

# Évidence préclinique de l'effet thérapeutique de l'efgartigimod dans un modèle de myasthénie anti-MuSK

Alexandra Clarissa Bayer Wildberger, Jean-Thomas Vilquin

## Résumé

L'injection d'efgartigimod dans un modèle murin expérimental de myasthénie (anti-MuSK) permet une réduction importante du taux d'autoanticorps circulants avec comme corollaire une amélioration des signes cliniques et une augmentation des performances physiques chez les souris traitées par rapport aux souris non-traitées [1].

La Myasthenia Gravis (myasthénie, MG) est une maladie neuromusculaire auto-immune liée à une réaction immunitaire aberrante dirigée contre des constituants de la jonction neuromusculaire. Cette attaque est médiée par des auto-anticorps (Ac) ciblant des récepteurs post-synaptiques : le récepteur de l'acétylcholine (AChR) en premier lieu, le récepteur tyrosine-kinase spécifique du muscle (MuSK), la lipoprotéine-related protein 4 (LRP4), ou l'agrine. Ce processus diminue l'efficacité de la dépolarisation musculaire, ce qui se traduit par une faiblesse musculaire fluctuante et une fatigabilité. Les patients atteints de MG avec Ac anti-MuSK (appelée aussi MuSK-MG, soit environ 5 % des cas de MG) présentent souvent des signes respiratoires. La sévérité de la maladie est d'ailleurs liée au taux d'Ac circulants. Un modèle animal de MuSK-MG a pu être obtenu par transfert passif des Ac de patients à des souris immunodéficientes, une MG se développant chez elles en quelques jours.

La diminution du titre des Ac circulants pathogènes est l'une des stratégies thérapeutiques mises au point dans la MG. Les séances de plasmaphérèse lors d'une poussée de la maladie (crise myasthénique) permettent de l'obtenir. Une autre approche innovante, cette fois-ci sous la forme d'une immunothérapie vise à augmenter le catabolisme naturel de ces Ac. Ainsi, le récepteur néonatal Fc (FcRn) régule le catabolisme des immunoglobulines de type G (IgG) en diminuant leur dégradation lysosomale. L'utilisation d'antagonistes de ce FcRn empêche le recyclage des IgGs et favorise leur dégradation. Dans le contexte de la MG, ceci favoriserait la clairance des IgG pathogènes et réduirait leur effet délétère au niveau clinique. L'efgartigimod (ou ARGX-113) est le fragment Fc d'un anticorps monoclonal de type IgG1 humain amputé du domaine variable (Fab). Ce fragment Fc a été modifié pour assurer une liaison de forte affinité aux FcRn, en particulier dans un environnement lysosomal acide.

Dans cette étude, les souris ont reçu des Ac de patients Musk-MG d'abord quotidiennement, puis une combinaison d'Ac et d'efgartigimod *versus* placebo, pendant les onze jours suivants. Alors que les souris non traitées ou traitées par placebo ont vu leur état clinique se dégrader, les souris traitées par efgartigimod ont montré des signes d'amélioration. Sur le plan humoral, une réduction d'environ 80 % du taux d'Ac humain anti-MuSK circulants a été observée. Sur le plan général, l'efgartigimod empêche la perte progressive de poids habituellement observée chez les souris malades. Au niveau fonctionnel, l'efgartigimod évite la perte de force détectée aux tests d'agrippement. Il réduit aussi la perte de force musculaire et la fatigabilité. En électrophysiologie, on observe un décrétement moindre lors de la stimulation nerveuse répétitive. En revanche, aucune différence n'a été notée entre les deux groupes concernant les aspects ultrastructuraux de la jonction neuromusculaire. Ces résultats soulignent le potentiel thérapeutique intéressant de cette nouvelle molécule dans cette forme spécifique de MG.

## Commentaire

Cette étude est extrêmement prometteuse, mais a des limites. Le nombre d'animaux (n=16) est réduit, le bénéfice et la toxicité nécessitent d'être étudiés à plus long terme, et les Ac anti-MuSK de plusieurs patients devraient pouvoir être comparés.

L'utilisation de l'efgartigimod pourrait s'apparenter à une « plasmaphérèse pharmacologique », visant à réduire le taux d'Ac pathogènes, particulièrement en situation d'aggravation aiguë. Cette molécule a traversé avec succès les étapes de validation préclinique chez le singe. Une étude de phase 1 a montré sa tolérance, défini les doses et les protocoles d'administration optimaux. Un essai de phase 2 randomisé contre placebo a été mené chez 24 patients atteints de la forme de MG associée aux Ac anti-AChR. Cet essai, bien qu'encore limité par le nombre de patients, a montré la bonne tolérance, et l'efficacité clinique de l'efgartigimod [2]. L'utilisation de l'efgartigimod dans les MG MuSK pourrait être encore plus intéressante puisque dans ce cas, la gravité de la maladie est liée à la quantité d'Ac, ce qui n'est pas vrai dans la forme avec Ac

Alexandra Clarissa  
Bayer Wildberger,  
Jean-Thomas Vilquin  
SU - INSERM UMRS 974,  
Centre de Recherche en  
Myologie, AIM, Groupe  
Hospitalier  
Pitié-Sapètrière, Paris

Contact  
a.bayer@  
institut-myologie.org  
jt.vilquin@  
institut-myologie.org

anti-AChR. Cependant, l'approche n'est pas spécifique des Ac pathogènes et entraîne la déplétion de l'ensemble des IgG, ce qui peut prédisposer certains patients aux infections. Le traitement ne cible pas les acteurs cellulaires de la réponse immunitaire (plasmocytes, cellules T et B auto-réactives) et sa durée d'action concerne le moyen terme (quelques semaines). Traitement d'attaque, traitement de fond, en relais ou substitution des immunoglobulines polyvalentes ou de la plasmaphérèse, la place de l'efgartigimod dans l'arsenal thérapeutique reste

encore à définir. Dans tous les cas, cette molécule représente une nouvelle classe thérapeutique non seulement dans la MG mais aussi pour les maladies auto-immunes médiées par des IgGs en général.

### Preclinical evidence of the therapeutic benefit of Efgartigimod in a model of myasthenia gravis mediated by anti- MuSK antibodies

#### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Huijbers MG, Plomp JJ, van Es IE, *et al.* Efgartigimod improves muscle weakness in a mouse model for muscle-specific kinase myasthenia gravis. *Exp Neurol* 2019 ; 317 : 133-43.
2. Howard JF Jr, Bril V, Burns TM, *et al.* ; Efgartigimod MG Study Group. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. *Neurology* 2019 ; 92 : e2661-73.



**IGBMC call for  
group leader positions  
in Translational Medicine & Neurogenetics**

The Translational Medicine department ([www.igbmc.fr](http://www.igbmc.fr)) is welcoming applications for group leader positions (junior and senior) and aims to reinforce one of the following research axes:

- Neurological or muscle disorders with a focus on cellular biology, genetics, imaging, electrophysiology and/ or therapeutic development,
- Animal and cell (iPS, organoids) models of neurological and/or muscle diseases,
- Bioinformatic and large-scale analysis dedicated to human pathologies.

Your application: Expression of interest will include, in a single PDF file, a curriculum vitae, a list of publications, names and contact of three referees, a brief description (2 to 4 pages) of past achievements and a detailed description (4 to 5 pages) of future research. Applications should be addressed to [TMNcall2019@igbmc.fr](mailto:TMNcall2019@igbmc.fr) subject: TMNcall2019.

The call is open until July 15<sup>th</sup> 2019. Pre-selected candidates will be invited to the IGBMC to present a seminar and will be interviewed by the scientific direction of the IGBMC.