestérasique (cas
le plus fréquent)

1^{ère} ligne : CS **et/ou** [ISc/RTX*]
6-12 mois ↓ ou ttt mal toléré
2nd ligne : autre ISc ou RTX

+ si nécessaire

Gêne majeure / poussée /
nécessité de bridging
(bulbaire notamment) :

- IgIV / EP
- Anti-CS* ou anti-FcRn*

+ en général

1^{ère} ligne : CS **et** [ISc/RTX*]
6-12 mois ↓ ou ttt mal toléré
2nd ligne : autre ISc ou RTX

Information/éducation
thérapeutique*

Vaccinations

Scanner thoracique

Thymome

Thymectomie/Prise en charge oncologique

Pas de thymome

< 50 ans

Thymectomie

50-65 ans

Thymectomie ? → RCP

> 65 ans

Pas de thymectomie

6-12 mois

Efficacité insuffisante
ou ttt mal toléré

1^{ère} ou 2^e ligne efficace

MG simple

Réduction progressive
des traitements, avec objectif
d'arrêt des CS
ou à défaut à < 7 mg/j

Si échec

1^{ère} ou 2^e ligne efficace

6-12 mois

Efficacité
insuffisante
ou ttt mal toléré

MG complexe*

1. Réévaluer la situation clinique (facteurs psychiques, observance, comorbidités...)
2. Discuter :
 - La poursuite des traitements (posologie ?)
 - Le passage à un autre IS
 - L'intérêt d'un anti-FcRn, d'un anti-CS
 - Dans les formes particulièrement agressives, le cyclophosphamide

Et si ces options ne sont pas retenues :

- L'inclusion dans un essai thérapeutique
- Des IgIV ou EP chroniques

En cas de comorbidités/CI médicamenteuses, le
traitement sera adapté au cas du patient

*Recours à un centre expert de FILNEMUS / discussion en RCP requis

CS : corticoïdes (cf. fiche spécifique) ; ISc : immunosuppresseurs « classiques », soit azathioprine, mycophénolate ; RTX : rituximab

Myasthénie généralisée anti-MuSK +

Diagnostic posé

Information/éducation thérapeutique*

Vaccinations

Introduction prudente d'un anticholinestérasique (aggravation possible chez certains patients)

MGFA II-IV

RTX > ISc +/- CS

MGFA II-IIIa

MGFA IIIb-IV

+ si nécessaire

+ en général

Gêne majeure / poussée /
nécessité de bridging
(bulbaire notamment) : **EP > IgIV**
Si échec ou CI : **anti-FcRn***

Efficacité insuffisante
ou ttt mal toléré

6-12 mois

Ttt efficace

MG simple

Réduction progressive
des traitements, avec objectif d'arrêt
des CS ou à défaut
à < 7 mg/j

Inefficacité, mauvaise
tolérance → arrêt

MG complexe*



1. Réévaluer la situation clinique (facteurs psychiques, observance, pathologie surajoutée ...)
2. Discuter :
 - La poursuite des traitements (posologie ?)
 - Un autre immunosuppresseur
 - L'intérêt d'un **anti-FcRn**
 - L'inclusion dans un essai thérapeutique
 - **Des EP > IgIV chroniques**

Si échec

En cas de comorbidités/CI médicamenteuses, le
traitement sera adapté au cas du patient

*Recours à un centre expert de FILNEMUS / discussion en RCP requis

CS : corticoïdes (cf. fiche spécifique) ; ISc : immunosuppresseurs « classiques », soit azathioprine, mycophénolate ; RTX : rituximab

Modalités d'administration des nouvelles immunothérapies

Anti-FcRn

Efgartigimod (Vyvgart®) IV 60 mn ou SC auto-administration. Cycle (1/ sem 4 sem) ou continu / 2 sem

Rozanolixizumab (Rystiggo®) SC 30 mn ou ou SC auto-administration. Cycle (1/ sem 6 sem)

Nipocalimab en perfusion SC 30 mn (SC auto-administration en développement). Continu / 2 sem

Anti-complément

Eculizumab IV: 1 perfusion IV 1 heure / 2 semaines

Ravulizumab (Ultomiris®) IV 1 perfusion / 2 mois

Zilucoplan SC (Zylbrisq®) 1 SC / j en auto-administration

Les maladies auto-immunes du système nerveux

```
graph TD; A[Les maladies auto-immunes du système nerveux] --> B[Système nerveux périphérique]; A --> C[Système nerveux central]; B --> D["✓ Myasthénie auto-immune  
✓ Syndrome de Guillain Barré  
✓ PRNC, Nodo-paranodopathies"]; C --> E["✓ Encéphalites auto-immunes  
✓ ADEM  
✓ NMO, MOGAD, Névrite optique  
✓ SEP"]
```

Système nerveux périphérique

- ✓ Myasthénie auto-immune
- ✓ Syndrome de Guillain Barré
- ✓ PRNC, Nodo-paranodopathies

Système nerveux central

- ✓ Encéphalites auto-immunes
- ✓ ADEM
- ✓ NMO, MOGAD, Névrite optique
- ✓ SEP

Safety, tolerability, and efficacy of subcutaneous efgartigimod in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ADHERE): a multicentre, randomised-withdrawal, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial

Jeffrey A Allen, Jie Lin, Ivana Basta, Tina Dysgaard, Christian Eggers, Jeffrey T Guptill, Kelly G Gwathmey, Channa Hewamadduma, Erik Hofman, Yessar M Hussain, Satoshi Kuwabara, Gwendal Le Masson, Frank Leypoldt, Ting Chang, Marta Lipowska, Murray Lowe, Giuseppe Lauria, Luis Querol, Mihaela-Adriana Simu, Niraja Suresh, Anissa Tse, Peter Ulrichs, Benjamin Van Hoorick, Ryo Yamasaki, Richard A Lewis*, Pieter A van Doorn*, in collaboration with the ADHERE Study Group†

Polyradiculonévrite
inflammatoire
démýélinisante chronique

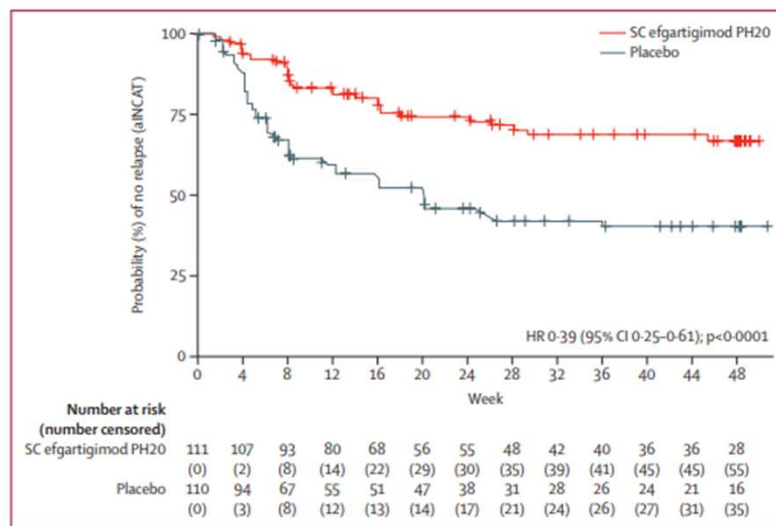


Figure 2: Kaplan-Meier analysis of the relative risk of relapse based on time to first aINCAT deterioration (stage B primary analysis in the mITT population)
aINCAT=adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment. CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. HR=hazard ratio. mITT=modified intention-to-treat. SC=subcutaneous.

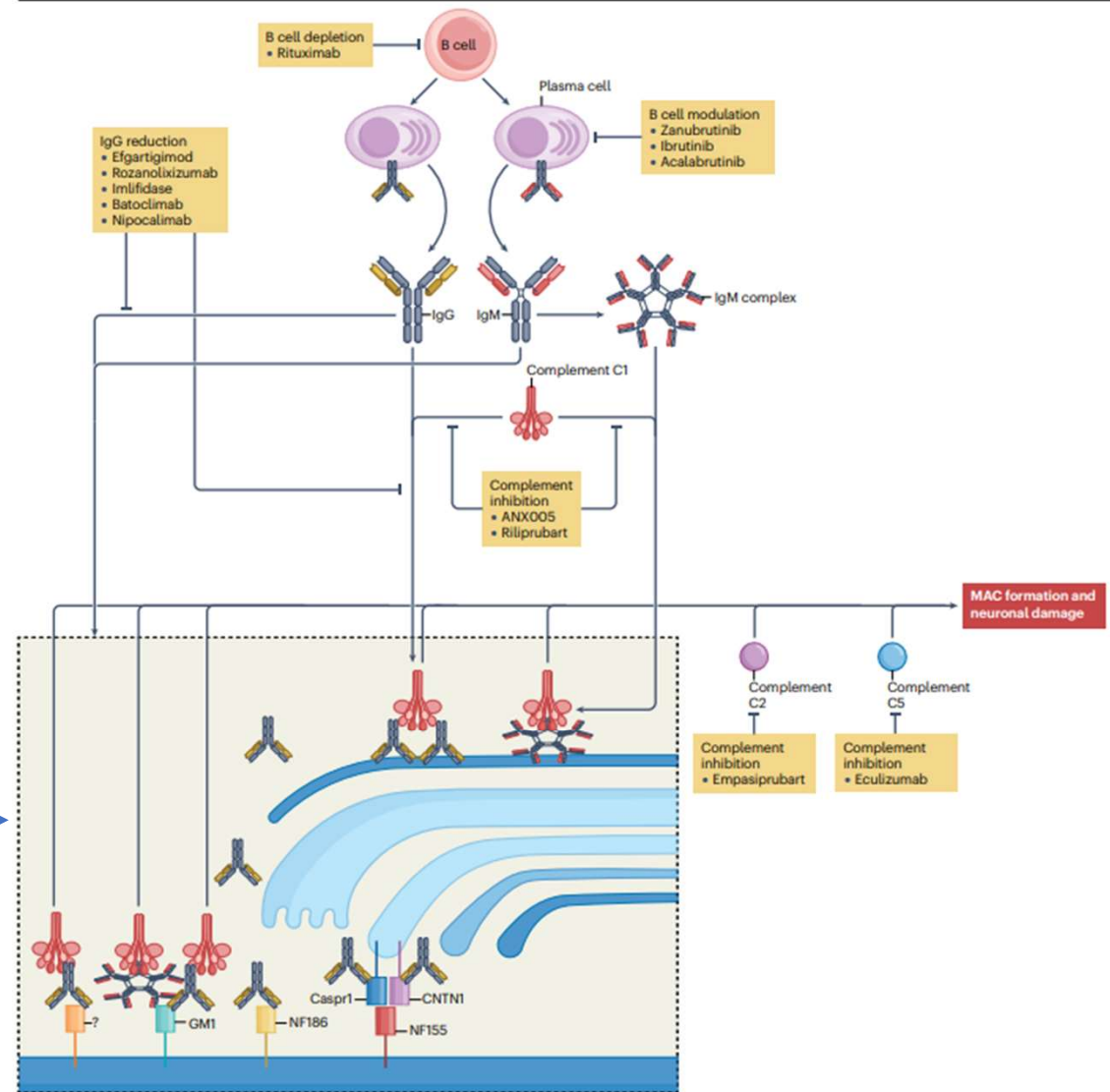
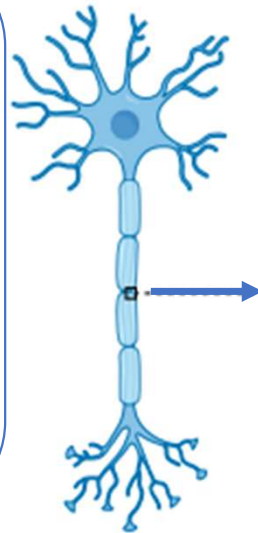
AMM de l'Efgartigimod, après échec ou en complément des traitements standards tels que corticostéroïdes ou immunoglobulines

The changing landscape of primary autoimmune neuropathies

Marta Caballero-Ávila¹, Elba Pascual-Gofí¹, Cinta Lleixà^{1,2}, Lorena Martín-Aguilar¹, Roger Collet-Vidiella¹
& Luis Querol^{1,2}✉

Nodo-paranodopathies

- Antigènes cibles: protéines d'attache de la myéline au niveau des nœuds de Ranvier
- **Anticorps de type IgG4**: NF155, contactin-1, CASPR 1,2
- Maladie rare: pas d'essai dédié envisageable
- Bonne efficacité théorique des anti-FcRn



Les maladies auto-immunes du système nerveux

```
graph TD; A[Les maladies auto-immunes du système nerveux] --> B[Système nerveux périphérique]; A --> C[Système nerveux central]; B --> D["✓ Myasthénie auto-immune<br>✓ Syndrome de Guillain Barré<br>✓ PRNC, Nodo-paranodopathies"]; C --> E["✓ Encéphalites auto-immunes<br>✓ ADEM<br>✓ NMOSD, MOGAD, Névrite optique<br>✓ SEP"];
```

Système nerveux périphérique

- ✓ Myasthénie auto-immune
- ✓ Syndrome de Guillain Barré
- ✓ PRNC, Nodo-paranodopathies

Système nerveux central

- ✓ Encéphalites auto-immunes
- ✓ ADEM
- ✓ NMOSD, MOGAD, Névrite optique
- ✓ SEP

Les maladies auto-immunes du système nerveux

```
graph TD; A[Les maladies auto-immunes du système nerveux] --> B[Système nerveux périphérique]; A --> C[Système nerveux central]; B --> D["✓ Myasthénie auto-immune<br>✓ Syndrome de Guillain Barré<br>✓ PRNC, Nodo-paranodopathies"]; C --> E["✓ Encéphalites auto-immunes<br>✓ ADEM<br>✓ NMOSD, MOGAD, Névrite optique<br>✓ SEP"];
```

Système nerveux périphérique

- ✓ Myasthénie auto-immune
- ✓ Syndrome de Guillain Barré
- ✓ PRNC, Nodo-paranodopathies

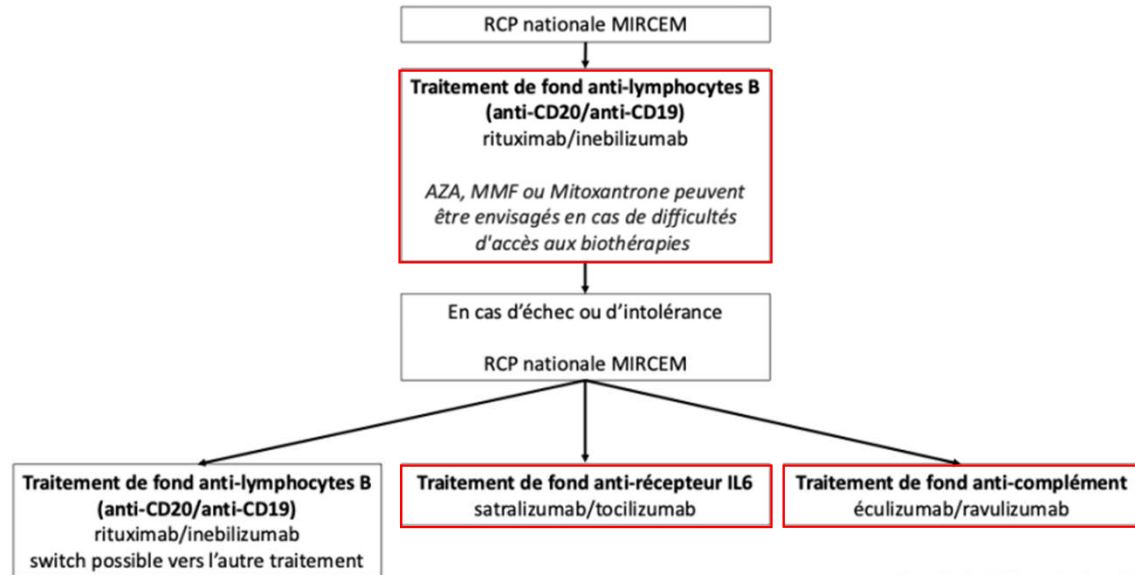
Système nerveux central

- ✓ Encéphalites auto-immunes
- ✓ ADEM
- ✓ NMOSD, MOGAD, Névrite optique
- ✓ SEP

Maladies du spectre de la neuro-myélite optique (NMOSD)

Traitement de fond

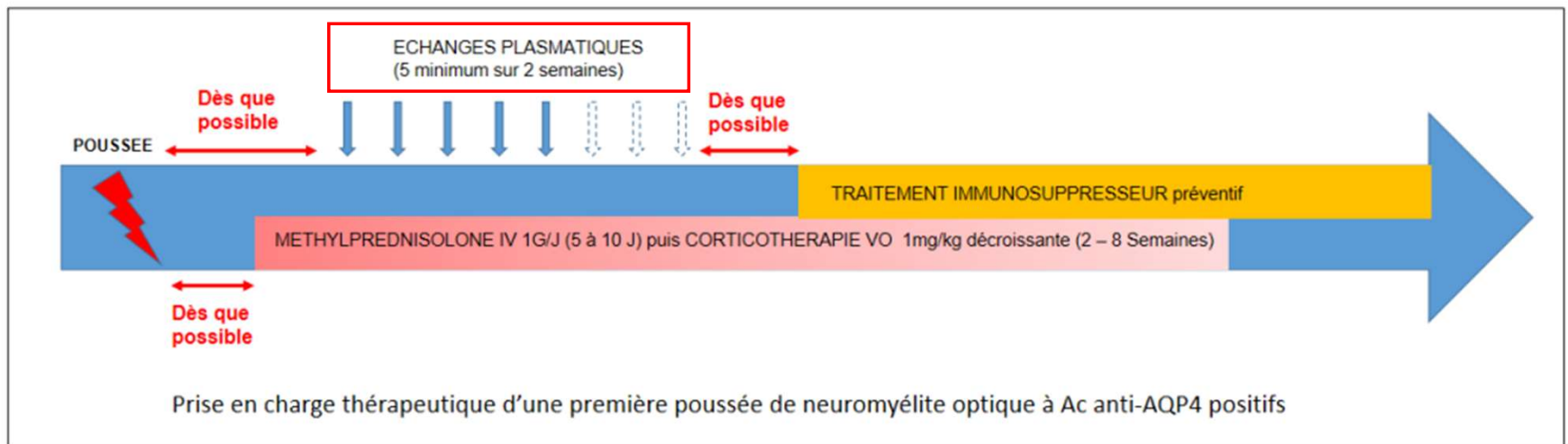
Mise en place en URGENCE d'un traitement de fond pour un patient adulte atteint de NMOSD à anticorps anti-AQP4, de diagnostic récent, naïf de traitement



AZA: azathioprine; MMF: mycophenolate mofétil

Maladies du spectre de la neuro-myélite optique (NMOSD)

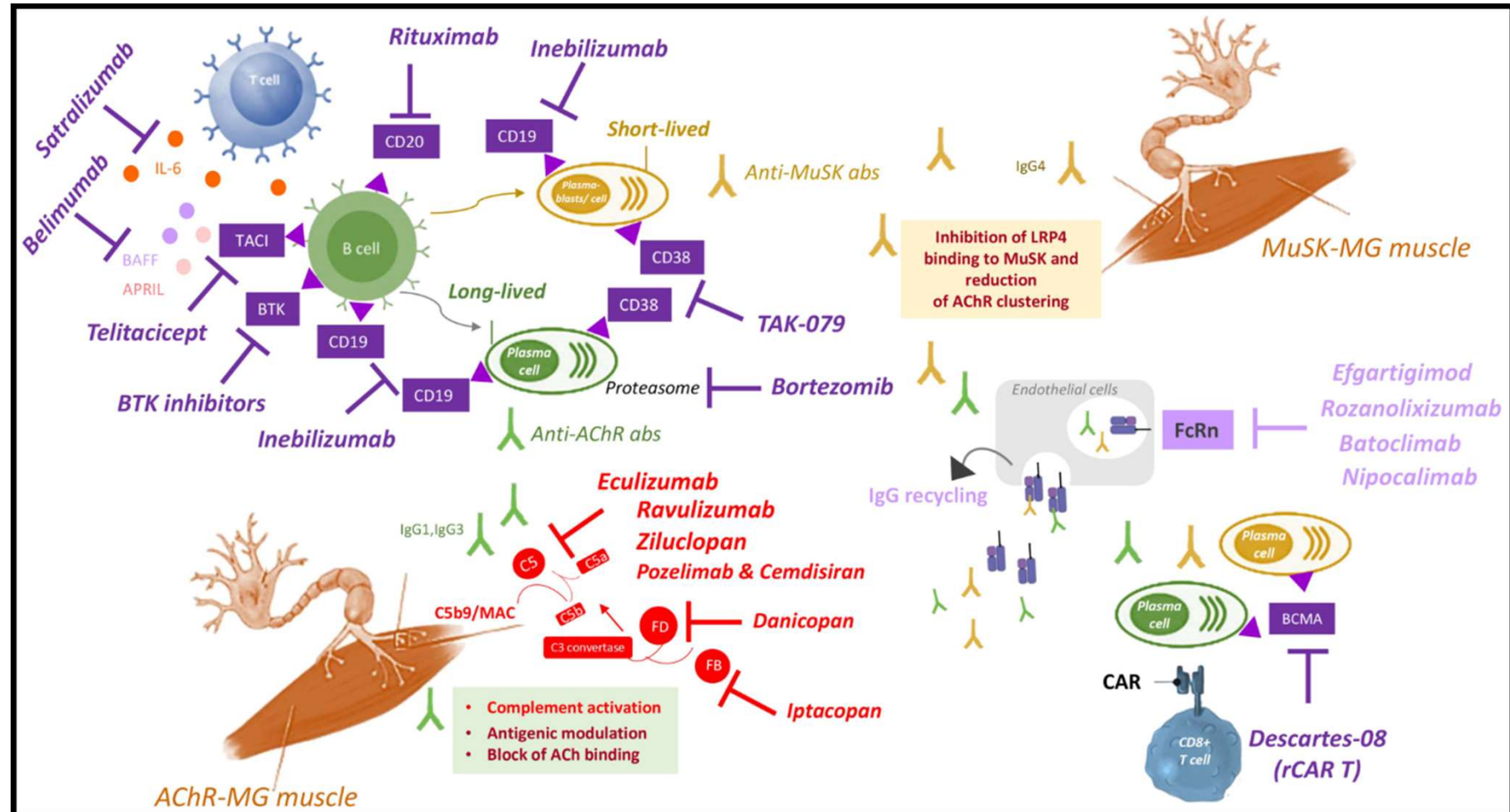
Traitement de fond



En conclusion

- ✓ Trois classes nouvelles d'immunothérapies ont l'AMM en neuro-immunologie
 - ✓ Les anti-compléments : myasthénie anti-Rach et NMOSD
 - ✓ Les anti FcRn: myasthénie anti-Rach et anti-Musk, PRNC
 - ✓ Les anti-IL6: NMOSD
- ✓ Leur indication actuelle : traitement de recours après échec des traitements conventionnels
- ✓ Leur cinétique d'efficacité rapide et leur facilité d'utilisation en font d'excellents candidats pour le traitement des poussées
- ✓ Avenir: avoir des marqueurs biologiques permettant de choisir la bonne thérapeutique; par ex: IgG4
→ anti FcRn
- ✓ La place des EP en neurologie dans les années à venir est sans doute amenée à diminuer
- ✓ Très nombreuses molécules dans les pipelines

Les nouvelles thérapeutiques en perspective



Merci de votre attention

sophie.demeret@aphp.fr