

MYASTHENIE AUTO-IMMUNE

Autres appellations : myasthenia gravis, myasthénie auto-immune, myasthénie acquise

Mise à jour : juin 2006, Tuy Nga Brignol, (M.D.), J.Andoni Urtizbera, (M.D), copyright AFM

Qu'est-ce que la myasthénie auto-immune ?

Bien que relativement rare (elle touche environ 5 personnes sur 100 000), la myasthénie auto-immune est une des principales maladies neuromusculaires de l'adulte, elle est liée à un défaut de transmission de l'influx nerveux entre le nerf et le muscle. Cette anomalie de la transmission neuromusculaire est limitée aux muscles dont la commande est volontaire.

Comment se manifeste-t-elle ?

La myasthénie est caractérisée par une faiblesse musculaire qui s'aggrave à l'effort. Généralement, cette faiblesse musculaire est peu importante le matin, puis augmente dans la journée. Le repos entraîne une amélioration de la force musculaire.

La myasthénie peut revêtir différentes formes cliniques selon l'atteinte clinique, selon l'âge et la personne chez qui elle survient.

Comment fait-on le diagnostic ?

Le diagnostic de myasthénie n'est pas toujours facile à faire.

Un examen clinique soigneux permet d'évoquer le diagnostic à condition d'avoir pensé à cette maladie rare. Ce sera le cas devant la constatation d'un ptosis fluctuant ou d'une diplopie, voire d'une ophtalmophtégie. Cet examen sera complété par un bilan comportant une prise de sang pour la recherche et les dosages d'auto-anticorps (principalement les anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine), un électromyogramme (EMG), et un scanner thoracique à la recherche d'une anomalie du thymus. Les tests pharmacologiques (Tensilon®, Prostigmine®) confirment le diagnostic lorsqu'après administration de l'un ou l'autre de ces produits, on observe une amélioration spectaculaire et transitoire des symptômes.

Comment évolue-t-elle ?

L'évolution est très variable. Les premiers signes peuvent rester isolés.

Souvent, la maladie s'aggrave par poussées et s'enrichit de nouveaux symptômes pouvant aboutir, dans les situations les plus sévères, à une faiblesse généralisée en quelques années.

Dans d'autres cas, l'évolution est entrecoupée de rémissions plus ou moins complètes et de durée très variable, imprévisible, pouvant aller de quelques mois à quelques années.

Que peut-on faire ?

Vivre avec une myasthénie est un équilibre continu à trouver. La myasthénie est une maladie chronique invalidante et capricieuse. Elle oblige la personne atteinte à trouver l'énergie pour réorganiser en permanence son mode de vie.

La prise en charge est constituée essentiellement par un traitement médicamenteux et une surveillance en milieu spécialisé. Elle permet au malade de vivre avec sa myasthénie la vie la plus normale possible en dehors des poussées, avec respect de l'intégration socio-professionnelle.

Même si certains patients présentent une forme grave et invalidante, les traitements actuels (thymectomie, anticholinestérasiques, immunosuppresseurs, échanges plasmatiques) ont permis d'améliorer sensiblement le pronostic des formes sévères.

Les traitements pharmacologiques actuels sont de plusieurs types :

- Anti-cholinestérasiques - pyridostigmine (Mestinon()), néostigmine (Prostigmine())
- Corticoïdes - prednisone(Cortancyl()), prednisolone(Solupred())
- Immunosuppresseurs - mycophenolate de mofetil (Cellcept()), ciclosporine (Neoral(), Sandommun()), azathioprine (Imurel())
- Immunoglobulines
- Echanges plasmatiques

Mise en garde médicamenteuse

Les corticoïdes (Cortancyl, Solupred) et les immunosuppresseurs (Imurel, Endoxan) agissent en diminuant l'hyperréactivité du système immunitaire. Ils sont proposés lorsque la myasthénie ne s'améliore pas, malgré les médicaments anticholinestérasiques. Ce sont des

traitements au long cours : ils doivent être pris de manière continue, afin de garder leur efficacité. Médicaments très puissants, ils entraînent des effets indésirables, parfois sérieux. Ils sont donnés sous surveillance médicale rigoureuse.

Un lymphome a été décrit chez quelques patients myasthéniques sous **Cellcept (Mycophenolate Mofetil)**, un immunosuppresseur autre que ceux les plus souvent utilisés. Une mise en garde et des précautions d'emploi ont été énoncées dans le Vidal® concernant ce médicament.

De façon générale, il faut être extrêmement vigilant lors de toute prescription médicamenteuse chez les personnes myasthéniques, et respecter les nombreuses contre-indications. Cela vaut, notamment, pour les aminoglycosides.

Autre alerte, des problèmes graves d'insuffisance respiratoire aiguë ont été signalés chez certaines personnes myasthéniques traitées par **Ketek**, un antibiotique de nouvelle génération prescrit habituellement dans des infections respiratoires «courantes», comme la bronchite.

Vérifiez auprès de votre médecin traitant qu'il en soit bien informé.

À quoi est-elle due et où en est la recherche ?

C'est une maladie de type auto-immune, et son mécanisme commence à être mieux connu. La plupart des sujets atteints de myasthénie (plus de 80%) fabriquent des auto-anticorps se fixant sur les récepteurs de l'acétylcholine. En conséquence l'acétylcholine ne peut plus se fixer au niveau de la membrane musculaire et la commande ne passe plus du nerf vers le muscle. Parmi les personnes qui ne présentent pas d'anticorps anti-Rach, 41% ont des anticorps anti-MuSK. MuSK est un récepteur tyrosine-kinase spécifique du muscle, qui joue un rôle important dans le développement et la stabilité de la membrane musculaire. Les personnes atteintes de myasthénie avec anticorps anti-MuSK se différencient des autres par la résistance au traitement par anti-cholinestérasiques. Il existe donc des patients atteints de myasthénie sans anticorps anti-Rach et sans anticorps anti-MuSK.

Des anomalies du thymus sont fréquemment retrouvées dans la myasthénie.

Une équipe française a montré (janvier 2005) que l'activité des cellules Treg (lymphocytes T régulateurs) était très altérée dans le thymus de patients myasthéniques. Ces cellules Treg procurent habituellement une protection contre les maladies auto-immunes car elles sont capables de supprimer l'activité auto-réactive des lymphocytes T.

Une équipe américaine a démontré (février 2005) que la Cathepsine S (Cat S, protéase impliquée dans l'activation des lymphocytes T) contribue au développement de la myasthénie auto-immune chez des souris. Parallèlement, des expériences *in vitro* ont montré que l'inhibition de la Cat S empêche la production de l'IFN-gamma (cytokine impliquée dans la physiopathologie de la myasthénie).

Traitement avec un nucléotide anti-sens

Les oligonucléotides anti-sens sont des fragments d'ARN ou d'ADN complémentaires d'une séquence de l'ADN. Ils vont se lier spécifiquement à cette séquence et vont interdire son expression. Des chercheurs israéliens ont mis au point un oligonucléotide anti-sens, complémentaire d'une séquence d'ADN codant l'acétylcholinestérase. L'acétylcholinestérase est l'enzyme qui neutralise l'acétylcholine au niveau de la fente synaptique. L'absence de l'acétylcholinestérase permettra à l'acétylcholine d'agir plus longtemps.

Le Monarsen est le nouveau médicament, autorisé aux Etats-Unis par la FDA (Food and Drug Administration) pour le traitement de la myasthénie. Il s'agit du premier oligonucléotide anti-sens administré par voie orale dans une maladie neurologique.

L'intérêt du Monarsen(serait de permettre des prises plus espacées que le Mestinon. Reste à savoir si cela représente un bénéfice réel pour les patients traités avec Mestinon(qui contrôlent la prise du médicament et ses effets secondaires, en fonction de la fluctuation des symptômes de la maladie.

Nouvelles approches thérapeutiques

Les résultats plus récents de la recherche fondamentale ont été à l'origine, depuis quelques années, du développement de nouvelles approches thérapeutiques dites spécifiques :

- administration de peptides en vue de provoquer une diminution de la réponse auto-immune contre les récepteurs à l'acétylcholine ;
- administration de la sous-unité alpha du récepteur à l'acétylcholine (essai de tolérance) par voies orale et nasale chez la souris (équipe israélienne) et par voie injectable chez le rat (équipe américaine) ;
- mise au point d'un vaccin qui permettrait de supprimer les cellules T spécifiques de l'antigène ;
- mise au point d'un anticorps monoclonal qui inhibe la réaction immunitaire provoquée par une injection d'AchR de torpille.

L'objectif de ces thérapeutiques en cours d'étude est de venir bloquer l'activation des lymphocytes T dans le but de diminuer la production des auto-anticorps.

Si ces approches thérapeutiques, sur le plan de la recherche, paraissent extrêmement intéressantes, elles n'ont été développées que chez la souris ou le rat. Les limites de ces modèles animaux sont essentiellement liées au fait que ces animaux expérimentaux n'ont pas de modification de leur thymus et qu'il n'existe pas de myasthénie spontanée.

Le taux élevé d'interleukines 2 (IL-2) peut refléter des anomalies fonctionnelles des lymphocytes T. Une équipe japonaise a suggéré la production d'IL-2 comme cible thérapeutique à la suite de l'observation d'une production élevée d'IL-2 chez certaines personnes atteintes de myasthénie.

Une équipe japonaise (mars 2005) a évalué l'innocuité et l'efficacité à long-terme (sur 2 ans) du FK506 (un immunosuppresseur qui empêche les lymphocytes T de produire des cytokines, molécules impliquées dans les réponses immunitaires) chez 12 patients porteurs d'une myasthénie auto-immune généralisée. Une amélioration de la force musculaire ou des activités de la vie quotidienne a été notée chez 8 patients sur 12. De plus, la dose de prednisolone (stéroïde) a pu être diminuée de 37% en moyenne chez 7 patients.

Une équipe américaine a testé (juillet 2005) l'effet d'une molécule capable d'empêcher l'action de l'IL-1 (IL-1ra pour IL-1 *receptor antagonist*) chez des souris modèles de myasthénie auto-immune. Le traitement a soit empêché le développement de la maladie, soit diminué la sévérité des symptômes.

Un réseau de recherche européen sur la myasthénie a été créé. Il est coordonné par Sonia Berrih-Aknin (CNRS, Le Plessis Robinson). Initié par l'AFM, il a été concrétisé par l'obtention de 3 contrats de recherche, dont 2 soutenus par la commission européenne et le 3^e par l'AFM-Inserm.

Formalisant les nombreuses collaborations internationales existant déjà entre les différentes équipes de chercheurs et de cliniciens, les projets européens augmentent de plus de 20% les ressources humaines travaillant sur la myasthénie en Europe.

Les premiers résultats de ces réseaux sont le partage de données, d'échantillons et de technologies :

- technologies de PCR quantitative et de transcriptome (Lab. S. Berrih-Aknin);
- dans le cadre du réseau AFM - Inserm, l'équipe anglaise (A. Vincent), test diagnostique de la myasthénie dite séronégative à partir de la mise en évidence des anticorps anti-Musk chez certaines personnes atteintes de myasthénie sans anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine.