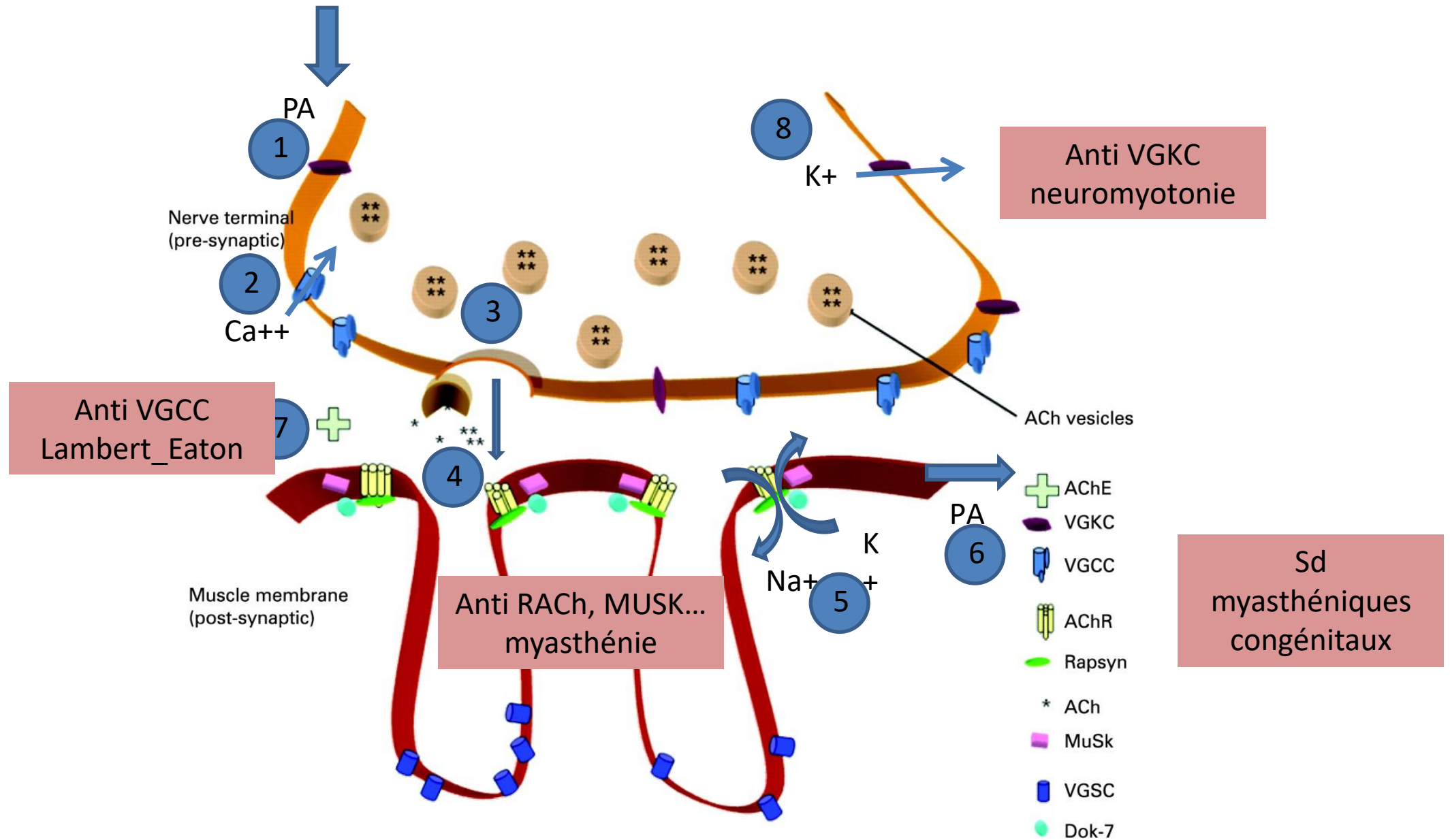


Principes du diagnostic des anomalies de la jonction neuromusculaire

Pascal Cintas

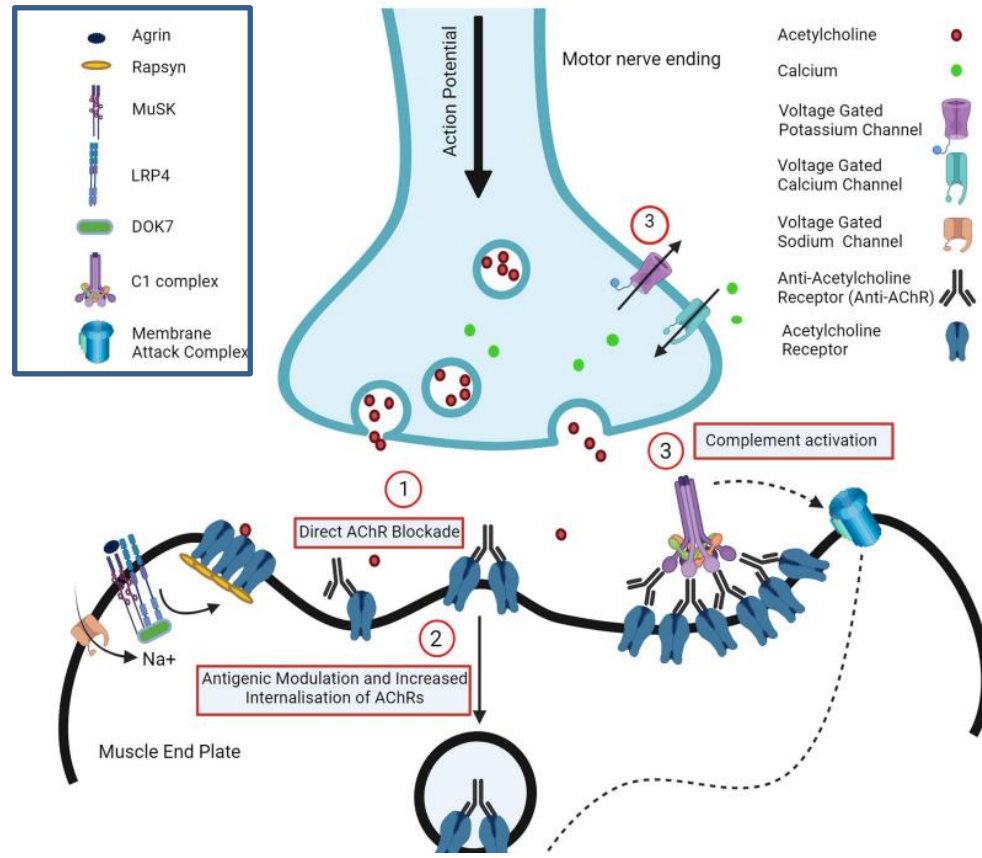
CRMR Neuromusculaires CHU Toulouse



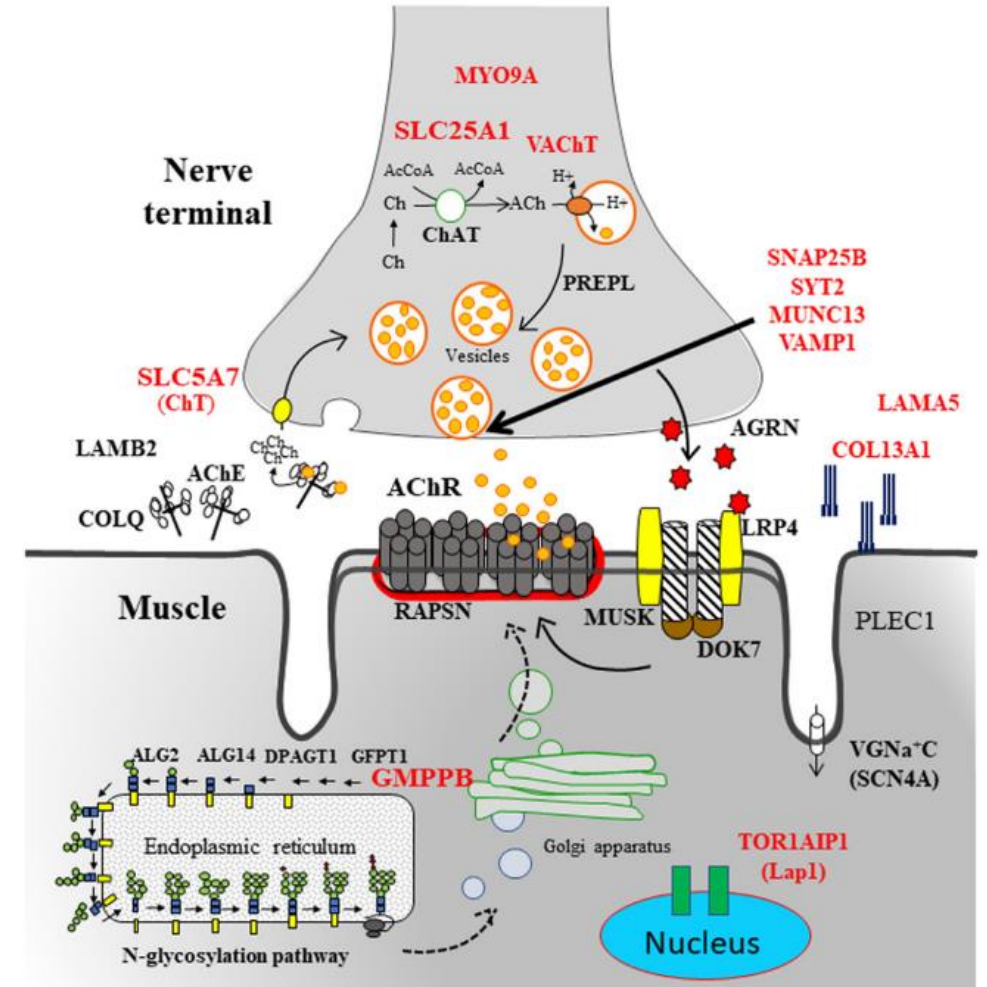


Généralités: les acteurs

Myasthénies auto-immunes



Syndromes myasthéniques congénitaux



Myasthénie AI et anticorps

Anti-Récepteur à l'Acetyl Choline:

- Spécifiques
- Positifs dans 85% des Myasthénies généralisées
- Positifs dans 50-60% des Myasthénies oculaires
- Penser à recontrôler si négatif

Anti-RACH faible affinité:

- Cell based assays versus radioimmuno assays
- Positifs dans 30-60% des Myasthénies généralisées Séronégatives

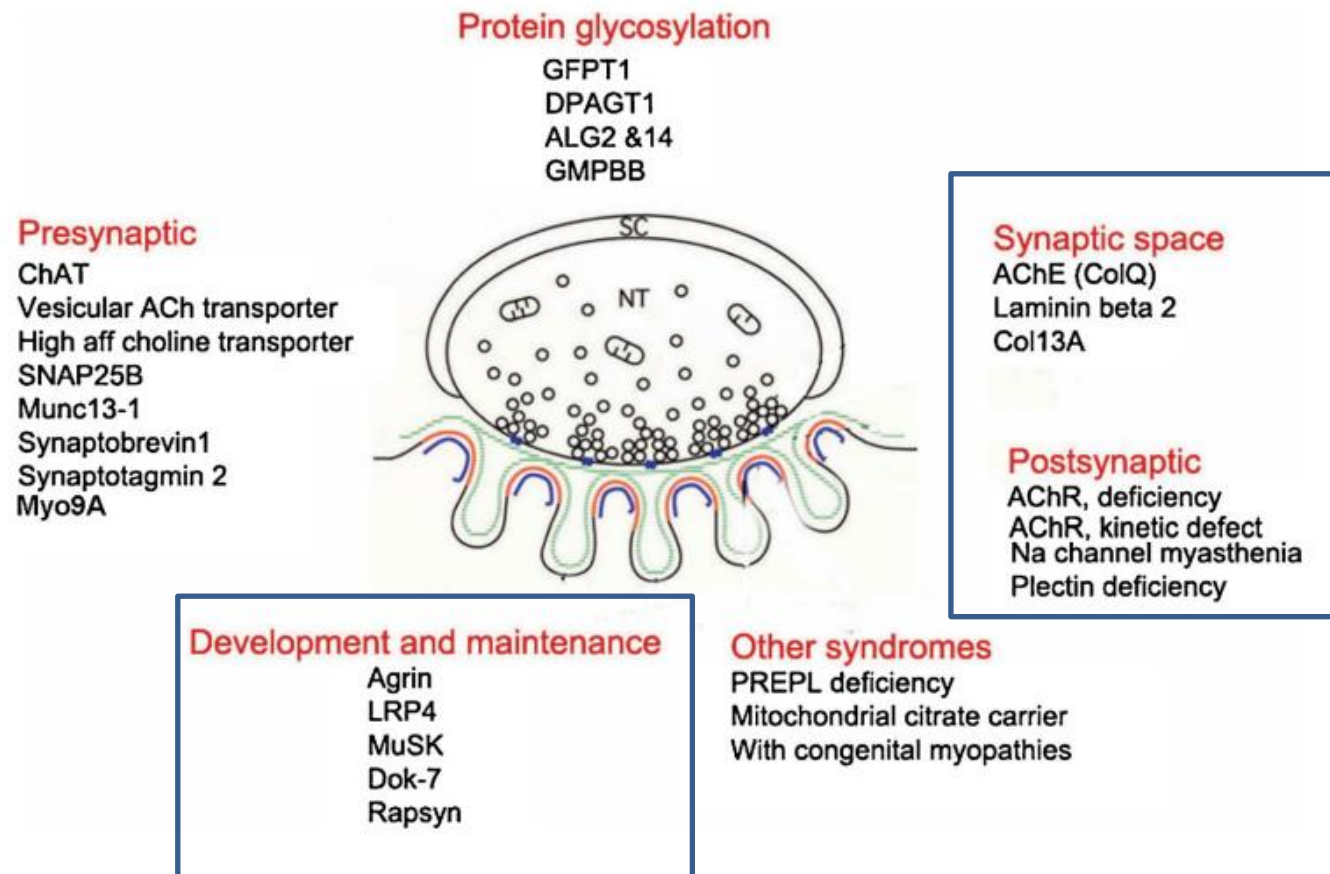
Anti-MUSK:

- Spécifiques
- Positifs dans 30-60% des Myasthénies généralisées Séronégatives

Anti-LRP4:

- Peu spécifiques (Myasthénies anti-Rach et autres myopathies)
- Positifs dans 15-20 % des Myasthénies généralisées Séronégatives

Syndromes myasthéniques congénitaux



Implications thérapeutiques:

- COLQ et canal lent aggravés par anticholinestérasiques
- Sensibilité canal lent à Fluoxétine et quinidine
- Agrin-LRP4-MUSK-DOK7 très sensibles au salbutamol

Principes physiologiques du décrétement

Le renouvellement de l'Acetyl Choline nécessite 1 sec après stimulation

Fréquence de stimulation $>1/\text{sec}$
(1 Hz)



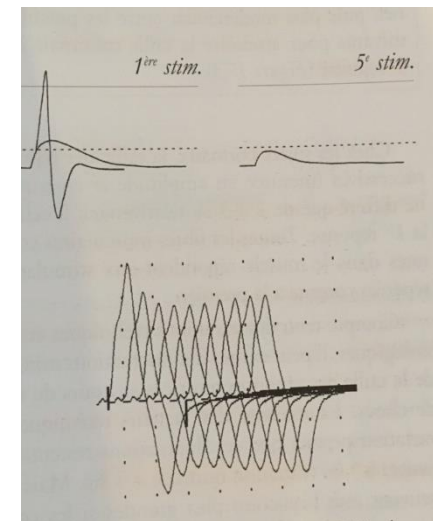
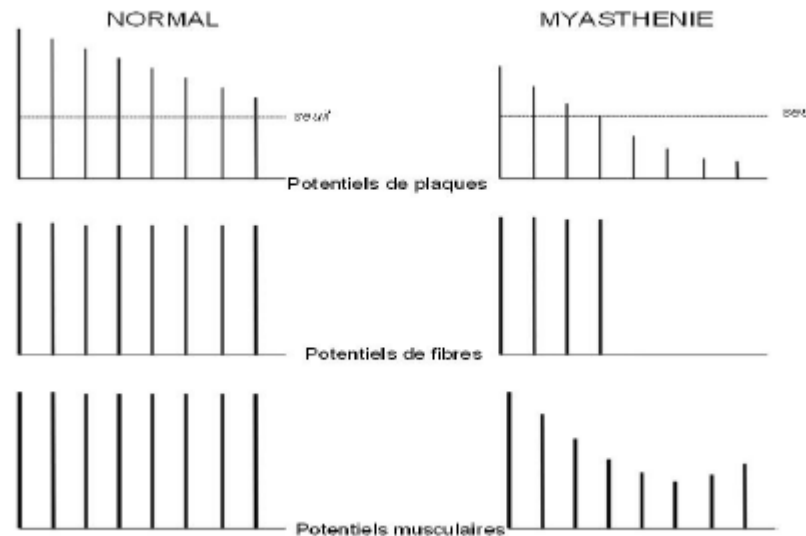
↓ Qté d'Ach dans la fente à
chaque stimulation



↓ Amplitude du potentiel de
plaque

Le facteur de sécurité

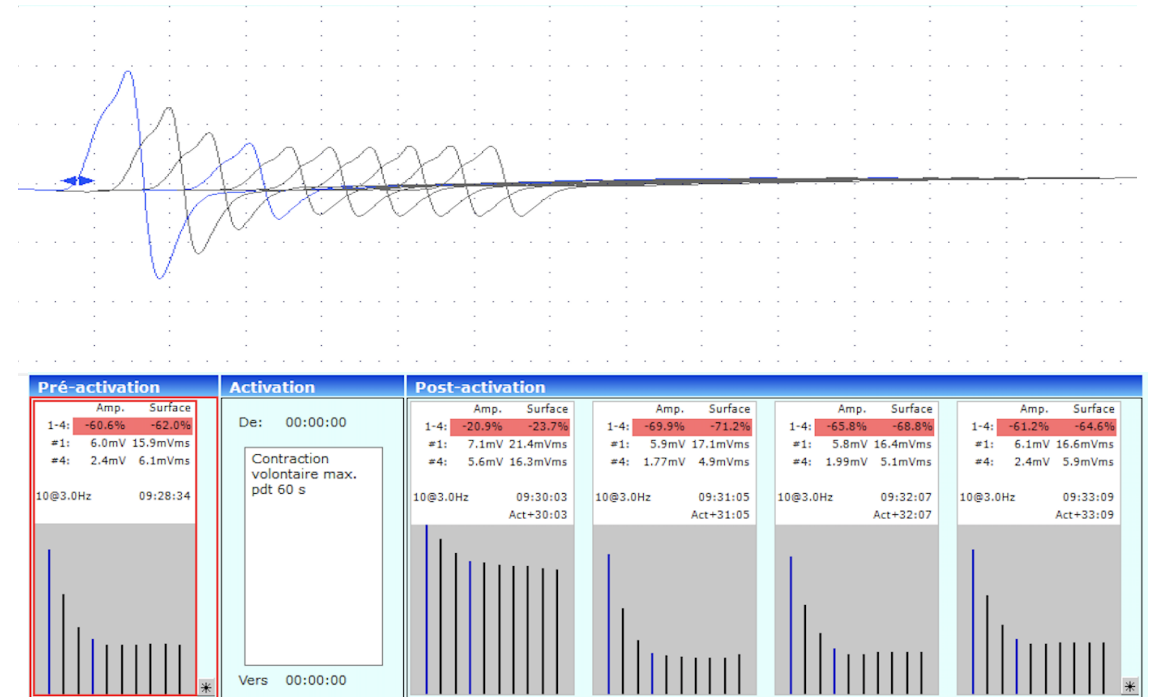
Chaque potentiel de plaque, même diminué, atteint le seuil de dépolarisation suffisant pour donner un PAM stable en amplitude (réponse au coup par coup)



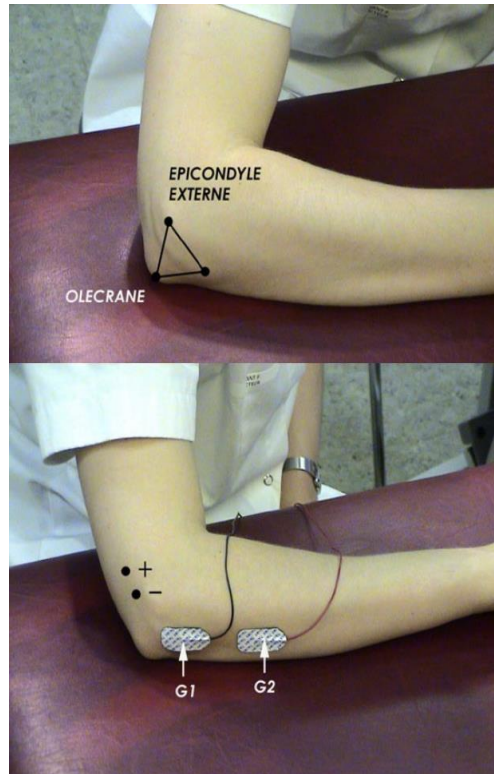
Techniques des stimulations répétitives

Stimulations répétitives à 3 Hz = recherche d'un DÉCRÉMENT (atteinte post-synaptique)

- Electrode de surface
- **Intensité minimale mais supramaximale**
- Lancement du train après 30s de repos
- Réponse en « U », en « cupule »
 - Décrément sur l'intervalle 1-5 (1-2 +++)
significatif si > **10%**
 - Léger incrément sur l'intervalle 6-10



Radial/Anconé



Spinal/Trapèze



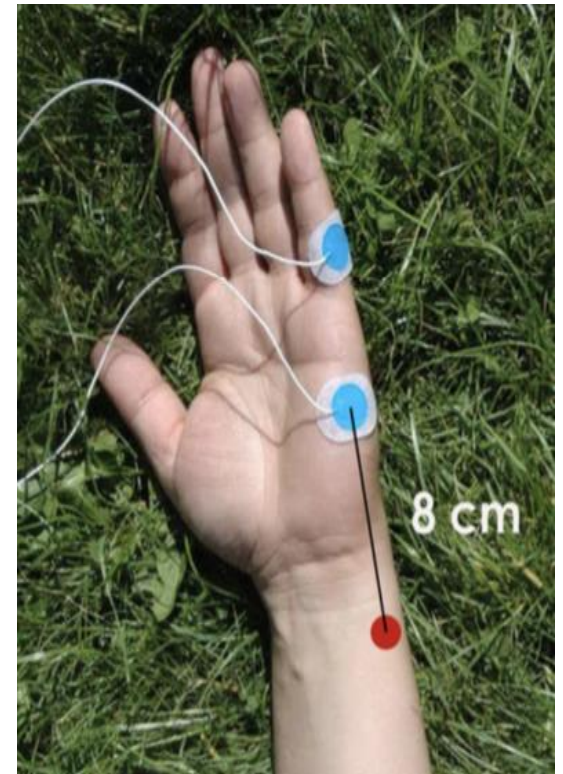
Facial/Nasalis



**XII-V/complexe
sous-mental**



Cubital/Add du V



Quels muscles explorer ?

NEW STRATEGY FOR IMPROVING THE DIAGNOSTIC SENSITIVITY OF REPETITIVE NERVE STIMULATION IN MYASTHENIA GRAVIS

HANNA BOU ALI, MD,^{1,2†} EMMANUELLE SALORT-CAMPANA, MD,^{1,2,3†} AUDE MARIE GRAPPERON, MD,^{1,2}
JULIEN GALLARD, MD,¹ JEROME FRANQUES, MD,¹ AMANDINE SEVY, MD,^{1,3} EMILIEN DELMONT, MD, PhD,^{1,3}
ANNIE VERSCHUEREN, MD,^{1,3} JEAN POUGET, MD,^{1,2,3} and SHAHRAM ATTARIAN, MD, PhD^{1,2,3}

Table 2. Nerve-muscle systems sensitivity in each clinical subgroup.

Form	OO or nasalis	Trapezius	Anconeus	Submental complex	ADQ	TA
Ocular	33% (2 of 6)	17% (1 of 6)	50% (3 of 6)	33% (2 of 6)	0%	0%
Oculobulbar	71% (5 of 7)	57% (4 of 7)	57% (4 of 7)	43% (3 of 7)	14% (1 of 7)	14% (1 of 7)
Generalized	55% (5 of 9)	78% (7 of 9)	33% (3 of 9)	44% (4 of 9)	11% (1 of 9)	11% (1 of 9)

OO, orbicularis oculi; ADQ, abductor digiti quinti; TA, tibialis anterior.

- 
- Nasalis/Orbiculaire de l'oeil
 - Complexe sous mental
 - Trapèze supérieur/Deltoïde
 - Anconé
 - Tibial antérieur
 - Pédieux/abducteur du V

- Toujours privilégier les territoires symptomatiques
- Multiplier les sites de façon bilatérale en privilégiant la face, le trapèze, l'anconé

Quel seuil de décréement utiliser?

		Baseline % Decrement						
		Amplitude						
			≥5%		≥7%		≥10%	
		N=608	Sens	Spec	Sens	Spec	Sens	Spec
All	Accessory	112	65.6%	86.3%	49.2%	94.1%	29.5%	96.1%
	Facial	98	51.0%	82.5%	43.1%	95.0%	37.3%	100%
	Ulnar	81	43.6%	100%	41.0%	100%	41.0%	100%
	Fibular	38	52.6%	89.5%	42.1%	94.7%	42.1%	100%
GMG	Accessory	37	70.3%	86.3%	51.4%	94.1%	29.7%	96.1%
	Facial	27	57.7%	82.5%	50.0%	95.0%	46.2%	100%
	Ulnar	29	51.7%	100%	51.7%	100%	51.7%	100%
	Fibular	16	56.3%	89.5%	43.8%	94.7%	43.8%	100%
OMG	Accessory	14	57.1%	86.3%	35.7%	94.1%	21.4%	96.1%
	Facial	18	26.8%	82.5%	20.0%	95.0%	13.3%	100%
BMG	Accessory	10	60.0%	86.3%	60.0%	94.1%	40.0%	96.1%
	Facial	10	70.0%	82.5%	60.0%	95.0%	50.0%	100%

Diminuer le seuil de 10 à 7% permet de gagner ou maintenir la sensibilité en perdant peu de spécificité

Écueils techniques

- **Mouvements** durant le train de stimulation

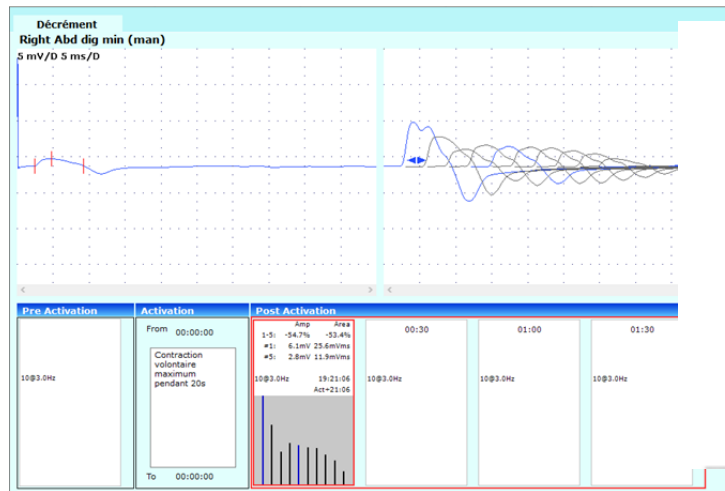
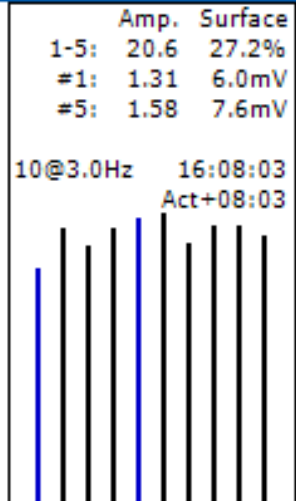
- **Déplacement des électrodes** durant le train

- **Relâchement de la pression sur le nerf** pendant le train

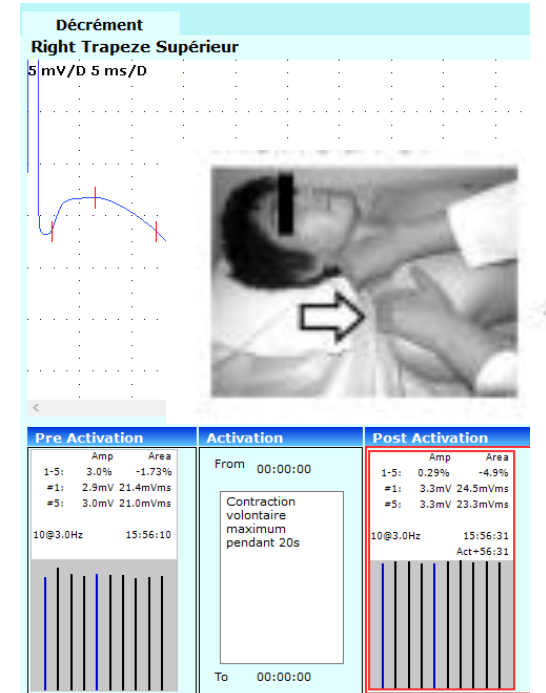
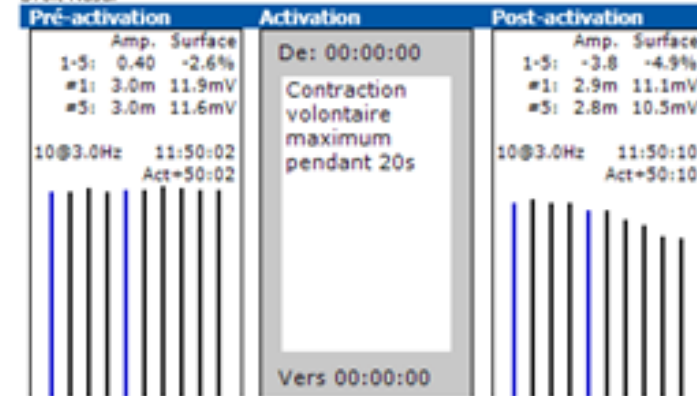
- **Raccourcissement du muscle** pendant le train

Gauche Orbiculaire Levre

Pré-activation



Droit Nasal



Sensibilisation par l'effort?

ONE-MINUTE EXERCISE IS BEST FOR EVALUATION OF POSTEXERCISE EXHAUSTION IN MYASTHENIA GRAVIS

SHIN J. OH, MD,¹ TAIICHI NAGAI, MD,² FERAH KIZILAY, MD,³ and SEMIHA KURT, MD⁴

¹Department of Neurology, University of Alabama at Birmingham, UAB Station, Birmingham, Alabama, USA, 35294

²Kawasaki Medical School, Okayama, Japan

³Faculty of Medicine, Akdeniz University, Antalya, Turkey

⁴Gaziosmanpasa University Faculty of Medicine, Tokat, Turkey

Accepted 14 January 2014

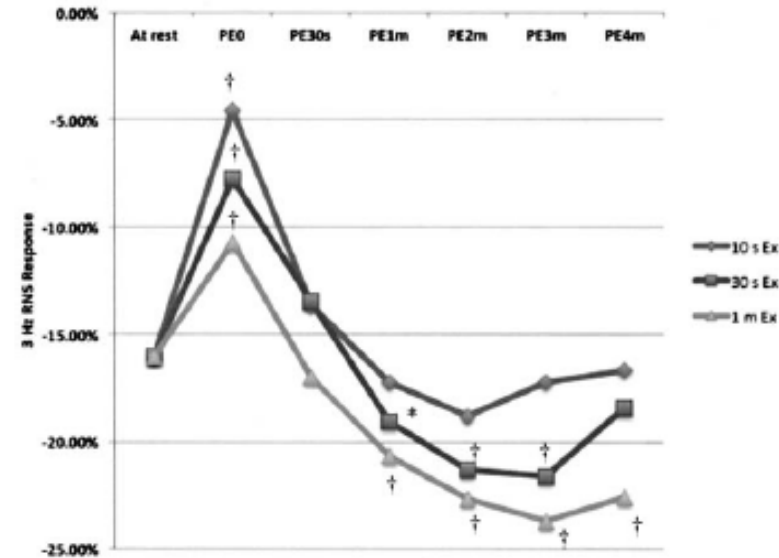


FIGURE 2. Serial decremental responses after exercise. * $P < 0.04$ † $P < 0.004$. PE, postexercise; RNS, repetitive nerve stimulation.

Repetitive facial nerve stimulation in myasthenia gravis 1 min after muscle activation is inferior to testing a second muscle at rest

Alon Abraham^a, Majed Alabdali^b, Abdulla Alsulaiman^b, Ari Breiner^a, Carolina Barnett^a, Hans D. Katzberg^a, Vera Bril^{a,*}

Table 3

Frequency of abnormal decrement ($\geq 10\%$) with facial repetitive nerve stimulation results in 69 MG patients with frontalis and subsequent nasalis recording.

	Whole cohort (n = 70)		Generalized (n = 44)		Ocular (n = 26)	
	Frontalis (n = 70)	Nasalis (n = 70)	Frontalis (n = 44)	Nasalis (n = 44)	Frontalis (n = 26)	Nasalis (n = 26)
Rest	19	26	27	30	4	19
Post activation	20	20	27	27	8	8
After 1 min	23	31	30	27	12	12
Combined with activation	26	27	34	32	12	19
Difference	7	1	7	2	8	0
Combined for rest only	30		36		19	
Difference	12		9		15	

Numbers are in percentages.

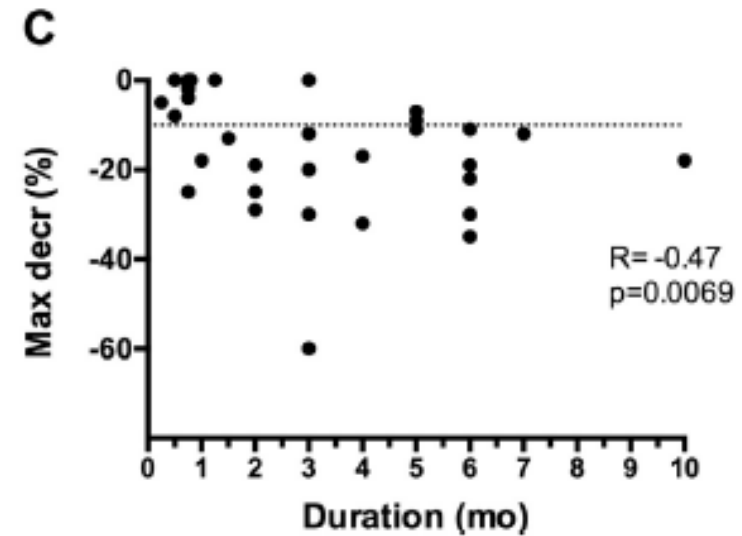
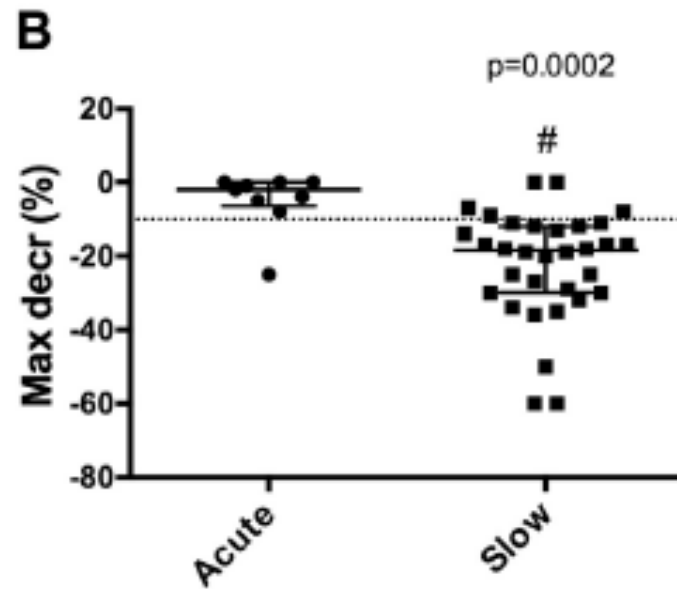
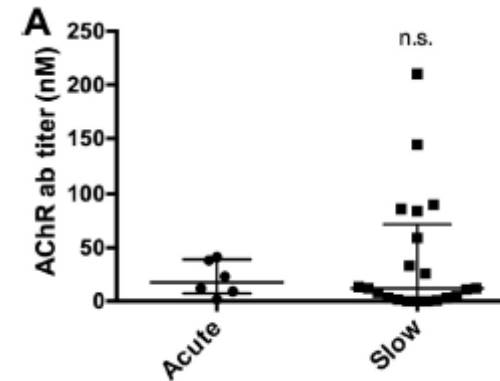
Savoir répéter les explorations

Repetitive nerve stimulation often fails to detect abnormal decrement in acute severe generalized Myasthenia Gravis

Maarika Liik^a, Anna Rostedt Punga^{b,*}

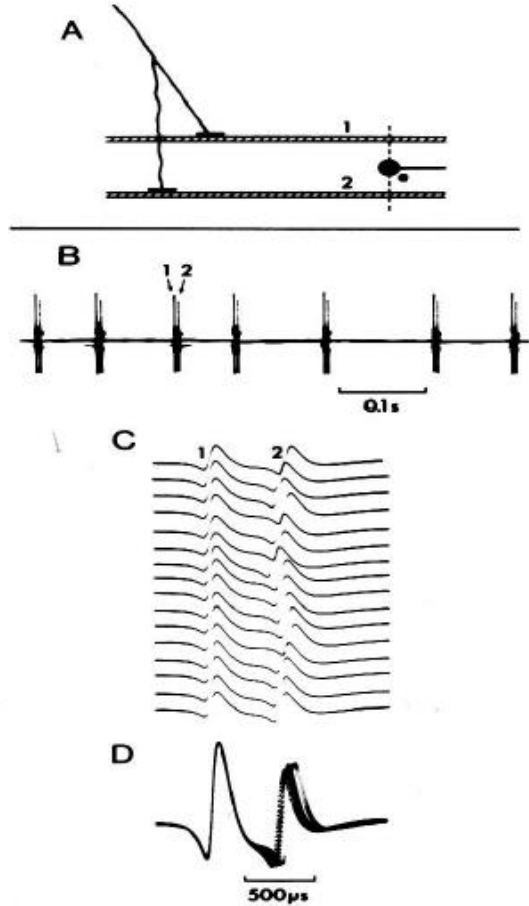
^a Department of Neurology, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

^b Department of Neuroscience, Clinical Neurophysiology, Uppsala University and Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden

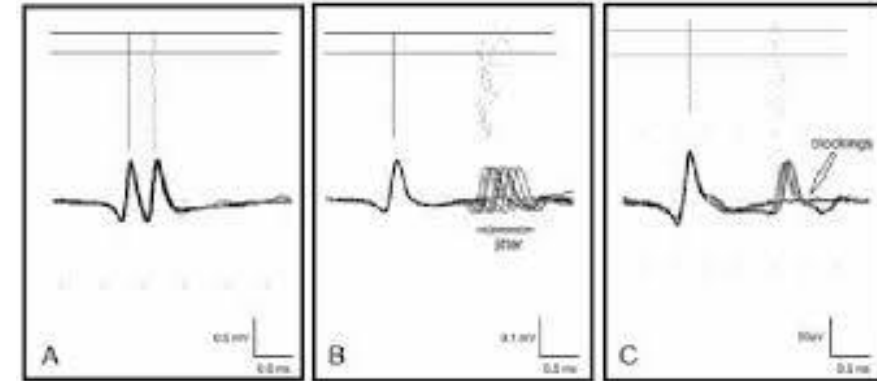
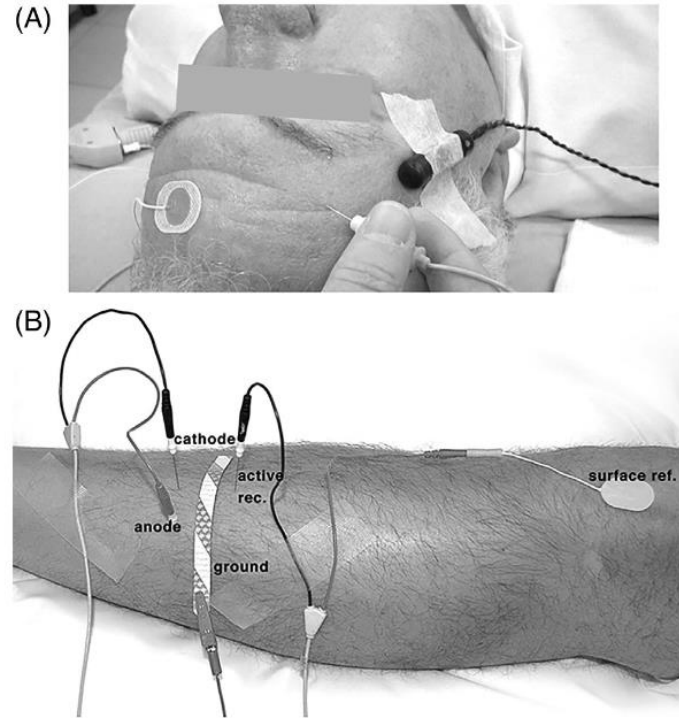


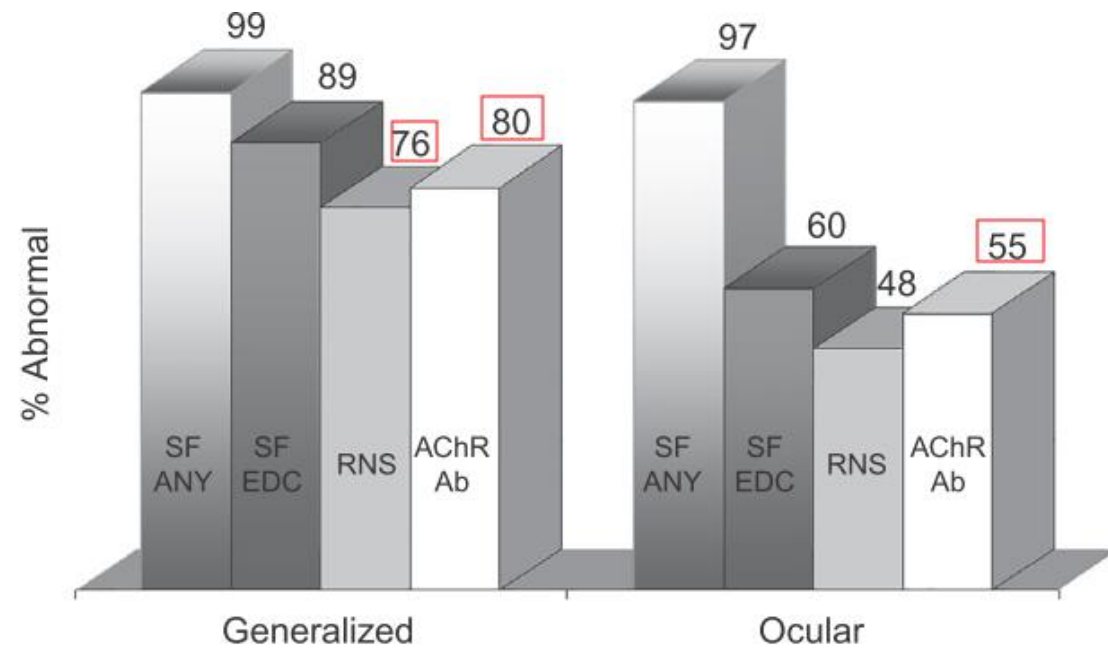
Techniques de la fibre unique

Etude en activité volontaire



Etude en stimulation





Technique intéressante en particulier dans les myasthénies oculaires ++

Ne pas oublier la clinique!

Can the Ice Pack Test be a First Line Approach to Diagnosing Ocular Myasthenia?

Differential diagnosis of ocular myasthenia (OM) is important in patients presenting with ptosis

Existing technique

Single-fiber electromyography (SF-EMG)

- Most sensitive test
- Not readily available



Potential alternative

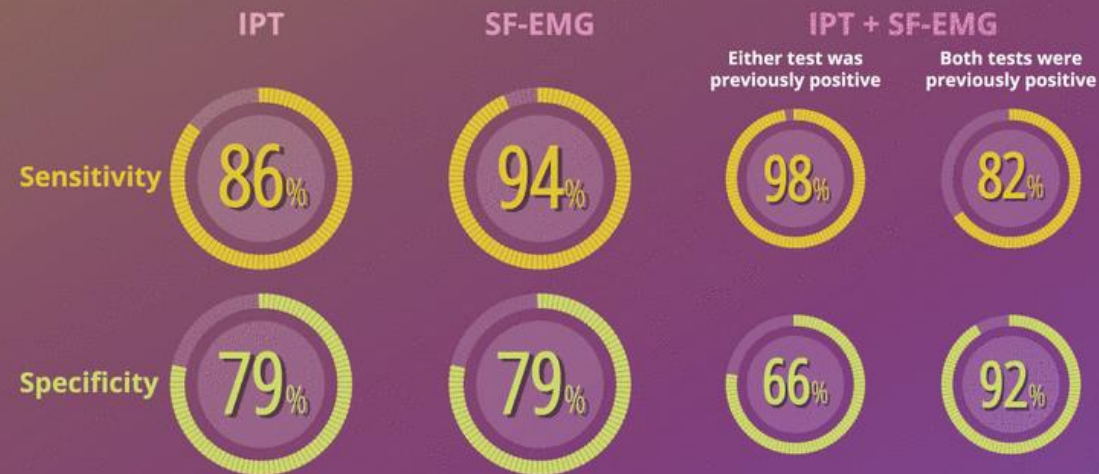
Ice pack test (IPT)

- Quick and simple
- Highly accurate



Study question

How accurate is IPT in comparison with SF-EMG for diagnosing OM in patients presenting with ptosis?



Negative results from both tests strongly suggests alternative diagnoses to OM

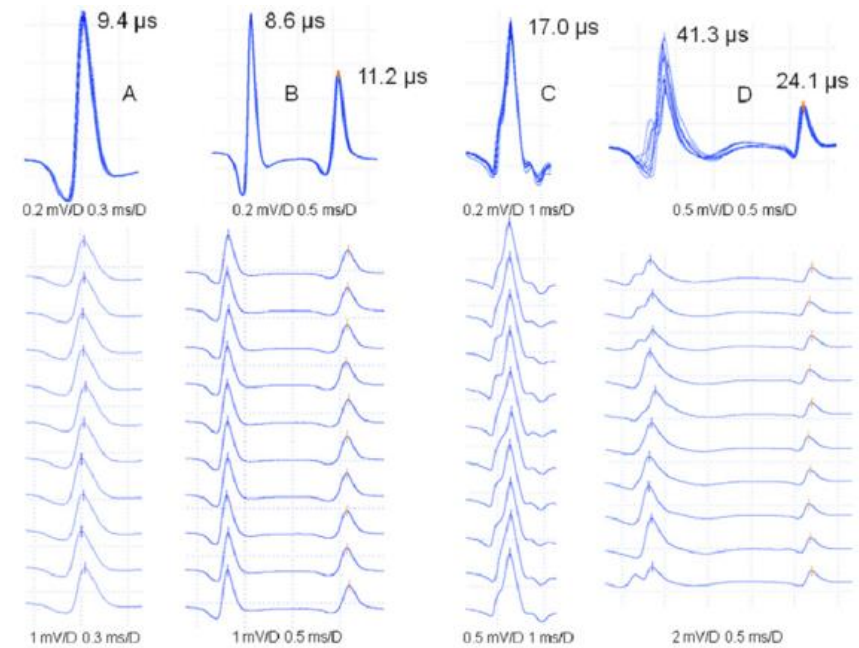
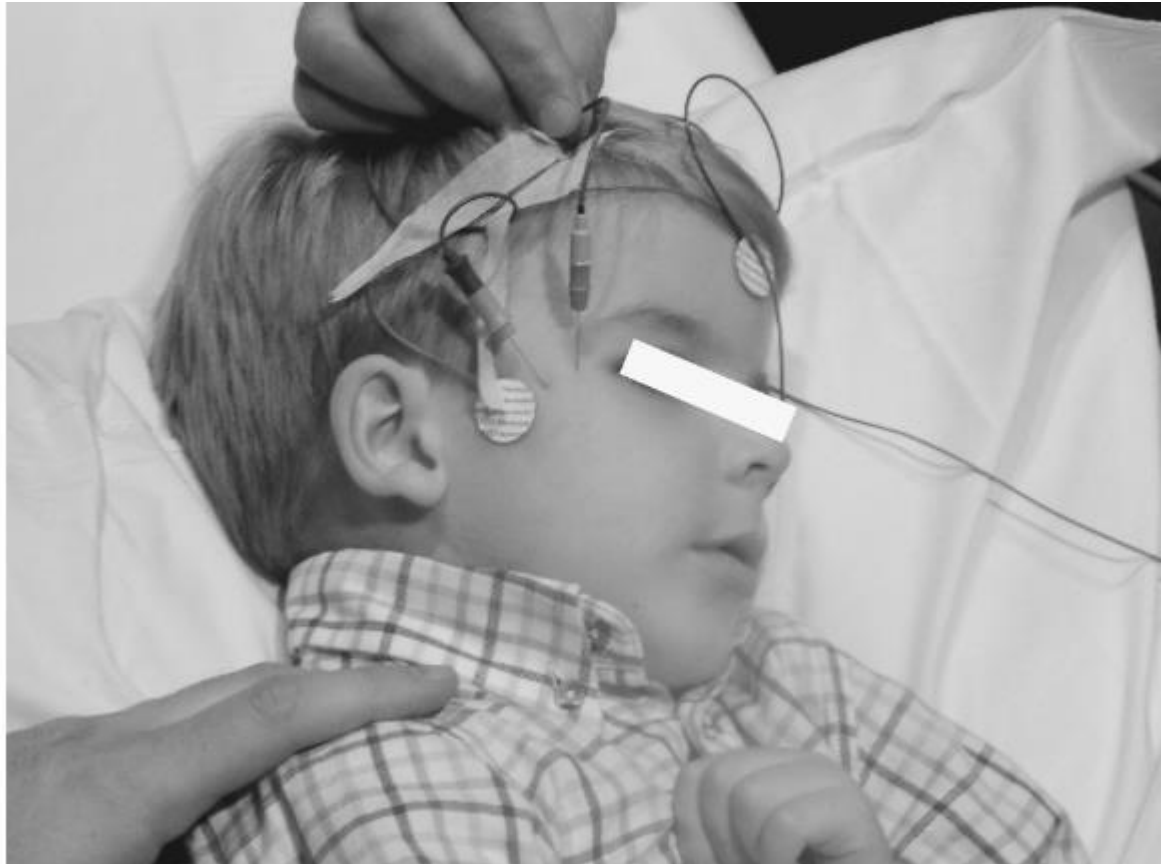


IPT is as accurate as SF-EMG and can be used as a first line test for diagnosing OM

La technique SPACE (*Stimulated Potential Analysis with Concentric Needle Electrodes*)

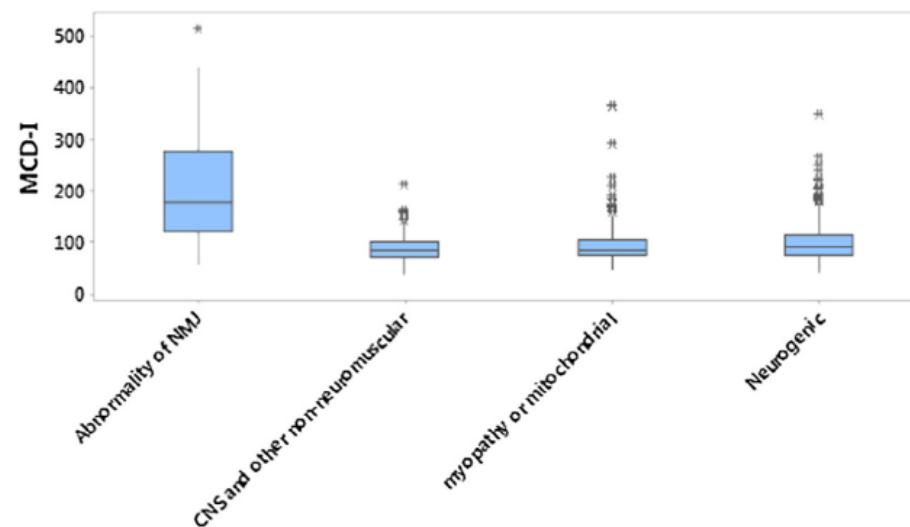
Assessing neuromuscular junction stability from stimulated EMG in children

Matthew C. Pitt^{a,*}, John C. Mchugh^b, Jacquie Deeb^{a,c}, Ralph A. Smith^a



Diagnosis	Number	Number (%) with abnormal MCD
AIMG (anti-MuSK <i>n</i> = 2)	23	21 (91)
Congenital myasthenic syndromes (CMS)	46	39 (85)
DOK 7	15	15 (100)
COLQ	9	8 (89)
CHRNE	4	4 (100)
Rapsyn	3	3 (100)
CHRNA3	3	2 (67)
Slow channel syndrome	2	2 (100)
GFPT1	2	2 (100)
GMPPB	7	2 (29)
Agrin	1	1 (100)
Probable myasthenia (not otherwise specified)	25	19 (76)
Neuromuscular blocking agents (NMBA)	3	3 (100)
Botulism	9	7 (78)
Primary NMJ diagnoses (Total)	106	89 (84)

Boxplot of MCD-I by major diagnostic categories



Place de l'électrophysiologie à l'ère de la génétique

Next generation sequencing in a large cohort of patients presenting with neuromuscular disease before or at birth



Emily J. Todd¹, Kyle S. Yau¹, Royston Ong¹, Jennie Slee², George McGillivray³, Christopher P. Barnett⁴, Goknur Haliloglu⁵, Beril Talim⁶, Zuhail Akcoren⁶, Ariana Kariminejad⁷, Anita Cairns⁸, Nigel F. Clarke^{9,10}, Mary-Louise Freckmann¹¹, Norma B. Romero¹², Denise Williams^{13,14}, Caroline A. Sewry^{13,14}, Alison Colley¹⁵, Monique M. Ryan¹⁶, Cathy Kiraly-Borri¹⁷, Padma Sivadorai¹⁸, Richard J.N. Allcock¹⁹, David Beeson²⁰, Susan Maxwell²⁰, Mark R. Davis¹⁸, Nigel G. L. ^{1,18} and Christopher ^{1,18}

A conclusive genetic diagnosis was achieved for 18/38 families (47 %, Table 2). This included two kindreds with FADS, six with arthrogryposis and 10 presenting with a congenital myopathy. From these results, autosomal

Family	Chr Position	Gene
3 ^{aWES}	3:42728042	KLHL40
	3:42730455	
4 ^{aWES}	3:42730521	KLHL40
	3:42730521	
16 ^{WES}	3:42727156	KLHL40
	3:42727156	
20 ^{NSES}	3:42728041	KLHL40
	3:42728041	
5 ^{aWES}	2:170382132_9	KLHL41
	2:170382132_9	
12 ^{aWES}	2:220331929_30	SPEG
	2:220331929_30	
38 ^{aWES, NSES}	6:142729324	GPR126
	6:142729324	
14 ^{NSES}	23:149809808	MTM1
6 ^{WES}	19:38951109	RYR1
	19:38980890	
8 ^{WES}	19:38987106	RYR1
	19:39071143	
13 ^{NSES}	19:38946103	RYR1
	19:39071143	
9 ^{WES}	2:152539199	NEB
	2:152539199	
2 ^{aWES}	3:81698005	GBE1
	3:81691968	
10 ^{WES}	2:233394798	CHRNA
	2:233398996	
15 ^{NSES}	2:233406191_2	CHRNA
	2:233406191_2	
1 ^{WES}	17:10544634	MYH3
11 ^{NSES}	17:10549042	MYH3
7 ^{aWES}	2:233347865	ECEL1
	2:233346560	



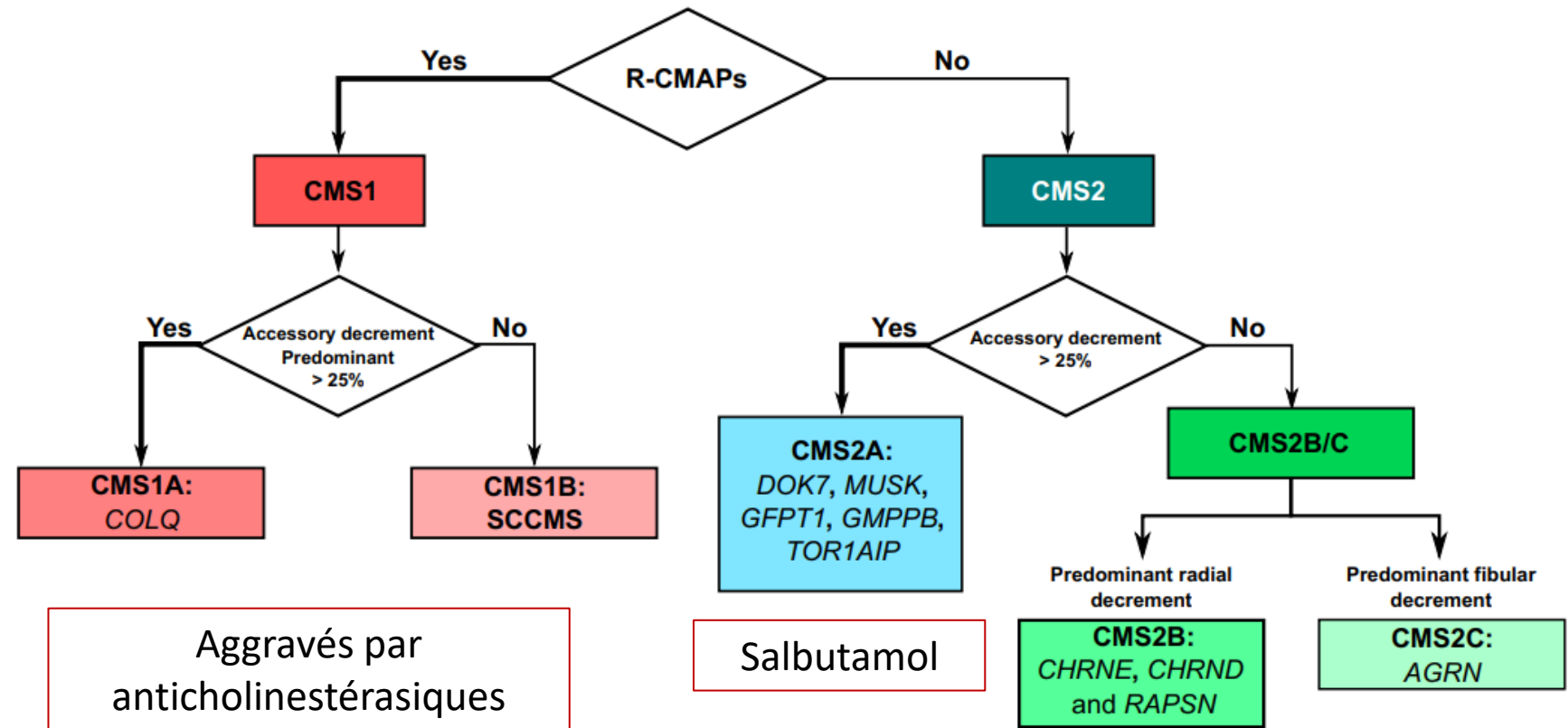
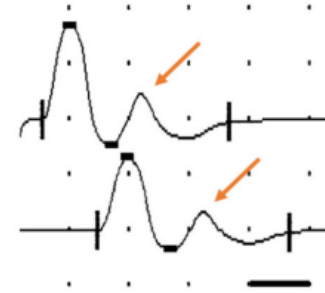
Délai thérapeutique



Syndromes myasthéniques
congénitaux

Diagnostic yield of a practical electrodiagnostic protocol discriminating between different congenital myasthenic syndromes

Tanya Stojkovic^{a,b,*}, Marion Masingue^a, Hélène Turmel^c, Marianne Hezode-Arzel^c, Anthony Béhin^a, Sarah Leonard-Louis^a, Guillaume Bassez^{a,b}, Stéphanie Bauché^b, Patricia Blondy^{d,e}, Pascale Richard^e, Damien Sternberg^{d,e}, Bruno Eymard^a, Emmanuel Fournier^{c,d,f,1}, Rocío Nur Villar-Quiles^{a,b,1}



Savoir repérer les facteurs de risques cholinergiques

Clinical and Electrophysiologic Responses to Acetylcholinesterase Inhibitors in MuSK-Antibody-Positive Myasthenia Gravis: Evidence for Cholinergic Neuromuscular Hyperactivity

Ha Young Shin, Hyung Jun Park, Hyo Eun Lee, Young-Chul Choi, Seung Min Kim 2014

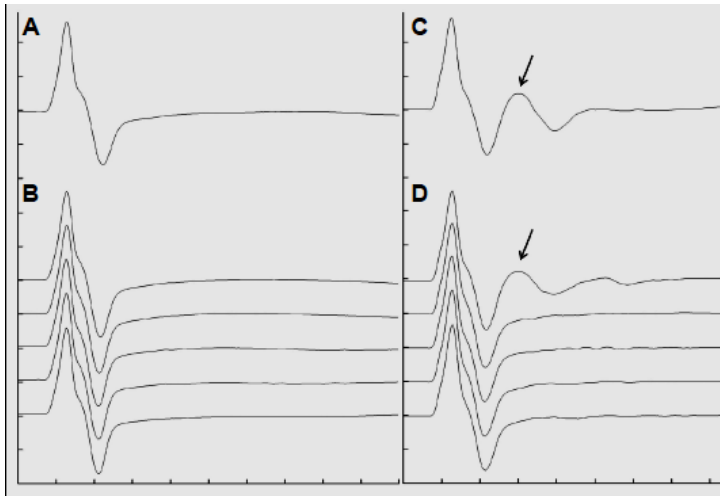


Table 2. Results of electrodiagnostic and neostigmine testing of MG patients with and without MuSK-Ab

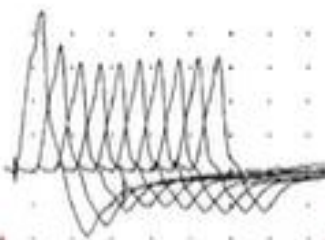
	MuSK- (n=7)	MuSK+ (n=10)	p*
Neostigmine test			
Positivity, n (%)	7 (100)	4 (40.0)	0.035
Side effects of neostigmine			
Muscarinic only, n (%)	5 (71.4)	1 (10.0)	0.004
Nicotinic only, n (%)	0 (0)	1 (10.0)	
Muscarinic and nicotinic, n (%)	1 (14.3)	7 (70.0)	
No side effects, n (%)	1 (14.3)	1 (10.0)	
R-CMAP, n (%)	1 (14.3)	9 (90.0)	

Clinical Significance of Repetitive Compound Muscle Action Potentials in Patients with Myasthenia Gravis: A Predictor for Cholinergic Side Effects of Acetylcholinesterase Inhibitors 2016

Table 3. Responses to oral pyridostigmine bromide (PB)

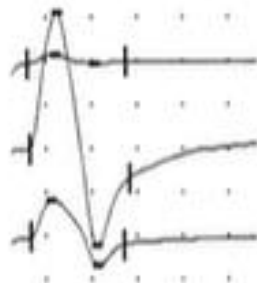
	R-CMAPs (+) (n=24)	R-CMAPs (-) (n=47)	p
Highest daily dose of PB, mg/day, median (IQR)	240 (45-480)	480 (480-480)	<0.001
Intolerance to PB, n (%)	9 (37.5)	0 (0.0)	<0.001
Side effect of PB, n (%)	11 (45.8)	6 (12.8)	0.002
Nicotinic side effect, n (%)	5 (20.8)	2 (4.3)	0.040
Muscle cramp	2	1	
Fasciculation	3	1	
Muscarinic side effect, n (%)	6 (25.0)	4 (8.5)	0.077
Diarrhea	0	1	
Abdominal pain	6	4	
Diaphoresis	1	0	

Fatigabilité ?

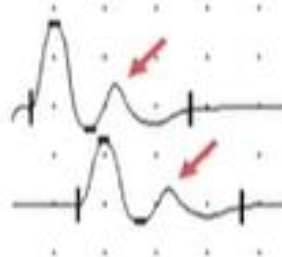


Décrément
myasthénique

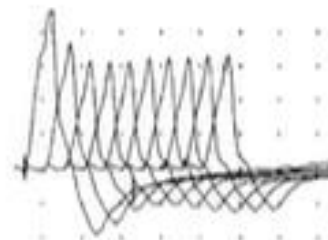
Réponses motrices ?



Amplitudes basses +
incrément post-exercice



Décharges répétitives



Décrément isolé

Défaut de fonction
présynaptique

- Sd Lambert Eaton
- Botulisme
- Rares SMC présynaptiques

Hyperfonction
de la jonction

- Anti-cholinestérasiques
- Déficit en AChE
- Sd du canal lent

Défaut de fonction
postsynaptique

- Myasthénie
- SMC par déficit
en RACH ou en ses
protéines d'ancrage

Melle H V 17 ans **Mutation GFPT1**

- Traitement: MESTINON standard à 7 heures, 11 heures, 15 heures et un MESTINON LP à 20 heures associé à du FIRDAPSE à 7 heures, 11 heures, 15 heures et 20 heures.
- Elle pose le problème de fluctuation de son état physique avec des épisodes de pannes matinales, en particulier pour se réveiller, qui sont très irréguliers, partiellement soulagé par l'introduction du MESTINON LP pris à 20 heures le soir. Il n'existe pas de crampes.
- Elle rapporte de façon assez intéressante que, lors des prises de MESTINON, il est important pour elle de garder une activité au décours pour ne pas éprouver des sensations de panne avant l'effet complet du MESTINON environ une heure après sa prise.

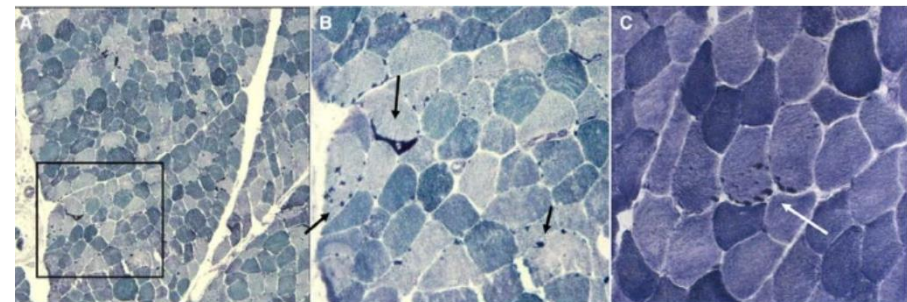
Mutations in GFPT1-related congenital myasthenic syndromes are associated with synaptic morphological defects and underlie a tubular aggregate myopathy with synaptopathy

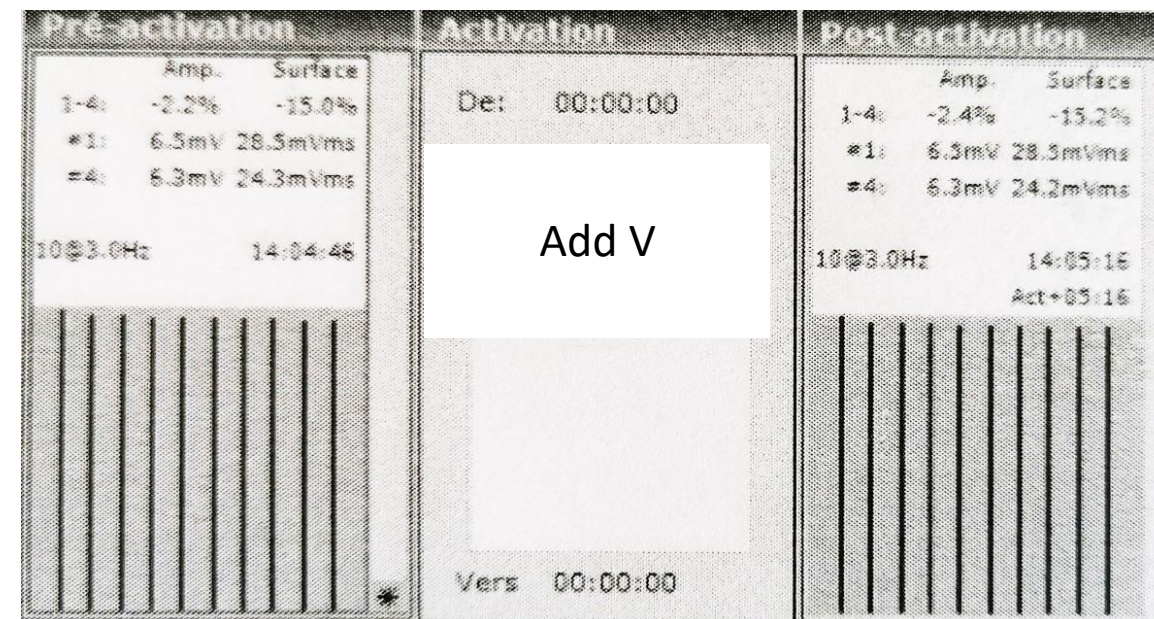
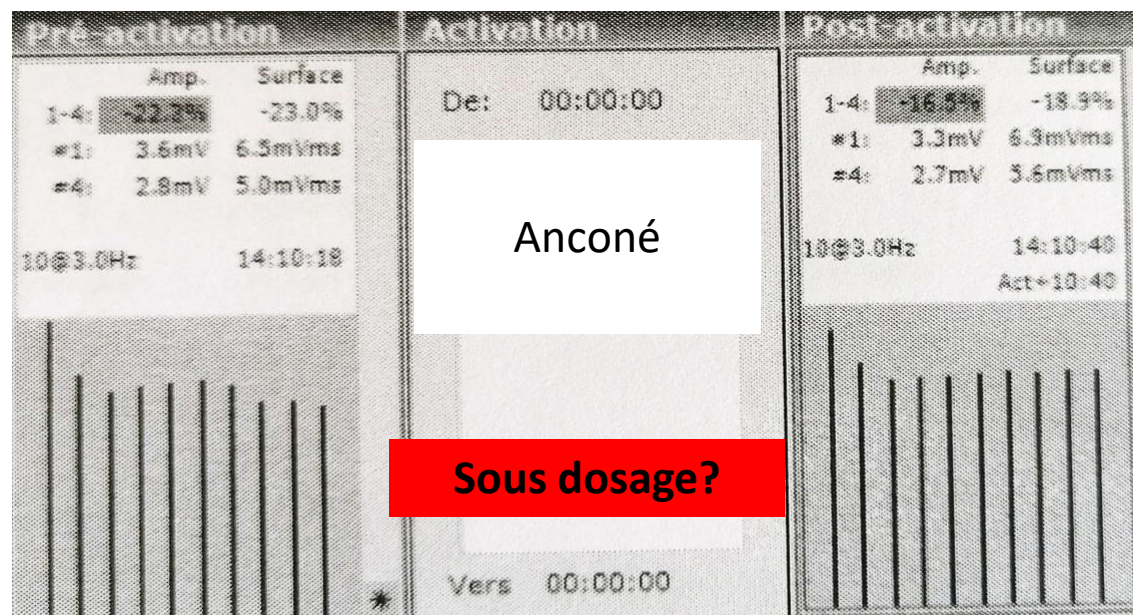
Syndrome myasthénique

Myopathie à agrégats

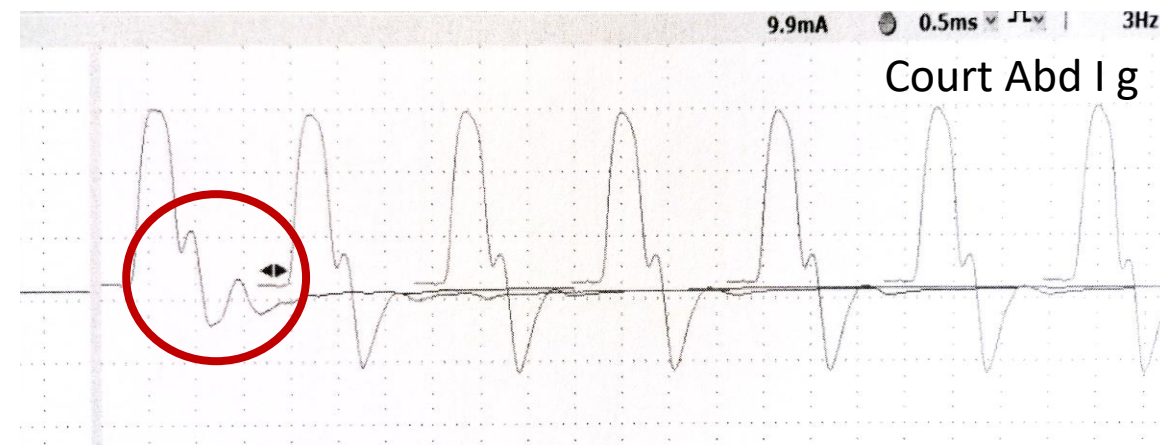
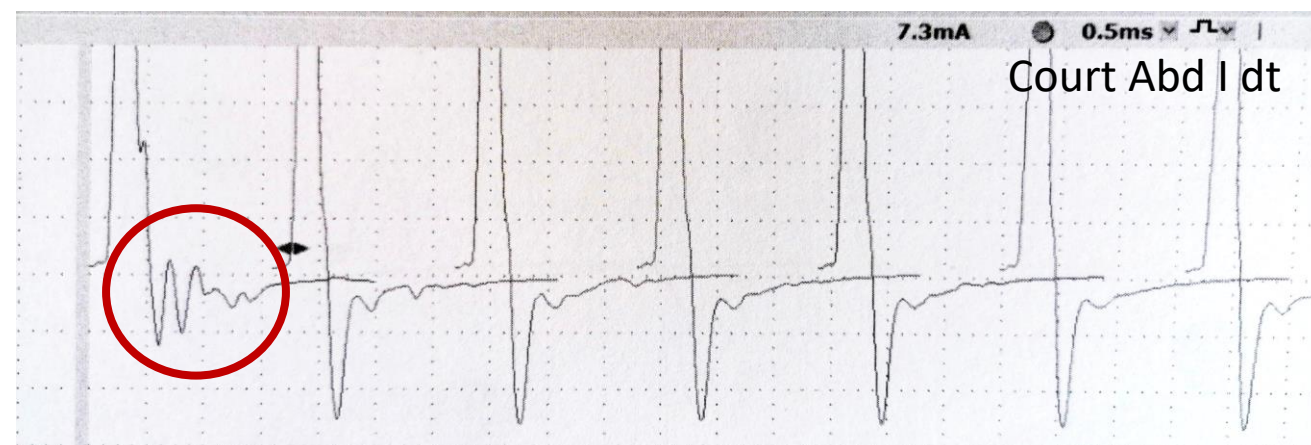
Sous dosage?

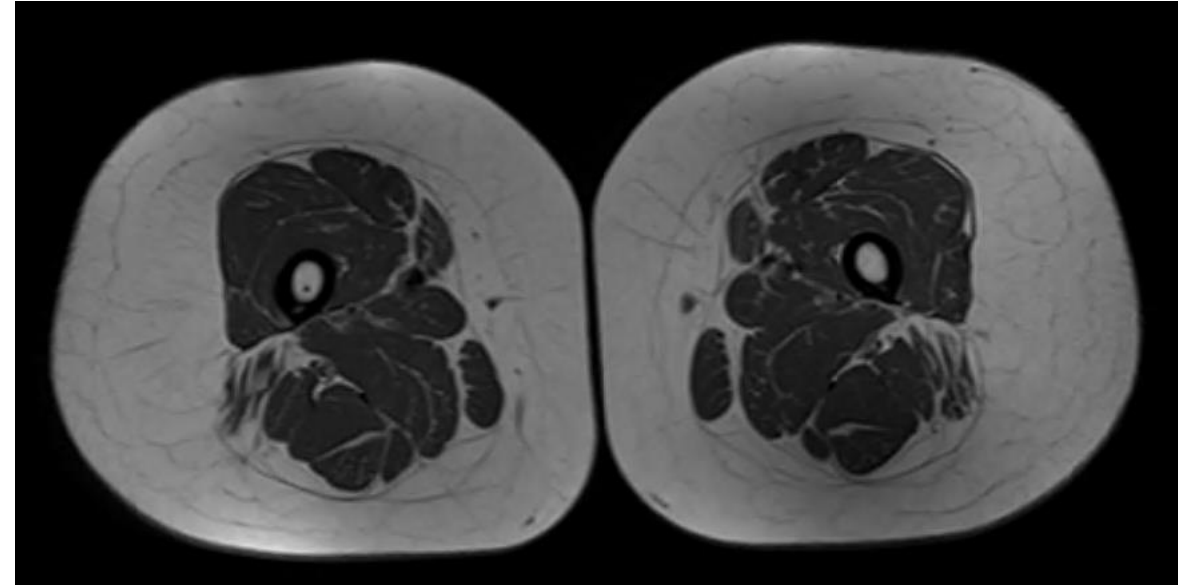
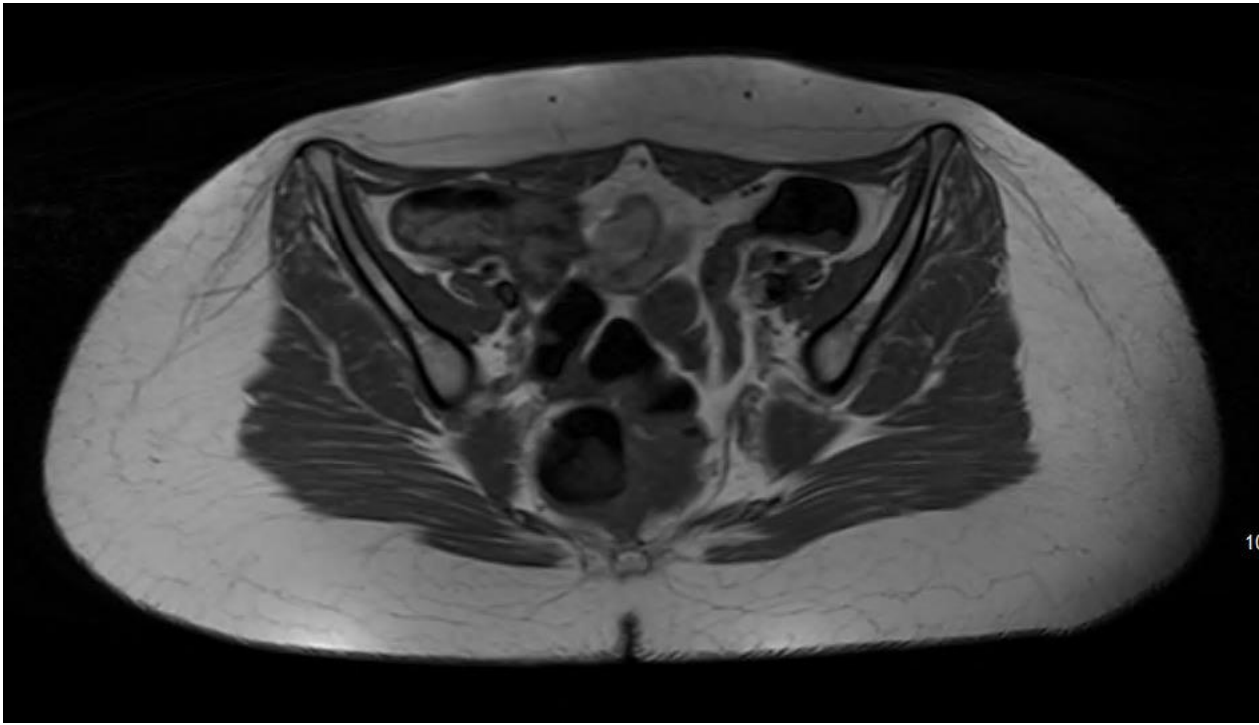
Sur dosage?





Sur dosage





- Le traitement avait ainsi été modifié pour le MESTINON 60 mg le matin, MESTINON 180 mg LP le soir vers 20h00 et FIRDAPSE 10 mg le matin, 20 mg à 11h00, 20 mg à 15h00, 10 mg soir.
- Depuis la modification de son traitement, Victoire se sent améliorée sur le plan fonctionnel, il n'existe plus les épisodes de pannes matinales, en particulier pour se réveiller.
- Elle peut poursuivre ses activités comme auparavant, son périmètre de marche est de l'ordre de 15-20 minutes mais il est même évoqué des promenades de type randonnée ou shopping de 1h voire au-delà.

Traitements de 2ème intention

Qu'est ce qu'un traitement de 2nde ligne?

Immunosuppresseurs conventionnels:

- Azathioprine
- MMF
- Methotrexate

Biothérapies:

- Rituximab
- Autres anti CD20/CD19

Inhibiteurs FcRn:

- Efgartigimod
- Rozanolixizumab

Inhibiteurs du complément:

- Zilucoplan
- Ravulizumab

IgIV/IgSC



Objectif épargne cortisonique:
Patient stable nécessitant une épargne cortisonique

Objectif manifestations minimales:
Patient présentant des symptômes persistants invalidants

Objectif diminution gravité:
Patient présentant des symptômes sévères

Objectif prévention exacerbations:
Patient présentant de fréquentes exacerbations/ crises

Autogreffes de cellules
souches hématopoïétiques

Autres immunosuppresseurs:

- Ciclosporine
- Cyclophosphamide

Immunosuppresseurs conventionnels: azathioprine

- Comparaison CTC + AZA vs CTC+ placebo: 63% d'arrêt des CTC vs 20% avec une différence commençant à apparaître à **15 mois** (Palace et al. 1998)
- Utilisation seule possible: amélioration des formes peu sévères dans 83% des cas dans une petite série. Délai d'effet > **6 mois** (Witte et al. 1984)
- Toxicité hépatique (15%) et hématologique (9%):
 - surveillance bilan hépatique et FNS
 - Dépistage TPMT possible (10% de la population), dosage 6TGN
- Utilisable pendant la grossesse

➤ Traitement d'épargne cortisonique à initier précocement

➤ Traitement des formes peu sévères réfractaires

Immunosuppresseurs conventionnels: MMF

- Études randomisées à 9 mois négatives
- Études rétrospectives: amélioration avec 50% de rémission ou symptômes minimaux après 6 mois associée à une réduction des doses de CTC (Meriggioli et al. 2003; Hehir et al. 2010)
- Toxicité et hématologique :
 - surveillance FNS
- Contre-indiqué pendant la grossesse (malformations foétales)

- Traitement d'épargne cortisonique à initier précocement
- Traitement des formes peu sévères réfractaires

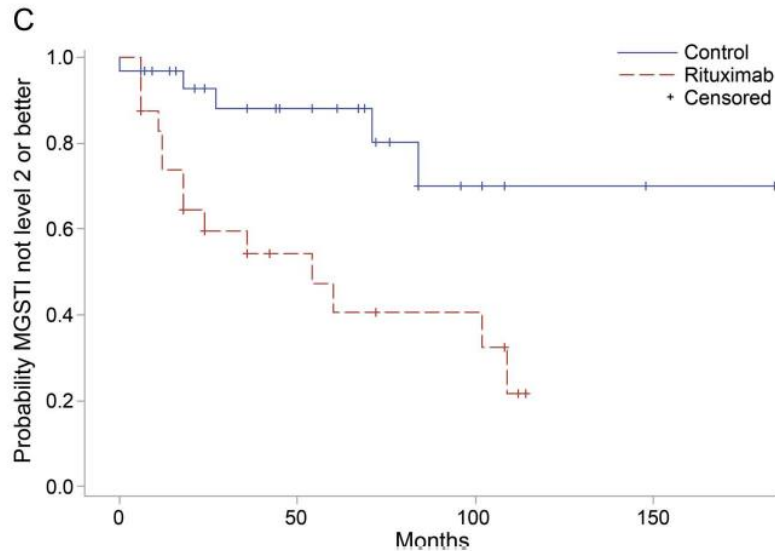
Immunosuppresseurs conventionnels: methotrexate

- Étude contrôlée négative (Pasnorr et al. 2016)
- Études rétrospectives semblant démontrer une efficacité d'épargne cortisonique (Heckmann et al. 2011)
- Toxicité hépatique, photosensibilité, pneumopathies immuno-allergiques:
 - surveillance bilan hépatique
 - Supplémentation acide folique
- Contre-indiqué pendant la grossesse

➤ Traitement d'épargne cortisonique en cas de mauvaise tolérance ou CI des autres immunosuppresseurs

Biothérapie: Rituximab

- Myasthenie anti-MUSK



Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis

Multicenter blinded prospective review

- Manifestations minimales sur le score MGFA PIS: 67% vs 16% dans le groupe contrôle.
- Délai d'obtention du meilleur résultat: 54 mois

Recommendations

Recommendation 1 is unchanged from the 2016 consensus guidance.¹

1. Rituximab should be considered as an early therapeutic option in patients with MuSK-Ab+ MG who have an unsatisfactory response to initial immunotherapy (median 9, range 4–9).

➤ Traitement quasiment de 1^{ère} intention chez les patients insuffisamment contrôlés

Biothérapie: Rituximab

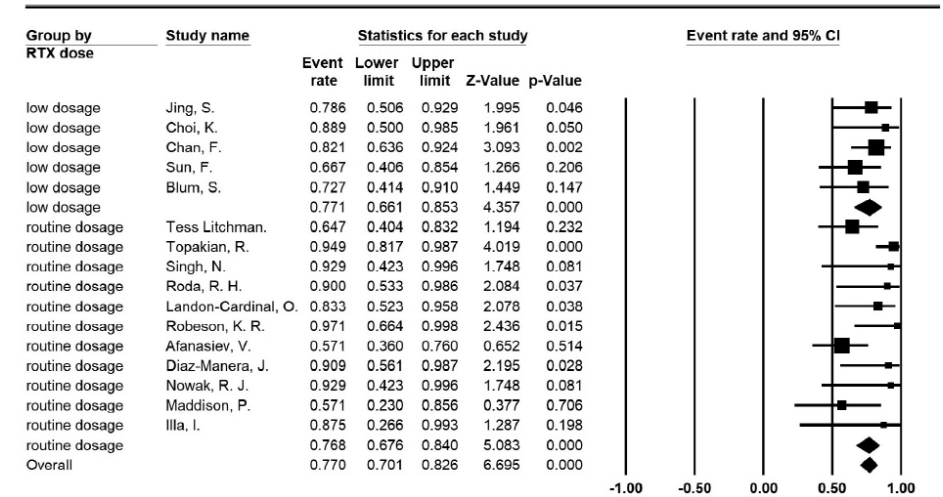
- Myasthenie anti-Rach et séronégatives

Efficacy and safety of different dosages of rituximab for refractory generalized AChR myasthenia gravis: A meta-analysis



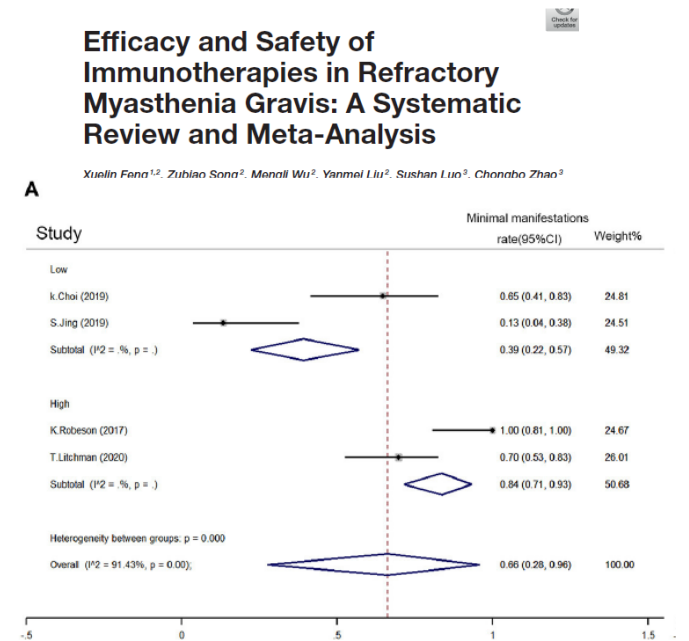
Ting Li ^{a,1}, Guo-Qian Zhang ^{b,1}, Yue Li ^a, Shu-An Dong ^c, Nan Wang ^a, Ming Yi ^a, Yuan Qi ^a, Hui Zhai ^a, Li Yang ^a, Fu-Dong Shi ^{a,d}, Chun-Sheng Yang ^{a,*}

- Amélioration des scores chez 67% des patients
- Manifestations minimales chez 25 à 50 % selon les études.
- 70% des patients peuvent diminuer les doses de corticoïdes <10mg/j
- Probable diminution de la fréquence des exacerbations qui persistent dans 15-20% des cas
- Délai d'obtention du meilleur résultat > 12 mois
- Possibilité de faibles doses pour formes peu sévères

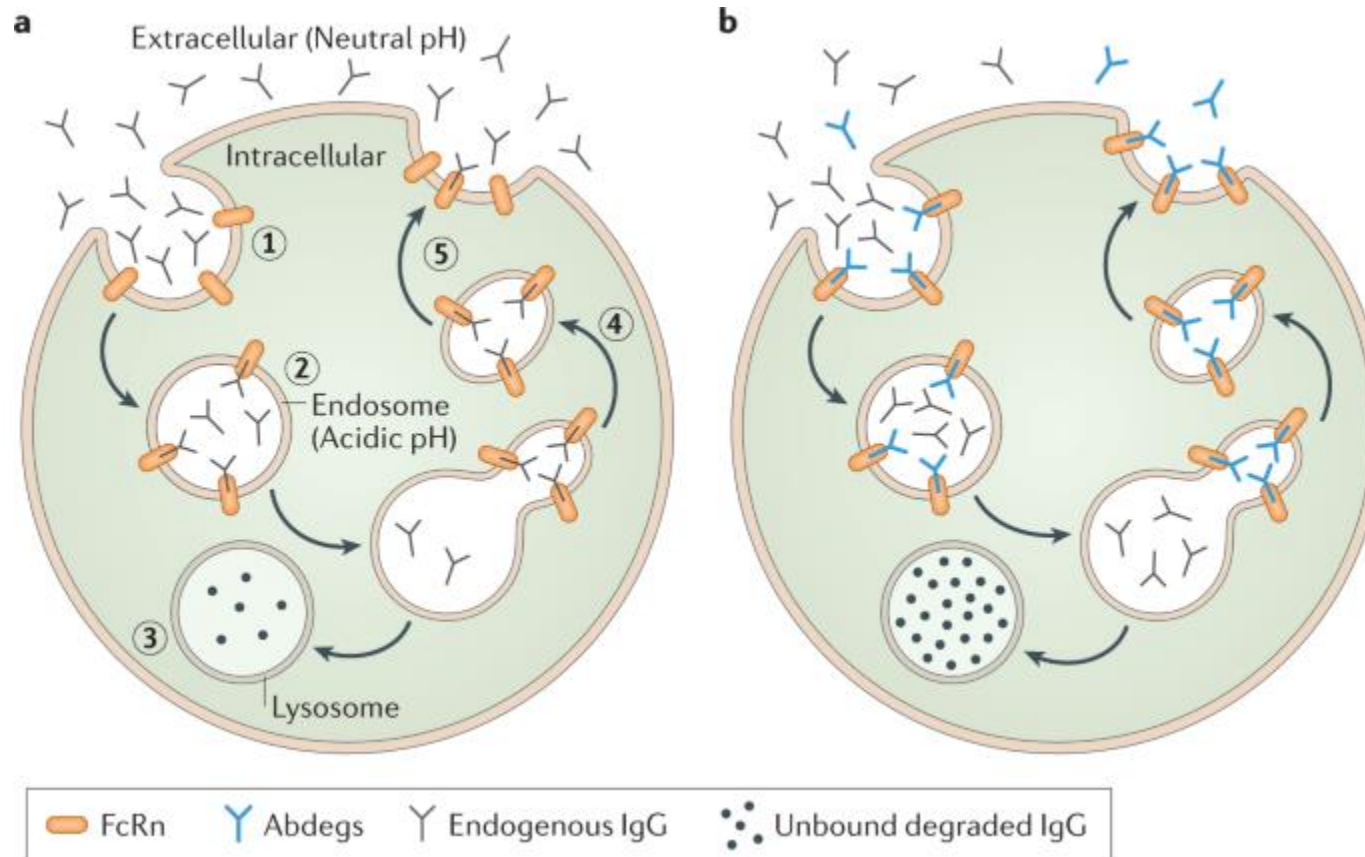


Meta Analysis

Fig. 2. Forest plot showing the efficacy of RTX in AChR-MG patients and 95% confidence interval (CI).



Inhibiteurs fragment FcRn: Efgatigimod, Rozanolixizumab



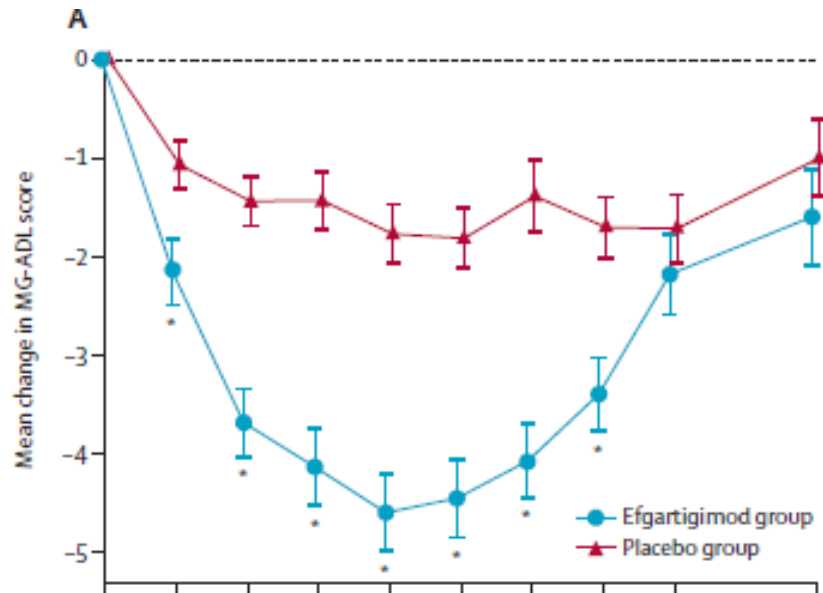
Inhibiteurs fragment FcRn:

Efgartigimod

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

James F Howard Jr, Vera Bril, Tuan Vu, Chafic Karam, Stojan Peric, Temur Margania, Hiroyuki Murai, Malgorzata Billinska, Roman Shakarishvili, Marek Smilowski, Antonio Guglietta, Peter Ulrichts, Tony Vangeneugden, Kimiaki Utsugisawa, Jan Verschuuren, Renato Mantegazza, and the ADAPT Investigator Study Group*

Perfusion IV: 10mg/kg pendant 1h: S1, S2, S3, S4 puis reprise à partir de S7

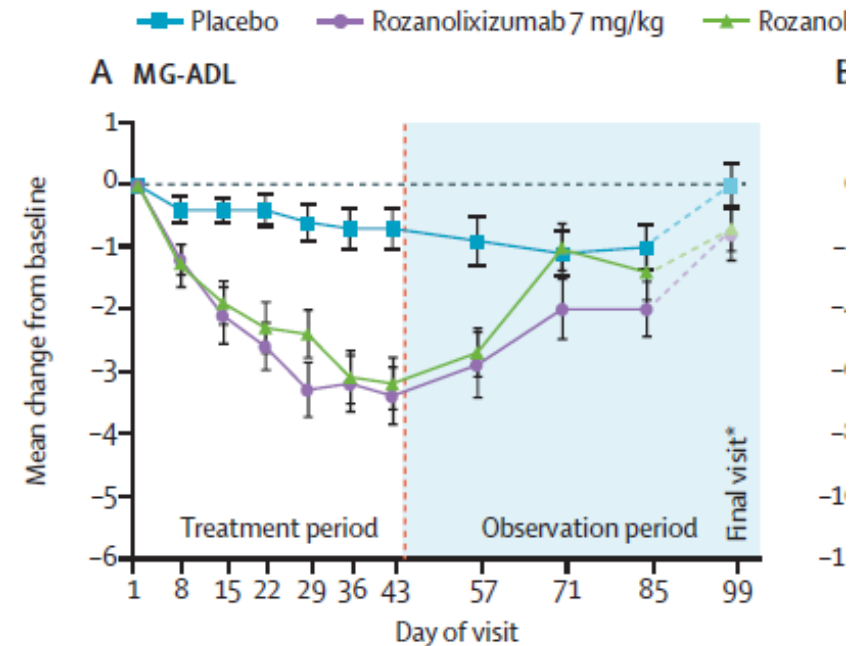


Symptômes minimum: 32%

Rosanoliixizumab

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

Vera Bril, Artur Druzdz, Julian Grosskreutz, Ali A Habib, Renato Mantegazza, Sabrina Sacconi, Kimiaki Utsugisawa, John Vissing, Tuan Vu, Marion Boehnlein, Ali Bozorg, Maryam Gayfiev, Bernhard Greve, Franz Woltering, Henry J Kaminski, on behalf of the MG0003 study team*

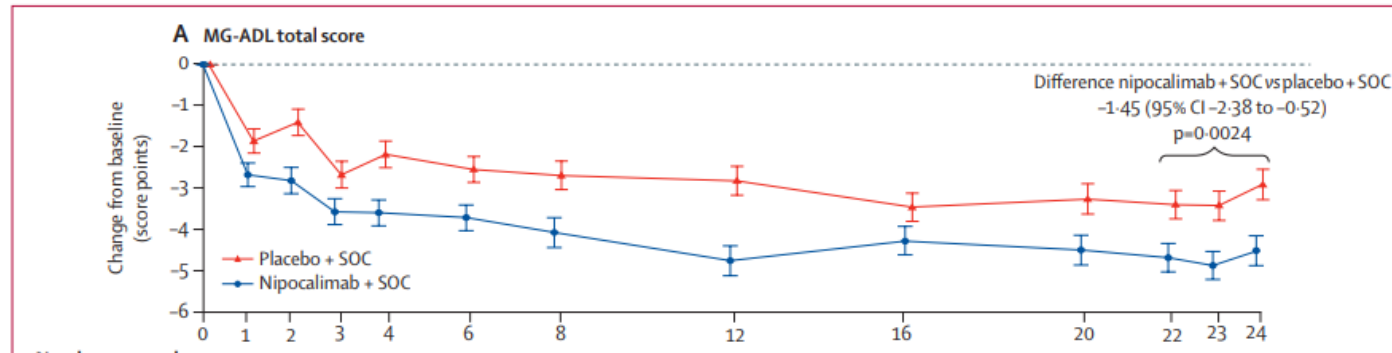


Symptômes minimum: 28%

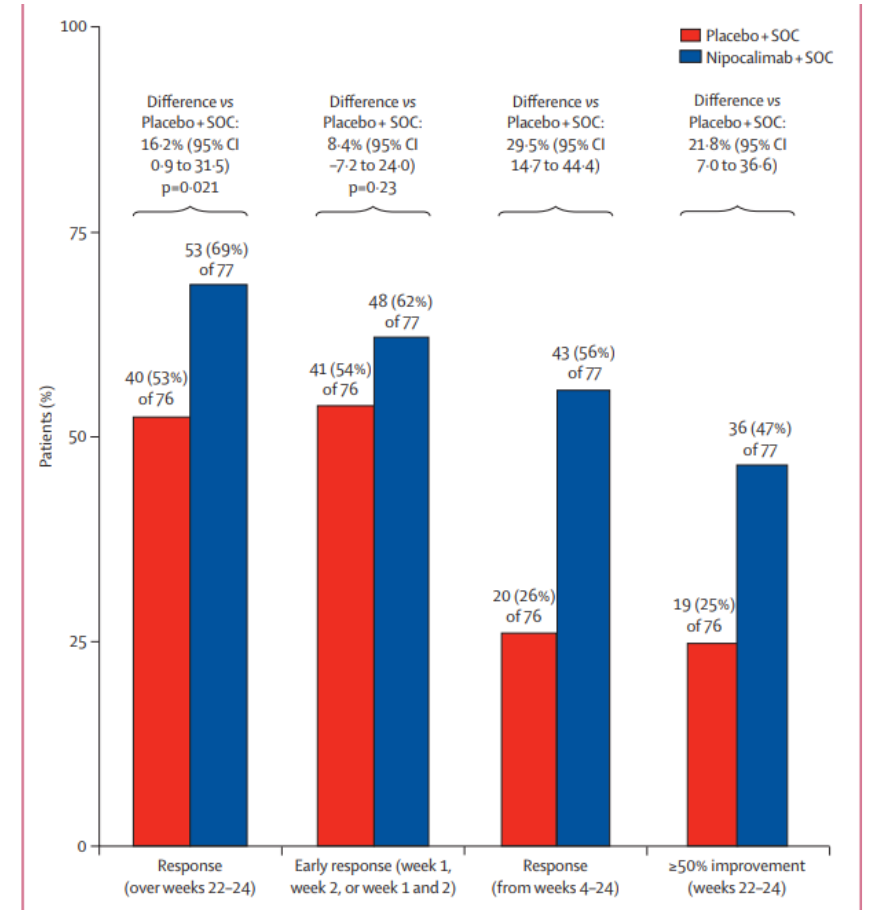
Nipocalimab

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

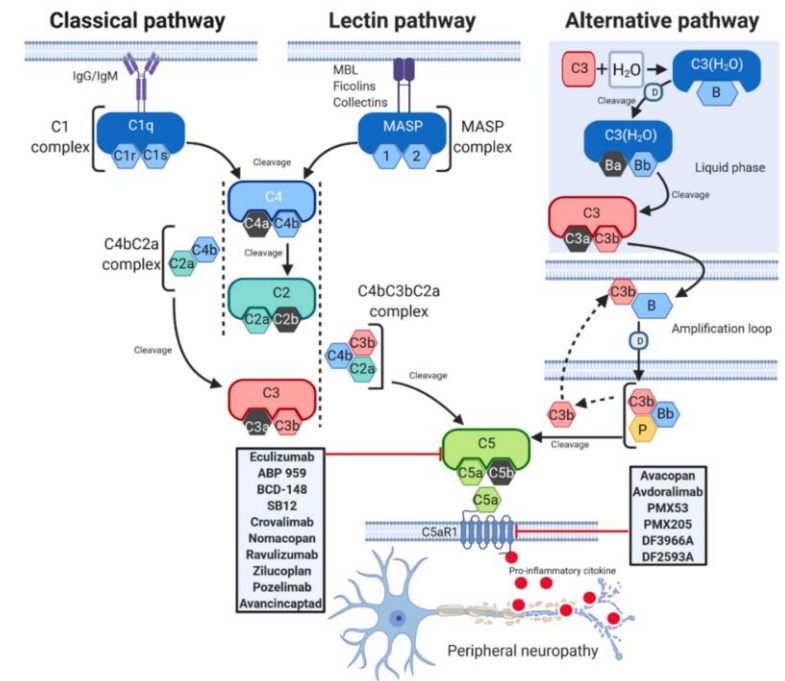
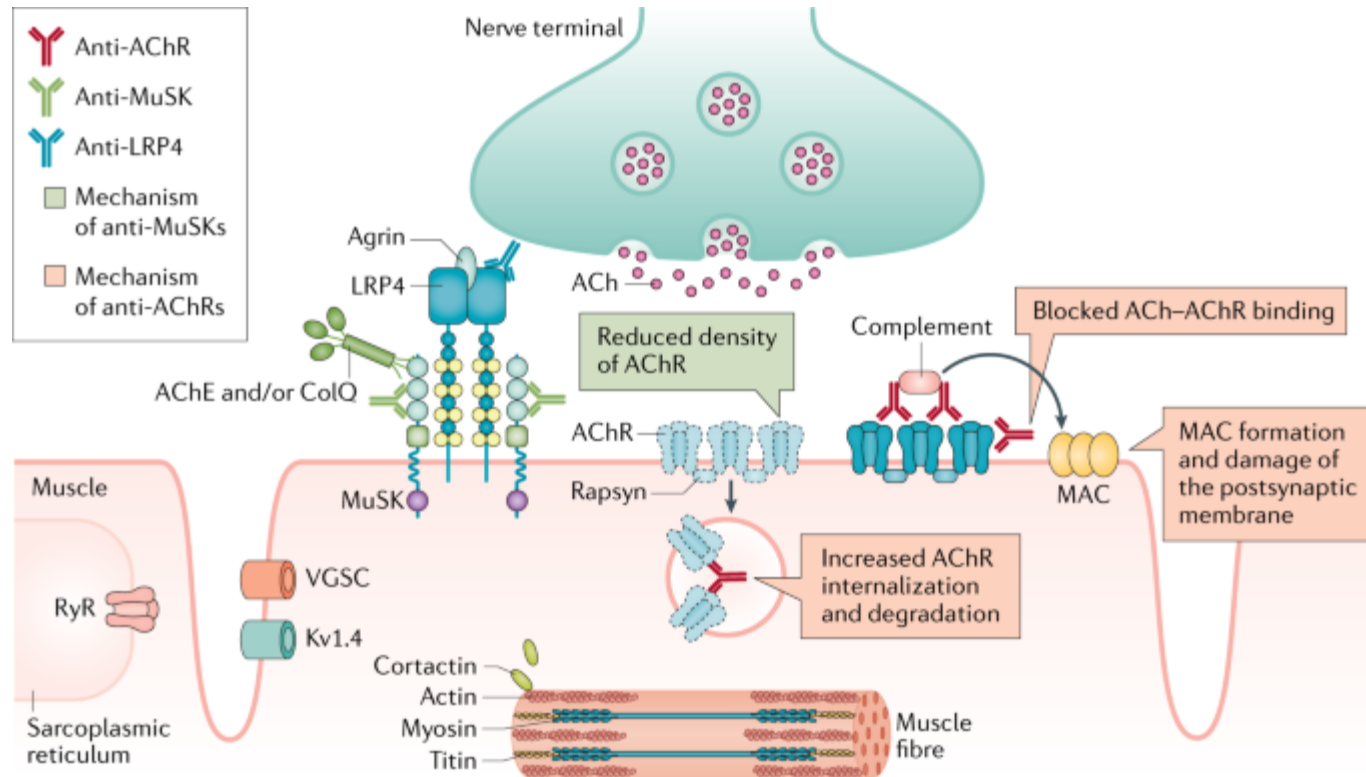
Carlo Antozzi*, Tuan Vu*, Sindhu Ramchandren, Richard J Nowak, Constantine Farmakidis, Vera Bril, Jan De Bleecker, Huan Yang, Eduard Minks,



Injection IV tous les 15j



Inhibiteurs du complément: Ravulizumab, Zilucoplan



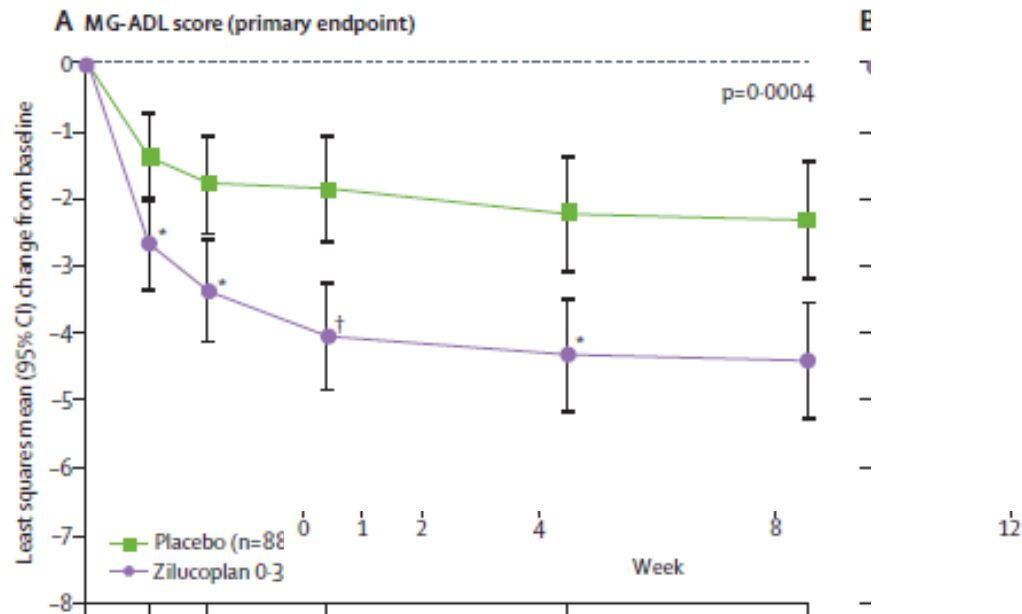
Inhibiteurs du complément: Zilucoplan

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

James F Howard Jr, Saskia Bresch, Angela Genge, Channa Hewamadduma, John Hinton, Yessar Hussain, Raul Juntas-Morales, Henry J Kaminski, Angelina Maniati, Renato Mantegazza, Masayuki Masuda, Kumaraswamy Sivakumar, Marek Smolowski, Kimiaki Utsugisawa, Tuan Vu, Michael D Weiss, Malgorzata Zajda, Babak Boroojerdi, Melissa Brock, Guillemette de la Borderie, Petra W Duda, Romana Lowcock, Mark Vanderkelen, M Isabel Leite and the RAISE Study Team*

- Vaccination anti-meningocoque A,C,Y,W obligatoire
- Antibioprophylaxie non obligatoire

Injection SC quotidienne (auto-injecteur)



Symptômes minimum: 15%

- Association anti-FcRn possible
- Administration en réanimation possible
- RTX préalable possible
- Indication possible dans thymome

Inhibiteurs du complément: Ravulizumab

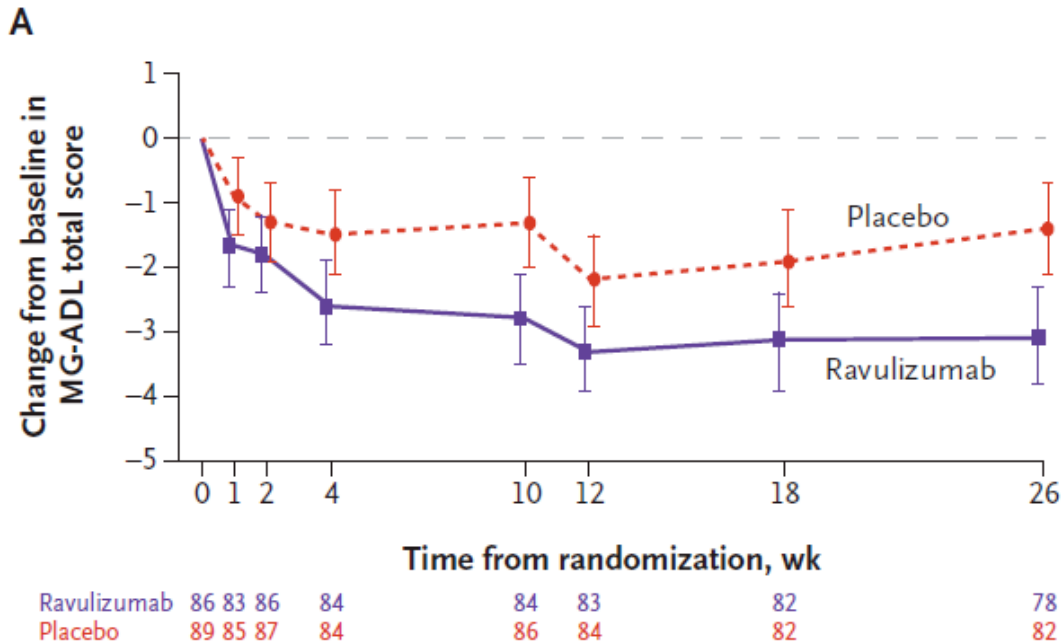
ORIGINAL ARTICLE

Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis

Tuan Vu, M.D.,¹ Andreas Meisel, M.D.,² Renato Mantegazza, M.D.,³ Djillali Annane, M.D.,⁴ Masahisa Katsuno, M.D.,⁵ Rasha Aguzzi, M.S.,⁶ Ahmed Enayetallah, M.D., Ph.D.,⁶ Kathleen N. Beasley, Pharm.D.,⁶ Nishi Rampal, M.D.,⁶ James F. Howard, Jr., M.D.,⁷ for the CHAMPION MG Study Group*

- Vaccination anti-meningocoque A,C,Y,W obligatoire
- Antibioprophylaxie non obligatoire

Injection IV J1, J15 puis toutes les 8s

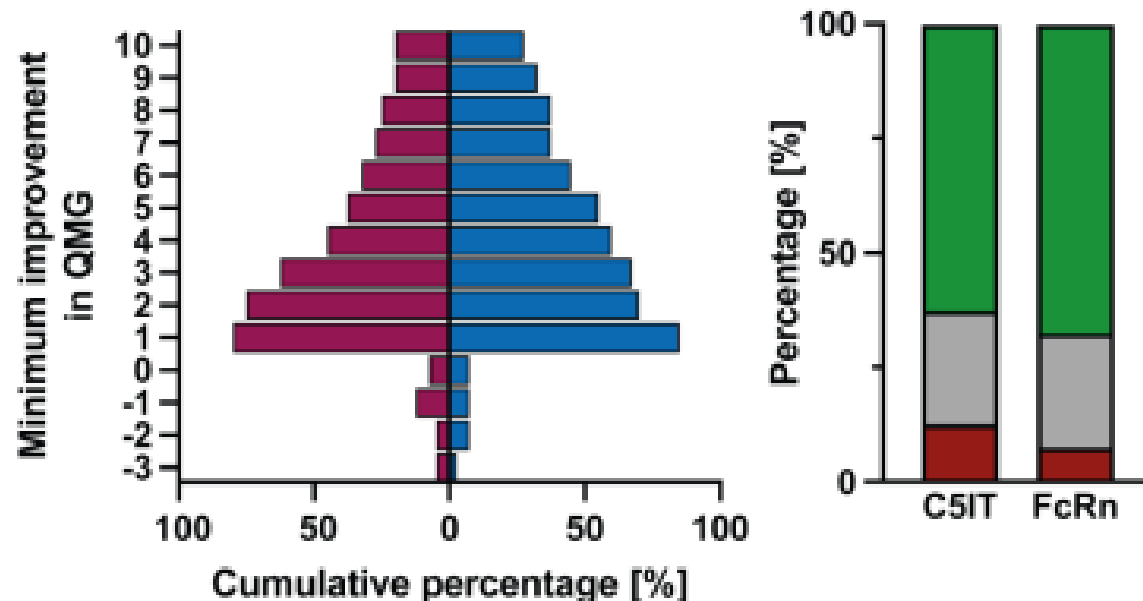


- Pas association anti-FcRn possible
- Pas association RTX
- Indication possible dans thymome

Un besoin médical encore insuffisamment couvert

C5 complement inhibition versus FcRn modulation in generalised myasthenia gravis

Niklas Huntemann ¹, Lea Gerischer,^{2,3} Meret Herdick,^{2,3} Christopher Nelke ¹



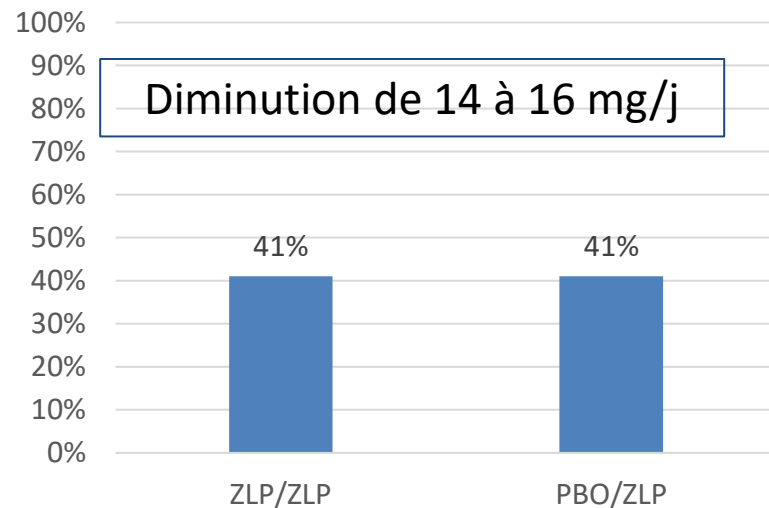
➤ Persistance de patients ne répondant aux anti C5 ou anti FcRn

Rôle dans l'épargne cortisonique

Long-term safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalized myasthenia gravis: interim analysis of the RAISE-XT open-label extension study

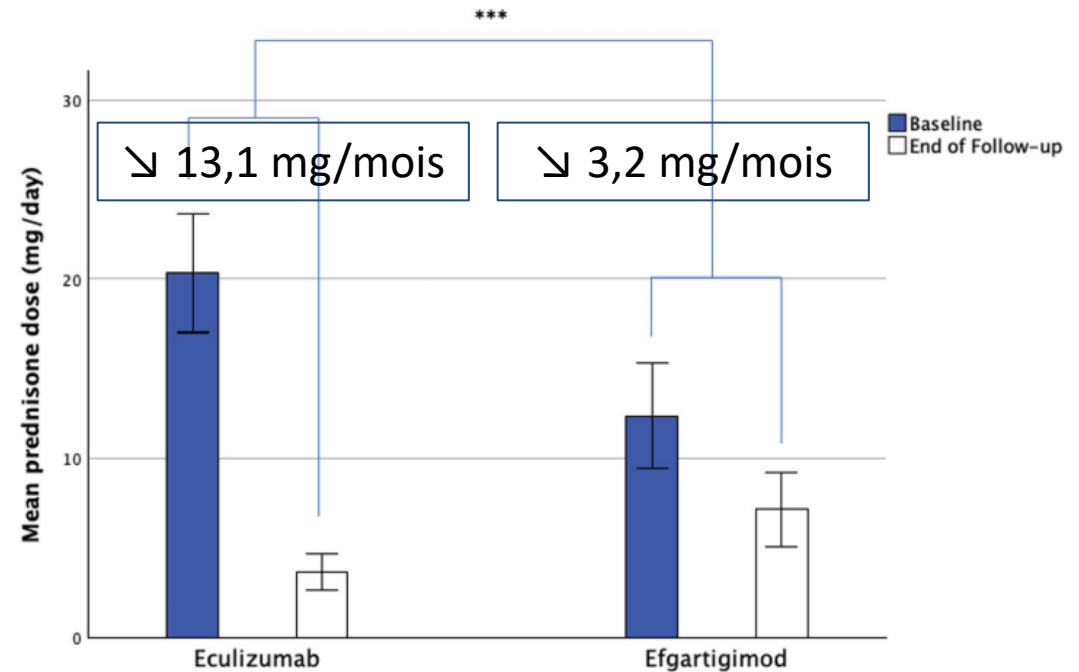
James F. Howard Jr ^{ID}, Saskia Bresch, Constantine Farmakidis, Miriam Freimer,

Pourcentage de patients ayant arrêté ou diminué les CTC



A real-life experience with eculizumab and efgartigimod in generalized myasthenia gravis patients

Chiara Pane¹ · Vincenzo Di Stefano² · Nunzia Cuomo¹ · Alessio Sarnataro¹ · Claudia Vinciguerra³ · Liliana Bevilacqua³ · Filippo Brighina² · Nicasio Rini² · Giorgia Puorro¹ · Angela Marsili¹ · Matteo Garibaldi^{4,5} · Laura Fionda⁵ · Francesco Saccà^{1,6} ^{ID}

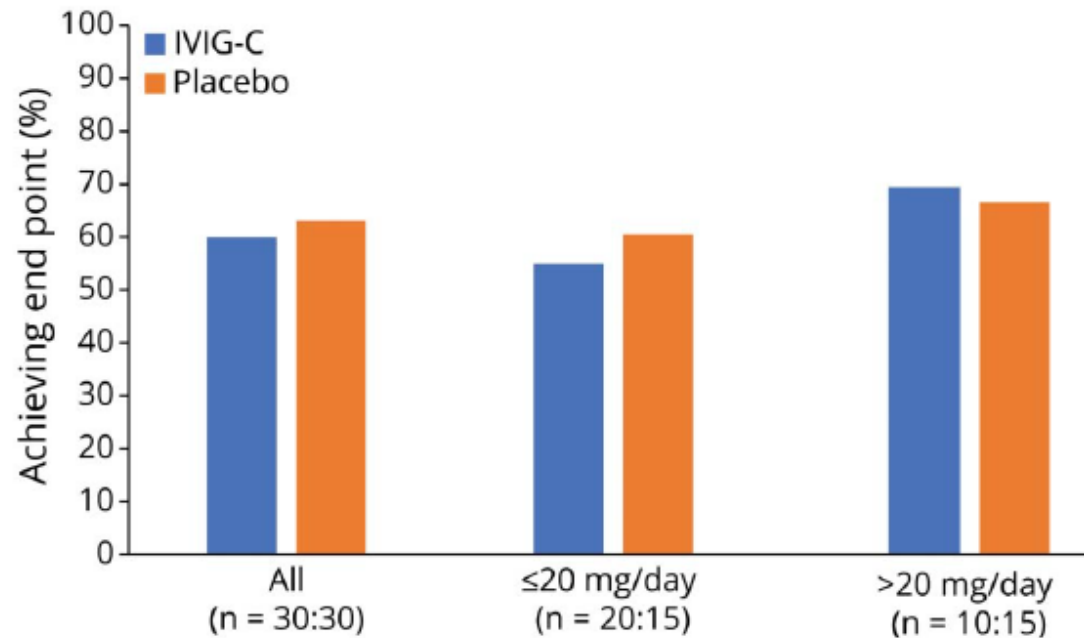


Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of the Corticosteroid-Sparing Effects of Immunoglobulin in Myasthenia Gravis

Vera Bril, MD, Andrzej Szczudlik, MD, Antanas Vaitkus, MD, PhD, Csilla Rozsa, MD,

Correspondence

Figure 3 Percentage of Patients Achieving the Primary Efficacy End Point: 50% Reduction in Corticosteroid (CS) Dose



- Diminution de 50% des doses de CTC y compris dans les groupes nécessitant de fortes doses avec le placebo!

- PNDS à venir en cours de finalisation
- Nouveaux essais thérapeutiques en cours

Elena Cortes-Vicente et al. 2020, Neurology

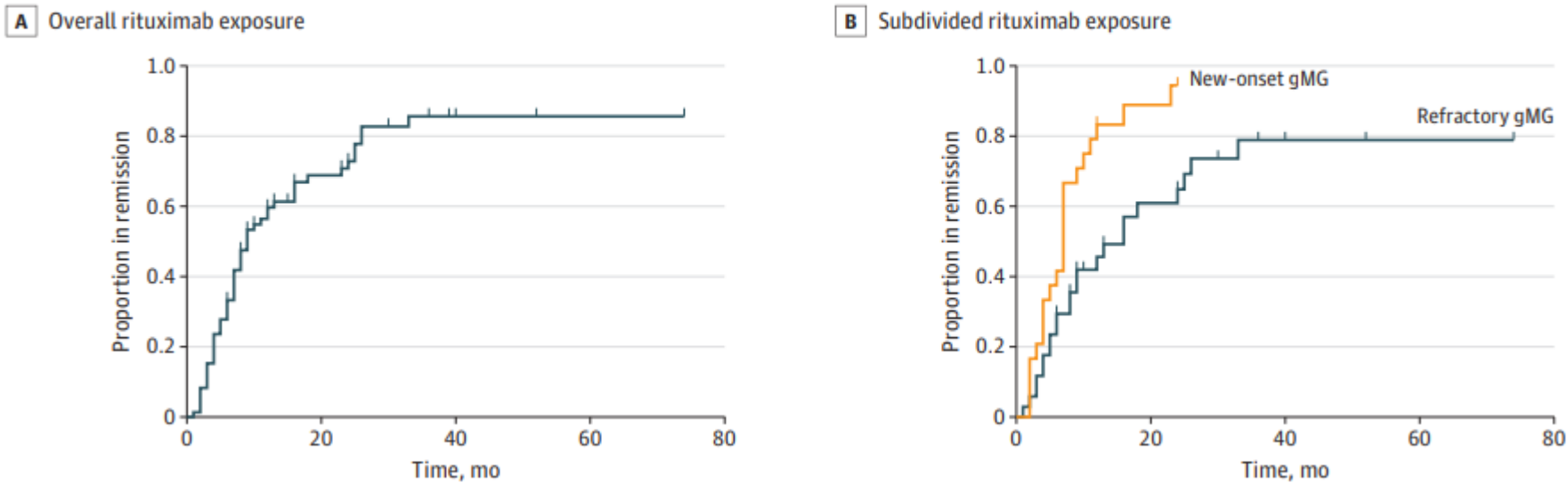
Table 1 Comparison of clinical features of patients with early-onset, late-onset, and very-late-onset myasthenia gravis (MG) and *p* values from statistical analysis

	Early-onset MG (≥18 to <50) (n = 288)	Late-onset MG (≥50 to <65) (n = 227)	Very-late-onset MG (≥65) (n = 424)	<i>p</i> Value
Sex, male, n (%)	91 (31.6)	146 (64.3)	259 (61.1)	<0.0001
Diagnostic delay, y, mean (SD)	1.1 (1.3) (n = 275)	1.0 (1.2) (n = 218)	0.9 (1.2) (n = 395)	0.0573
Antibodies, n (%)	AChR 223 (77.4)	AChR 182 (80.2)	AChR 394 (92.9)	<0.0001 ^a
	MuSK 12 (4.2)	MuSK 9 (4.0)	MuSK 4 (0.9)	
	SNMG 52 (18.1)	SNMG 36 (15.9)	SNMG 25 (5.9)	
	AChR + MuSK 1 (0.3)	AChR + MuSK 0	AChR + MuSK 1 (0.2)	
Antibodies titer at onset, mean (SD)				
AChR	165.8 (640.9) (n = 203)	61.9 (240.5) (n = 172)	29.5 (48.1) (n = 372)	0.0554
MuSK	39.5 (69.1) (n = 12)	16.0 (18.4) (n = 8)	25.9 (28.3) (n = 4)	0.5866

Comparison Between Rituximab Treatment for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis and Refractory Generalized Myasthenia Gravis

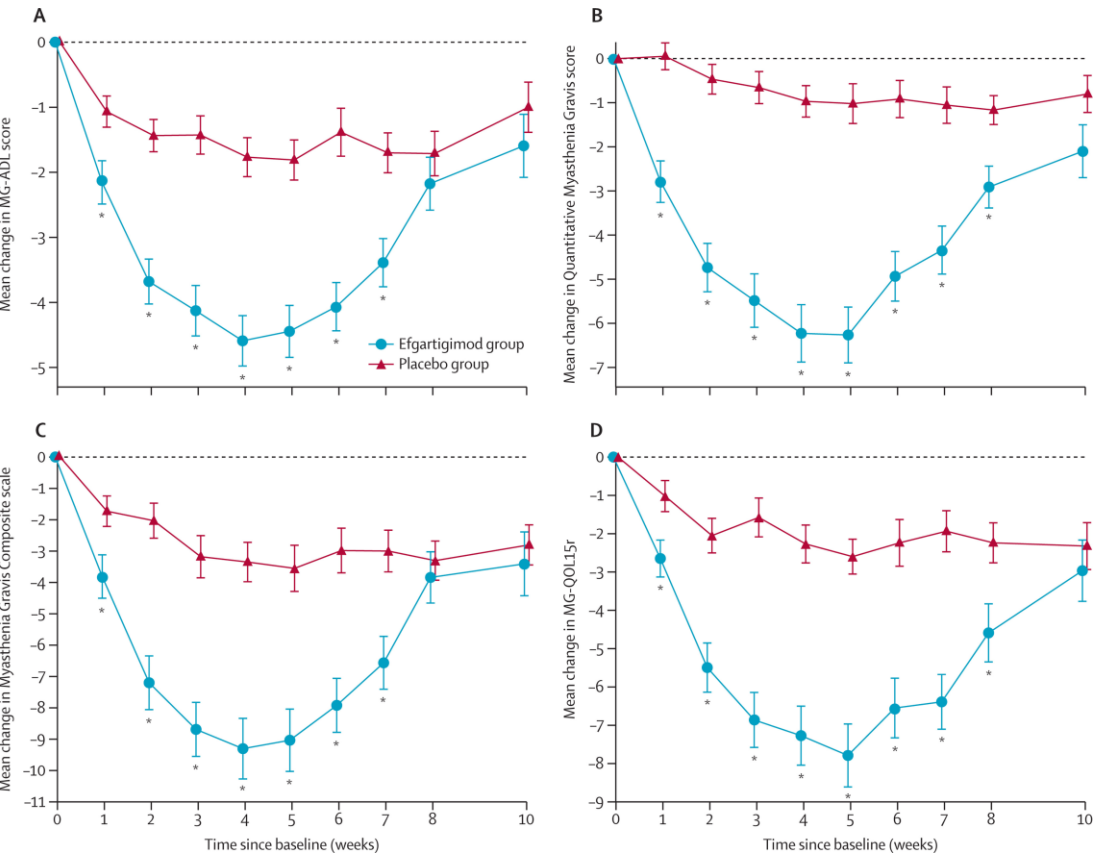
Susanna Brauner, MD, PhD; Ann Eriksson-Dufva, MD; Max Albert Hietala, MD, PhD; Thomas Frisell, PhD; Rayomand Press, MD, PhD; Fredrik Piehl, MD, PhD

Figure 2. Time to Remission From Start of Rituximab Treatment



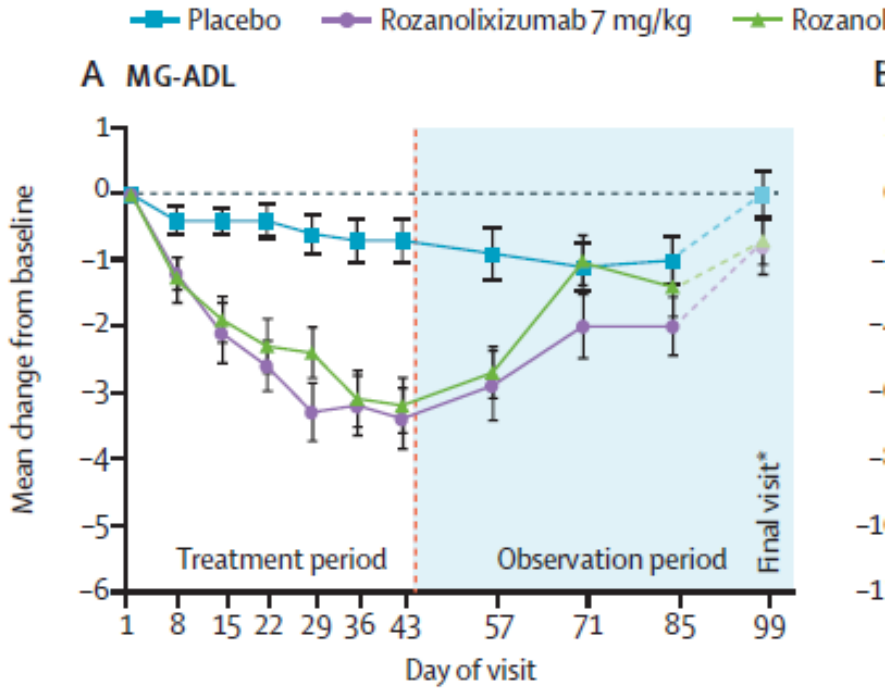
Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

James F Howard Jr, Vera Bril, Tuan Vu, Chafic Karam, Stojan Peric, Temur Margania, Hiroyuki Mural, Malgorzata Billinska, Roman Shakarishvili, Marek Smilowski, Antonio Guglietta, Peter Ulrichts, Tony Vangeneugden, Kimiaki Utsugisawa, Jan Verschuuren, Renato Mantegazza, and the ADAPT Investigator Study Group*



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

Vera Bril, Artur Druzd, Julian Grosskreutz, Ali A Habib, Renato Mantegazza, Sabrina Sacconi, Kimiaki Utsugisawa, John Vissing, Tuan Vu, Marion Boehnlein, Ali Bozorg, Maryam Gayfieva, Bernhard Greve, Franz Woltering, Henry J Kaminski, on behalf of the MG0003 study team*



Persistent symptoms, exacerbations and drug side effects despite treatment in myasthenia gravis

David Reyes-Leiva^{1,2,3} | Álvaro Carbayo^{1,2,3} | Ana Vesperinas-Castro^{1,2,3} |
 Ricard Rojas-García^{1,2,3} | Luis Querol^{1,2,3} | Janina Turon-Sans^{1,2,3} |
 Francesc Pla-Junca² | Montse Olivé^{1,2,3} | Eduard Gallardo^{1,2,3} |
 Mar Pujades-Rodríguez⁴ | Elena Cortés-Vicente^{1,2,3}

Clinical outcome	Baseline (N= 220)	Year 1-2 (N= 219)	Year 3-4 (N= 164)	Year 5-6 (N= 124)	Year 7-8 (N= 94)
Mean MG-ADL score (SD)	5.04 (3.17)	1.56 (2.30)	1.09 (1.83)	1.15 (2.06)	0.7 (1.40)
Minimal symptom expression, n (%)	NA	141 (64.4)	115 (70.0)	82 (66.1)	69 (73.4)
Exacerbations in 2 years, n (%) ^a	NA	112 (30.1)	54 (23.8)	28 (22.6)	20 (20.2)
Myasthenic crisis in 2 years, n	NA	7	3	2	1
MGFA class, n (%)					
Asymptomatic	NA	104 (47.1)	95 (57.9)	79 (63.7)	63 (67)
I	77 (35.0)	18 (8.1)	15 (9.1)	10 (8.1)	7 (7.4)
IIA	48(21.8)	59 (26.9)	33 (20.1)	22 (17.7)	18 (19.1)
IIB	58 (26.4)	25 (11.4)	14 (8.5)	10 (8.1)	5 (5.3)
IIIA	7 (3.2)	6 (2.7)	3 (1.8)	2 (1.6)	1 (1.1)
IIIB	17 (7.7)	4 (1.8)	4 (2.4)	1 (0.8)	0
IVA	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0
IVB	9 (4.1)	1 (0.5)	0	0	0
V	3 (1.4)	0	0	0	0

Diminution de la fréquence des formes graves

Un nombre important de patients restent insuffisamment contrôlés malgré les thérapeutiques actuelles