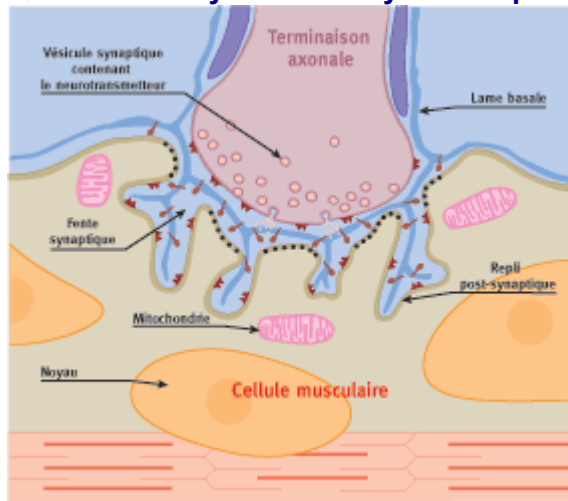


SYNDROMES MYASTHENIQUES CONGENITAUX

Autres appellations : myasthénie infantile familiale

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

Que sont les syndromes myasthéniques congénitaux ?



Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont des maladies de la jonction neuromusculaire (dite aussi « plaque motrice »), une zone de "communication" entre le nerf moteur qui commande et le muscle qui agit. Malgré leur qualificatif de "myasthéniques", les syndromes myasthéniques congénitaux se distinguent de la myasthénie classique par leur absence de caractère auto-immun.

Les syndromes myasthéniques congénitaux sont des maladies rares, qui touchent moins de 1 personne sur 500 000. Ils sont par définition héréditaires, leur mode de transmission peut être autosomique récessif ou dominant, selon

le syndrome en cause.

La classification actuelle repose sur la localisation du défaut protéique au niveau de la jonction neuromusculaire. On distingue ainsi les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) dits :

- pré-synaptiques : déficit en choline acétylcholinetransférase (CHAT), syndrome de Lambert-Eaton congénital,...
- synaptiques : déficit en acétylcholinestérase (ACh).
- post-synaptiques : déficit en récepteur à l'acétylcholine (RACH), syndrome du canal rapide (fermeture trop rapide du RACH) et syndrome du canal lent (prolongement de l'ouverture du RACH).

Les anomalies en cause dans d'autres syndromes tels que la myasthénie familiale dite des ceintures (transmission autosomique dominante) demeurent inconnues.

Comment se manifestent-ils ?

La maladie est le plus souvent présente dès la naissance (congénital), mais elle peut parfois ne se révéler qu'à l'âge adulte.

Les syndromes myasthéniques congénitaux se caractérisent par une faiblesse musculaire localisée ou généralisée, accentuée à l'effort, une chute de la paupière supérieure (ptosis), une paralysie des muscles de l'oeil (ophtalmoplégie) et des troubles de la déglutition. La gravité des signes est variable, allant de la défaillance respiratoire brutale survenant à la naissance à des manifestations plus modérées ne s'exprimant qu'à l'âge adulte.

Comment évoluent-ils ?

L'évolution est différente selon le syndrome en cause. Elle peut aussi varier au sein d'une même famille.

La maladie peut évoluer par à coups (épisodes d'aggravation à la suite d'une fièvre ou d'un stress), être progressive, très peu évolutive ou s'améliorer avec le temps.

L'atteinte musculaire se limite le plus souvent à une fatigabilité d'intensité variable des muscles des yeux, du visage ou des membres.

La gravité, et donc le pronostic vital, sont liés à l'existence ou non de complications respiratoires ou de troubles majeurs de la déglutition.

Comment fait-on le diagnostic ?

La constatation de troubles moteurs fluctuant et touchant plutôt la musculature oculaire doit faire évoquer de principe une myasthénie congénitale, a fortiori si il y a des antécédents familiaux. Ceci est malheureusement rarement le cas, et c'est pourquoi beaucoup de ces formes sont diagnostiquées tardivement. L'enregistrement de l'activité électrique du muscle (électromyogramme) après stimulation met souvent en évidence un défaut caractéristique de transmission entre nerf et muscle (on parle de décrément).

La prise de sang permet de s'assurer de l'absence d'anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine (généralement présents dans la myasthénie "classique" auto-immune).

Pour connaître plus exactement le type de syndrome, il faut prélever, sous anesthésie locale, un fragment de muscle contenant idéalement quelques plaques motrices afin d'étudier la jonction neuromusculaire d'un point de vue morphologique, électrophysiologique et biochimique. Les tests génétiques destinés à préciser l'anomalie précise du SMC sont faits sur de l'ADN extrait de prélèvements sanguins, mais ceci est encore du domaine de la recherche.

Que peut-on faire ?

Dans l'immense majorité des situations, les traitements classiques de la myasthénie sont inefficaces (anticholinestérasiques, pour ne citer qu'eux). Certains SMC bénéficient d'un traitement médicamenteux efficace (3,4-diaminopyridine, quinidine, inhibiteurs de la cholinestérase, ...).

Mais ils constituent l'exception et nécessitent que l'on soit parvenu au préalable à l'identification précise du défaut génétique en cause.

À quoi sont-ils dus et où en est la recherche ?

Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont dus à des anomalies génétiques des protéines de la jonction neuromusculaire ou synapse musculaire.

Le mouvement volontaire est déclenché par un influx nerveux (ordre de contraction) qui arrive du cerveau et chemine dans les motoneurons du cerveau à la moelle épinière puis de la moelle épinière jusqu'au muscle. Un composant chimique ou neuromédiateur stocké dans les vésicules synaptiques, l'acétylcholine, transmet cette information du motoneurone à la fibre musculaire au niveau de la jonction neuromusculaire. Il se fixe sur des récepteurs spécifiques, les récepteurs à l'acétylcholine ou RACH. Les RACH sont des canaux ioniques insérés dans la membrane de la fibre musculaire et dont l'ouverture est déclenchée par la fixation de l'acétylcholine. L'ouverture des RACH déclenche un courant électrique (ou potentiel d'action) dans la fibre musculaire qui aboutit à sa contraction. L'acétylcholine est rapidement dégradée par l'acétylcholinestérase permettant ainsi une contraction ultérieure.

Une étude détaillée (décembre 2004) des transcrits de l'ARNm et des protéines au niveau de la jonction neuromusculaire (JNM) a été réalisée par une équipe américaine grâce à la technique de microdissection par capture laser. Cette nouvelle méthode a permis d'identifier trois gènes spécifiques, potentiellement responsables de la stabilité et de la fonction de la JNM.

Les SMC pré-synaptiques

Les SMC pré-synaptiques (en amont de la synapse, à l'extrémité du nerf) sont dus à un défaut dans la production du composant chimique qui traduit et transmet la commande motrice du nerf au muscle, l'acétylcholine, ou à un manque de "réservoirs" (vésicules présynaptiques) permettant de la stocker.

Le syndrome myasthénique congénital à apnée épisodique est dû à des mutations dans le gène CHAT (localisé en 10q11.2). Il code la choline acétyltransférase, une protéine exprimée aux terminaisons nerveuses pré-synaptiques permettant la synthèse de l'acétylcholine.

De nouvelles mutations du gène de la choline acétyltransférase (CHAT) ont été identifiées. En février 2003, 6 mutations différentes ont été retrouvées chez 5 personnes atteintes de SMC. En mars 2003, une nouvelle mutation faux-sens a été identifiée.

Les SMC post-synaptiques

Les SMC post-synaptiques (en aval de la synapse, au niveau de la membrane musculaire) sont dus à un mauvais fonctionnement ou à un trop faible nombre des récepteurs de l'acétylcholine.

Le récepteur à l'acétylcholine (RACH) est un canal ionique. L'acétylcholine s'y fixe brièvement et induit l'ouverture du canal. Le canal se referme jusqu'à la prochaine commande. Les mutations dans les gènes codant les différentes sous-unités des RACH entraînent soit une modification du nombre de RACH (déficit en récepteurs de l'acétylcholine), soit du temps d'ouverture du RACH. On parle alors de canal lent (ouverture prolongée du canal) ou de canal rapide (fermeture trop rapide du canal).

Les anomalies génétiques en cause portent sur les différentes sous-unités des RACH (gènes CHRNA1 en 2q24-q32, CHRNB1 en 17p11-p12, CHRND en 2q33-q34 et CHRNE en 17p13) ou sur la rapsyne. La rapsyne est une protéine post-synaptique de 43kDalton qui agglomère les récepteurs à l'acétylcholine à la jonction neuromusculaire. Le gène de la rapsyne, RAPSN, est situé sur le chromosome 11 (région 11p11.2-p11.1).

Une équipe française de Garches, a décrit (août 2004) trois enfants atteints de formes sévères de SMC due à un déficit en rapsyne. Les symptômes ont débuté dès la naissance par une hypotonie, une détresse respiratoire, des difficultés à déglutir et une arthrogrypose (articulations fixées, déformées).

En 2002, plusieurs nouvelles mutations dans le gène CHRNE codant la sous-unité epsilon du RACH ont été rapportées. En décembre 2002, une 3^e mutation a été identifiée dans le gène CHRND codant la sous-unité delta du RACH.

En 2002, des mutations du gène de la rapsyne, ont été identifiées. Ces avancées ont été suivies en 2003 par l'identification de 8 nouvelles mutations de RAPSN et de 2 nouvelles mutations de la région promotrice du gène de RAPSN.

Un nouveau gène, MUSK, a été identifié (décembre 2004) dans les syndromes myasthéniques congénitaux par des chercheurs français. MusK était connu jusqu'à présent dans la genèse de certaines myasthénies auto-immunes séronégatives du fait de la présence d'anticorps anti-MuSK.

Les SMC synaptiques

Les SMC synaptiques (au niveau de la synapse, dans l'espace entre le nerf et le muscle) sont dus à un déficit en acétylcholinestérase, le composant chimique qui permet d'éliminer l'acétylcholine devenue inutile lorsque le message a été transmis. Des mutations du gène COLQ (en 3p24.2), codant la partie collagénique de l'acétylcholinestérase rendent cette enzyme inefficace.

En mars 2003, deux nouvelles mutations du gène COLQ ont été identifiées.