



AVANCÉES DE LA RECHERCHE

Avancées dans la myasthénie auto- immune

- > *Myasthenia gravis*
- > Myasthénie acquise

JUIN 2013

Ce document présente l'état actuel des connaissances scientifiques sur la myasthénie auto-immune, mis à jour à l'occasion des Journées des Familles 2013 de l'AFM-Téléthon. Il est téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon : **WEB** www.afm-telethon.fr.

Pour en savoir plus sur la myasthénie auto-immune, vous pouvez consulter le *Repères* et le *Zoom sur la myasthénie auto-immune* ainsi que les *Repères Savoir et Comprendre* qui traitent de sujets scientifiques, médicaux, psychologiques et sociaux.

Destinés aux personnes atteintes de maladies neuromusculaires et à leurs familles, ils sont disponibles sur le site internet de l'AFM-Téléthon et auprès du Service régional de l'AFM-Téléthon de votre région.

Ces documents ne peuvent en aucun cas se substituer à l'avis d'un médecin, même s'ils peuvent vous faciliter le dialogue avec l'équipe soignante.



SOMMAIRE

Rédaction

▪ Myoinfo,
Département d'information sur
les maladies neuromusculaires
de l'AFM-Téléthon, Évry

Validation

▪ S. Berrih-Aknin
UPMC UM76 – INSERM U974
– CNRS UMR 7215, Institut de
Myologie Hôpital La Pitié-
Salpêtrière, Paris

Faits marquants	2#
Qu'est-ce que la myasthénie auto-immune ?	3#
A quoi la myasthénie auto-immune est-elle due ?	4#
La réaction auto-immune est dirigée contre des constituants la jonction neuromusculaire	4#
Le récepteur de l'acétylcholine est indispensable à la transmission de l'ordre de contraction musculaire	5#
Les protéines MuSK et LRP4 sont nécessaires au regroupement des RACH à la jonction neuromusculaire	5#
Où en est la recherche dans la myasthénie auto-immune ? 7#	
Le dérèglement du système immunitaire dans la myasthénie avec des anticorps anti-RACH est associé au thymus	7#
Des bases de données pour mieux connaître la maladie	9#
Augmentation de la fréquence de la myasthénie en Italie	9#
Mieux connaître la myasthénie auto-immune anti-MuSK	9#
Développer des modèles animaux et cellulaires de la myasthénie	9#
Mieux comprendre la composante génétique du développement de la myasthénie auto-immune	10#
Mieux comprendre les mécanismes inflammatoires dans la myasthénie auto-immune	11#
Mécanismes cellulaires du développement de la myasthénie auto-immune	11#
Le rôle du thymus	11#
L'hypothèse virale	12#
L'hypothèse hormonale	12#
Des prédispositions génétiques	13#
Réguler l'activité du système immunitaire	13#
L'élimination des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine	13#
Optimiser la synergie corticoïdes-immunosuppresseurs	13#
Le méthotrexate	14#
Les corticoïdes dans la myasthénie oculaire	14#
Le rituximab dans les myasthénies réfractaires	14#
L'eculizumab est efficace dans les myasthénies auto-immunes réfractaires	15#
Des essais d'immunomodulateurs en préparation aux États-Unis	15#
La piste de la thérapie cellulaire	16#

*
* *

Faits marquants

> **La conférence internationale sur la myasthénie auto-immune, *Myasthenia 2013***, aura lieu du 1^{er} au 2 juillet à l'Institut Pasteur (Paris). Elle sera suivie du **meeting annuel de *Fight-MG*** le 3 juillet 2013.

> **Le réseau "*Euromyasthenia*"**

La **base de données de patients** rassemble les données de près de 2400 personnes atteintes de myasthénie auto-immune.

> Le **projet de "*Fight-MG*"** d'analyse des facteurs génétique et épigénétiques chez des jumeaux est en cours.



> **Une étude internationale qui compare l'amélioration obtenue chez les personnes sous corticothérapie ayant subi une thymectomie à celle observée chez les personnes sous corticothérapie sans thymectomie**, est en cours chez des personnes atteintes de myasthénie auto-immune traitées par corticoïdes.

> **Deux nouveaux modèles de souris** ont été développés :
- un modèle de souris généré par une immunisation ciblée anti-MuSK
- un modèle de souris "humanisée" dans laquelle ont été greffées des fragments de thymus humains malades.

> **Meilleure compréhension des mécanismes**
- rôle du microARN 320a, de l'interleukine 17 dans l'inflammation
- rôle de SDF-1 dans le recrutement des lymphocytes en direction du thymus

> **La piste d'une origine virale dans la myasthénie auto-immune** se confirme.

> **Mieux moduler l'activité du système immunitaire**

- **Essai MYACOR**

Évalue un nouveau protocole corticoïdes/azathioprine chez 114 personnes atteintes de myasthénie auto-immune en France. En cours de recrutement.

- **Essai EPITOME**

Évalue les corticoïdes chez 88 personnes atteintes de myasthénie oculaire aux États-Unis. En cours de recrutement

- **Essai du méthotrexate**

Chez 50 personnes atteintes de myasthénie auto-immune aux États-Unis et au Canada. Recrutement terminé.

- Essais de 2 nouveaux immunomodulateurs en préparation aux États-Unis : le **sargramostim** et le **belimumab**.

> **Des essais pour traiter les formes réfractaires**

- **Essai FORCE**

Évalue le **rituximab** chez 12 personnes atteintes de myasthénie réfractaire en France. Recrutement terminé. Données en cours d'analyse.

- **Eculizumab** efficace et bien toléré dans les myasthénies auto-immunes réfractaires (essai de phase II chez 14 personnes).

> **Des travaux de thérapie cellulaire** sur un modèle de souris "humanisées" sont en cours d'étude.

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

La myasthénie auto-immune est une maladie rare qui touche environ 5 à 10 personnes sur 100 000.

Elle se manifeste par une faiblesse musculaire d'intensité et de durée variables pouvant toucher n'importe quel muscle et qui a la particularité d'augmenter à l'effort ou à la répétition du mouvement. Elle peut aboutir à une paralysie partielle du ou des muscle(s) concerné(s).

La myasthénie auto-immune apparaît souvent entre 20 et 40 ans, le plus souvent chez les femmes (60% des cas). Après 40 ans, la

Une maladie est dite rare quand elle touche moins d'une personne sur 2 000. Les maladies rares font l'objet d'une politique de santé publique commune dans les domaines de la recherche, de l'information et de la prise en charge.



Le thymus est une glande située dans le thorax derrière le sternum. Son activité et sa taille sont maximales jusqu'à la puberté, avant de diminuer à l'âge adulte. Son rôle est de rendre certaines cellules du système immunitaire, les lymphocytes T, aptes à distinguer ce qui appartient à l'organisme (le "soi") de ce qui provient de l'environnement (le "non-soi") et à reconnaître spécifiquement les différents agents pathogènes.

répartition homme/femme tend à s'inverser. Depuis plusieurs années, le nombre de personnes âgées de plus de 60 ans chez qui on fait le diagnostic de myasthénie a augmenté.

La myasthénie auto-immune se manifeste de façon très différente d'une personne à l'autre (myasthénie oculaire, myasthénie généralisée, formes avec anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine, formes avec anticorps anti-récepteur tyrosine kinase musculaire, formes doublement séronégatives, formes avec anticorps anti-LRP4...), et peut fluctuer dans le temps pour un même individu.

Cette faiblesse musculaire fluctuante s'accompagne fréquemment d'anomalies du thymus, sous forme d'hyperplasie chez le sujet jeune et de thymome chez le sujet âgé.

Les traitements actuels de la myasthénie (anti-cholinestérasiques, thymectomie, corticoïdes, immuno-modulateurs, immunoglobulines, plasmaphérèse...) permettent à la plupart des personnes atteintes de myasthénie de mener une vie quasi normale.

A quoi la myasthénie auto-immune est-elle due ?

La myasthénie auto-immune est une maladie neuromusculaire due à un dysfonctionnement du système immunitaire. Le système immunitaire, qui, normalement protège l'organisme contre des éléments étrangers ou des agressions extérieures, réagit à des constituants de son propre organisme : les médecins parlent de réaction auto-immune. La cause de ce dérèglement du système immunitaire est encore inconnue, mais les scientifiques pensent qu'une infection virale ou un déséquilibre hormonal pourraient, dans certains cas, être à l'origine de l'activation du système immunitaire, qui dans un environnement génétique favorable pourrait s'emballer de façon excessive.

La réaction auto-immune est dirigée contre des constituants la jonction neuromusculaire

Dans la myasthénie, la réaction auto-immune est dirigée contre des constituants de l'interface entre le nerf et le muscle, la jonction neuromusculaire, ce qui aboutit à un défaut de transmission de l'influx nerveux.

Le système immunitaire fabrique des anticorps contre le récepteur de l'acétylcholine ou contre le récepteur tyrosine kinase musculaire "MuSK", ou encore contre la protéine LRP4, protéine associée à la protéine MuSK. Toutes ces protéines - le récepteur de l'acétylcholine, le récepteur tyrosine kinase musculaire "MuSK", la protéine LRP4 - sont situées à la jonction neuromusculaire.

Les anticorps sont des protéines complexes impliquées dans l'immunité, dont le rôle est de reconnaître spécifiquement un élément étranger à l'organisme afin qu'il soit détruit par le système immunitaire. Ils appartiennent à la famille des immunoglobulines (Ig) dont il existe cinq grands types : IgA, IgD, IgE, IgG, IgM. Les IgG sont les plus fréquentes de notre organisme.

Dans la myasthénie liée à MuSK, les anticorps sont surtout des IgG4 alors que dans la myasthénie liée aux AChR, il s'agit d'IgG1 ou d'IgG3, une différence importante car les IgG4 ne fixent pas le complément, alors que les IgG1 et IgG3 le fixent.



Le récepteur de l'acétylcholine est indispensable à la transmission de l'ordre de contraction musculaire

Plus de 85% des personnes atteintes de myasthénie fabriquent des anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine (anticorps anti-RACH). En se fixant sur ces récepteurs, les anticorps bloquent le fonctionnement de ceux-ci ou provoquent leur destruction. L'acétylcholine ne peut alors plus se fixer sur son récepteur et la transmission de l'influx nerveux vers le muscle s'effectue mal : le muscle se contracte moins bien et se fatigue. Il s'ensuit une faiblesse musculaire d'intensité et de durée variables, qui peut toucher n'importe quel muscle et qui augmente à l'exercice.

Les protéines MuSK et LRP4 sont nécessaires au regroupement des RACH à la jonction neuromusculaire

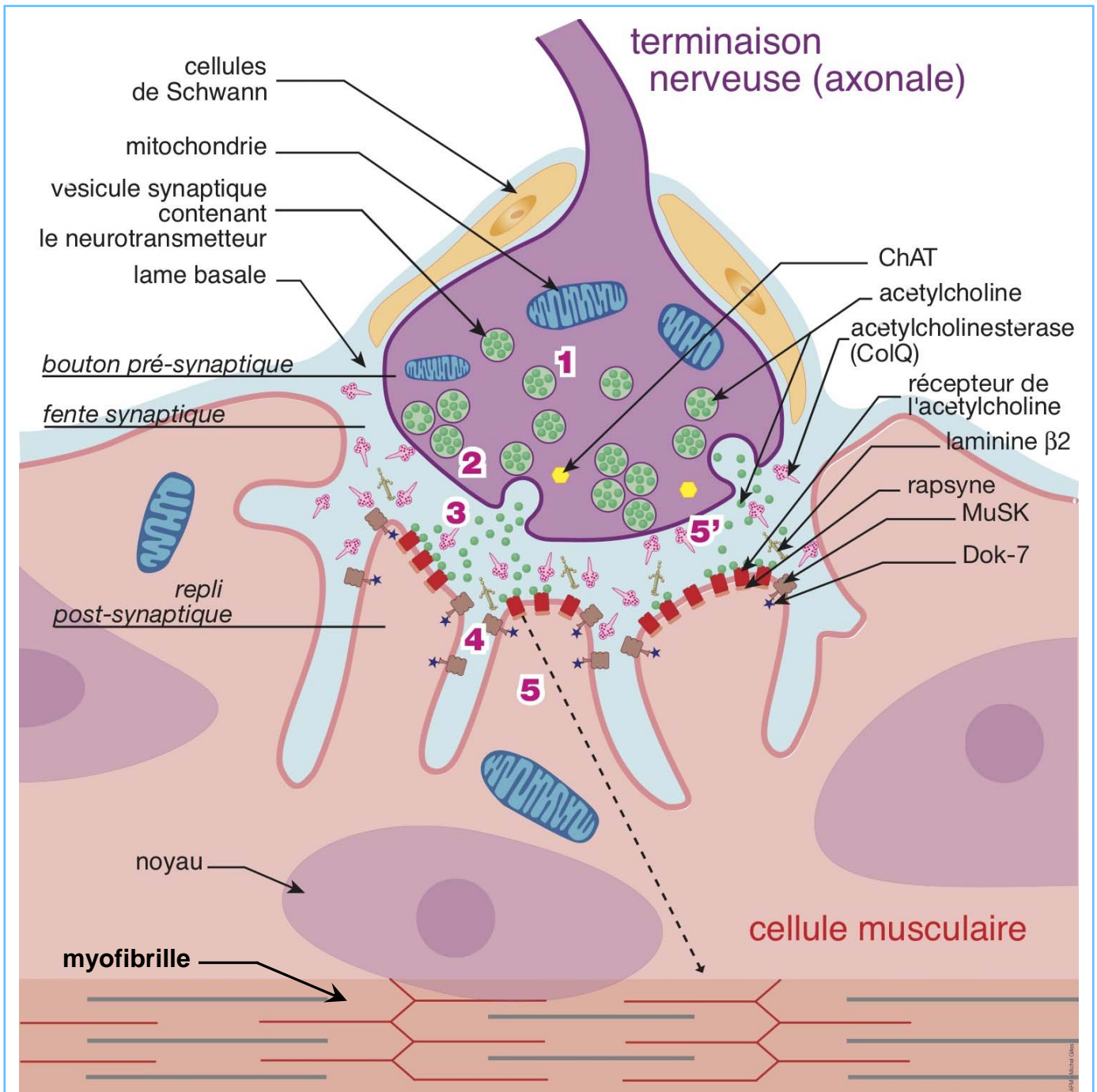
Parmi les malades avec une forme généralisée, qui ne présentent pas d'anticorps anti-RACH (dites "séronégatives"), environ 40% d'entre elles ont des anticorps contre le récepteur tyrosine-kinase spécifique du muscle (anticorps anti-MuSK). Le récepteur MuSK joue un rôle important dans le développement et la stabilité de la jonction neuromusculaire, en particulier dans le déclenchement du regroupement des récepteurs de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire.

Environ 20 % des patients doublement séronégatifs présentent des anticorps contre la protéine LRP4 (*low-density lipoprotein (LDL) receptor-related protein 4*), récemment identifiée comme un récepteur de l'agrine au niveau des jonctions neuromusculaires. L'agrine en se fixant sur son récepteur LRP4 contribue au maintien du regroupement des RACH sous la terminaison nerveuse.

Le rôle pathogénique des autoanticorps anti-MuSK ou anti-LRP4 dans la myasthénie auto-immune s'expliquerait par l'inhibition du regroupement des récepteurs de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire.

Le pourcentage de personnes atteintes de myasthénie qui n'ont ni anticorps anti-RACH, ni anticorps anti-MuSK ni anticorps anti-LRP4 est devenu très faible.

Quelques travaux indiqueraient que certains de ces patients peuvent avoir en fait des anticorps anti-RACH mais qui ne sont pas détectés par le test diagnostique classique, car ils reconnaissent la forme native du RACH.



La transmission synaptique à la jonction neuromusculaire

Le mouvement volontaire est déclenché par un influx nerveux qui chemine le long des nerfs et arrive au niveau de la jonction entre le nerf et le muscle.

1 : Dans la terminaison axonale du nerf (élément pré-synaptique), le neurotransmetteur acétylcholine est stocké dans des vésicules synaptiques.

2 : L'arrivée de l'influx nerveux à la terminaison nerveuse entraîne la fusion des vésicules avec la membrane pré-synaptique.

3 : Les vésicules libèrent l'acétylcholine dans la fente synaptique.

4 : Les molécules d'acétylcholine libérées vont se fixer sur la membrane de la cellule musculaire (membrane post-synaptique) au niveau des récepteurs de l'acétylcholine.

5 : Cette fixation entraîne un passage d'ions à travers la membrane de la fibre musculaire, qui par une cascade de réactions chimiques aboutit à la contraction des myofibrilles et donc de la fibre musculaire.

5' : Dans le même temps, les molécules d'acétylcholine présentes dans la fente synaptique sont soit recaptées par la membrane pré-synaptique, soit détruites par l'acétylcholinestérase.

La machinerie de la transmission synaptique est alors prête à un nouveau cycle de transmission synaptique.



Où en est la recherche dans la myasthénie auto-immune ?

La conférence internationale sur la myasthénie auto-immune, *Myasthenia 2013*, aura lieu du 1^{er} au 2 juillet à l'Institut Pasteur (Paris). Cette conférence, soutenue par *Fight-MG* et l'AFM-Téléthon, sera l'occasion de faire un point sur les mécanismes de l'auto-immunité, la contribution de la génétique, les stratégies thérapeutiques potentielles, l'état psychologique des patients atteints de myasthénie... Des tables rondes seront organisées pour discuter du rôle de l'infection virale dans la myasthénie, des nouveautés en matière de diagnostic et de thérapie. Une session sera particulièrement dédiée aux personnes atteintes de myasthénie qui pourront poser leurs questions aux médecins et aux scientifiques.

Pour participer à cette conférence et envoyer vos questions :

WEB www.myasthenia2013.com

La conférence *Myasthenia 2013* sera suivie le 3 juillet 2013 du meeting annuel organisé par *Fight-MG* à Paris.

Le réseau *Euromyasthenia*, créé en 2006, et coordonné par S. Berrih-Aknin (Institut de Myologie, Paris) rassemble plus de 50 équipes de chercheurs ou de cliniciens européens et 17 associations européennes de patients atteints de myasthénie. Il a pour but de favoriser l'échange d'informations, la création d'une base de données européenne regroupant des milliers de patients, la collecte de données épidémiologiques sur la myasthénie auto-immune ainsi que l'élaboration de recommandations sur le diagnostic et la prise en charge de la maladie.

Le dérèglement du système immunitaire dans la myasthénie avec des anticorps anti-RACH est associé au thymus

C'est dans le thymus que le système immunitaire, notamment les lymphocytes T, apprennent à reconnaître le soi et à rejeter le non-soi : lorsqu'un corps étranger pénètre dans l'organisme et qu'il n'est pas reconnu comme constituant du soi, une réaction immunitaire se déclenche afin de le détruire.

Dans la myasthénie, les lymphocytes T ne reconnaissent pas les récepteurs de l'acétylcholine (RACH) ou les récepteurs musculaires à la tyrosine-kinase (MuSK), ou encore les récepteurs LRP4 de l'agrine, comme des constituants de l'organisme. Ils déclenchent une réaction immunitaire et favorisent la production par les lymphocytes B d'anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine qui détruisent les RACH, d'anticorps anti-récepteurs musculaires à la tyrosine-kinase (anticorps anti-MuSK) ou d'anticorps anti-LRP4.

Dans la myasthénie auto-immune avec anticorps anti-RACH, le thymus présente fréquemment des anomalies. Chez la femme jeune (20 à 40 ans), il s'agit surtout d'un accroissement anormal du thymus (hyperplasie folliculaire thymique), avec la présence de follicules lymphoïdes contenant des lymphocytes B producteurs d'anticorps, et notamment d'anticorps anti-RACH. Chez les patients plus âgés, des tumeurs du thymus (thymomes), sont fréquemment retrouvées. Dans ces deux types de pathologie thymique, une ablation chirurgicale du thymus (thymectomie) est recommandée, bien que les différentes études réalisées n'aient pu établir formellement un bénéfice franc de cette procédure.

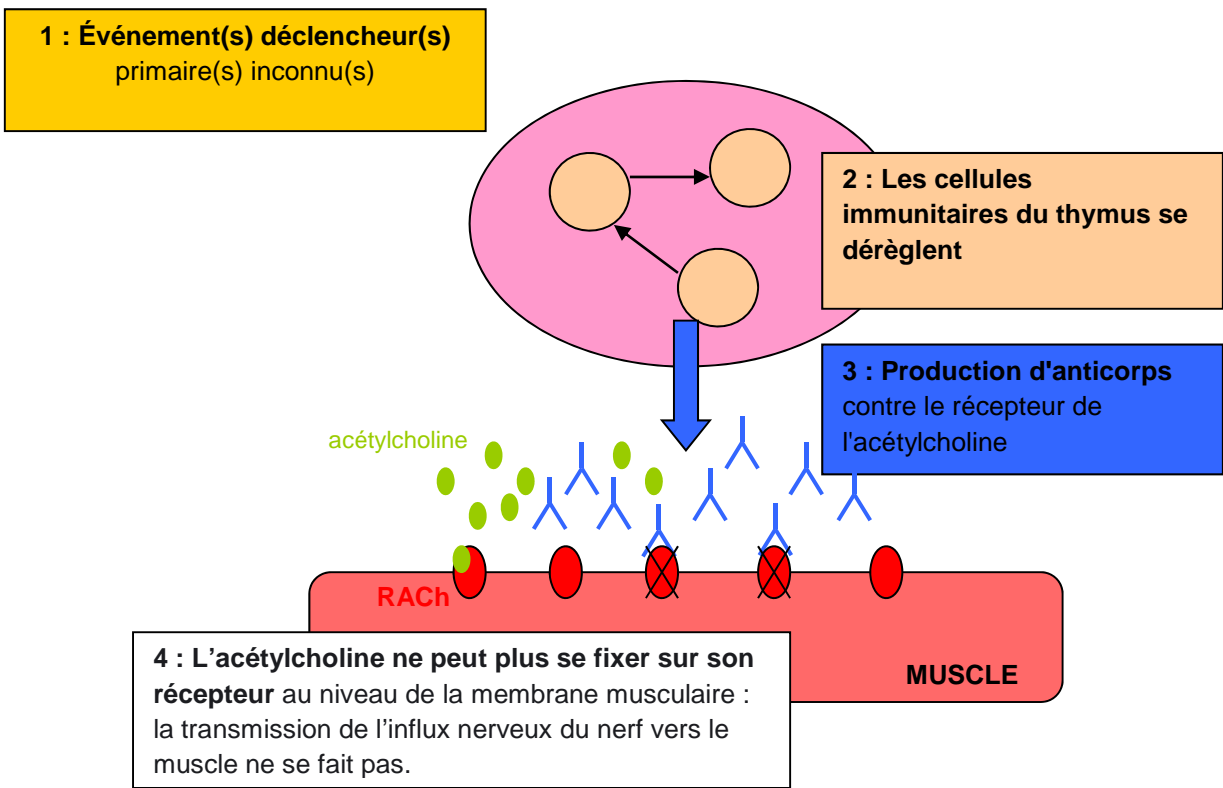
Les lymphocytes T sont des globules blancs spécialisés dans certains types de réactions immunitaires. Il existe plusieurs types de lymphocytes T chacun assurant une fonction

Les lymphocytes B sont des globules blancs spécialisés dans un certain type de réaction immunitaire : ils produisent les anticorps qui neutralisent des substances ou des molécules considérées comme étrangères par l'organisme.

Une étude multicentrique internationale (États-Unis, Amérique du Sud, Australie, Europe, Thaïlande, Japon, Afrique du Sud...) est en cours pour évaluer les résultats à 3 ans de la thymectomie chez des personnes atteintes de myasthénie auto-immune traitées par corticoïdes. Cette étude se propose de comparer l'amélioration obtenue chez les personnes sous corticothérapie ayant subi une thymectomie à celle observée chez les personnes sous corticothérapie sans thymectomie, les deux groupes étant constitués de façon aléatoire par tirage au sort. Cette étude permettra d'évaluer si les patients ayant subi une thymectomie nécessitent des doses plus faibles de corticoïdes. En novembre 2012, près de 170 personnes ont été incluses. Les résultats sont prévus pour fin 2016.

Une étude rétrospective, dont les résultats ont été publiés en 2011, a mis en évidence une amélioration à long terme plus prononcée de la rémission de la myasthénie auto-immune lors d'une thymectomie thoracoscopique (enlèvement du thymus par endoscopie) effectuée par robot par rapport à la thymectomie thoracoscopique standard. Cette technique effectuée par robot (technique VATET pour *video-assisted extended transcervical thymectomy*) est moins invasive que la thymectomie thoracoscopique standard.

Mécanismes auto-immuns conduisant à la myasthénie





Des bases de données pour mieux connaître la maladie

En matière de recherche clinique, le développement de bases de données de patients permet d'effectuer un recensement (exhaustif en cas de registre) des personnes atteintes d'une maladie, de préciser l'histoire naturelle de celle-ci et d'établir des corrélations génotype/phénotype.

Ces bases de données sont également très utiles pour constituer des cohortes de patients lors de la mise en place d'essais cliniques.

La base de données de patients, développée par le réseau "Euromyasthenia", est toujours en cours. A l'heure actuelle, elle compte près de 2400 participants. A terme, elle devrait recenser plus de 5000 personnes atteintes de myasthénie des pays européens participant à ce réseau.

Augmentation de la fréquence de la myasthénie en Italie

En 2011, une équipe italienne a fait état d'une augmentation de la fréquence de la myasthénie auto-immune dans une région d'Italie. Les résultats d'une étude épidémiologique réalisée sur 524 826 habitants de la province de Trentino (Italie) entre 2005 et 2009, ont été publiés en 2011. La comparaison des chiffres obtenus dans la même région entre 1981 et 1990, a montré que le nombre de malades (prévalence) est passé de 82,9 par million d'habitants en 1990 à 129,6 par million en 2005. Le nombre de nouveau cas par an (incidence annuelle) est passé de 7,4 pour la période 1981-1990 à 14,8 pour la période 2005-2009. Cette augmentation de fréquence de la myasthénie auto-immune est essentiellement due aux formes tardives touchant les hommes âgés. Cette tendance est partagée par de nombreuses autres études européennes et américaines.

Mieux connaître la myasthénie auto-immune anti-MuSk

L'étude de 110 personnes atteintes de myasthénie auto-immune avec anticorps anti-MuSk, publiée en 2011, a montré que cette forme de myasthénie touche préférentiellement les femmes. L'atteinte des muscles de la gorge (atteinte bulbaire), ainsi que les crises myasthéniques y sont fréquentes. La plasmaphérèse semble plus efficace que les immunoglobulines en intraveineux (95% d'amélioration contre 61%). Les résultats à long-terme sont comparables à ceux des personnes atteintes de myasthénie auto-immune avec des anticorps dirigés contre le récepteur à l'acétylcholine. La réponse au rituximab est très bonne et s'accompagne d'une baisse des anticorps anti-MuSK.

Développer des modèles animaux et cellulaires de la myasthénie

Actuellement, les modèles animaux les plus utilisés par les chercheurs sont des rats ou des souris chez qui la myasthénie a été induite expérimentalement. Pour cela, les chercheurs injectent des récepteurs de l'acétylcholine (RACH) dans un milieu riche en bactéries afin d'induire, en même temps, une réaction immunitaire contre les RACH et une réaction inflammatoire. Le rat réagit en produisant des auto-anticorps contre ceux-ci, ce qui entraîne une faiblesse musculaire proche de celle qui se manifeste chez l'homme. Même si ce modèle est très utile aux chercheurs, il ne permet cependant pas d'étudier les mécanismes initiaux du dérèglement du système immunitaire, puisque les modèles sont induits par une immunisation. De plus, dans ces modèles, le thymus ne présente pas d'anomalies.

*Ce que les médecins appellent l'**histoire naturelle d'une maladie** est la description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de tout traitement (médicaments, kinésithérapie, chirurgie...).*

*Les études de **corrélations génotype/phénotype** recherchent l'existence de liens entre les caractéristiques génétiques, le génotype, et les caractéristiques s'exprimant de façon apparente, le phénotype (taille, couleur et forme des yeux, couleur des cheveux, manifestation d'une maladie...). On peut ainsi identifier une relation plus ou moins étroite entre la présence d'une anomalie génétique de tel ou tel type et celle de telles ou telles manifestations d'une maladie génétique.*

*Une **cohorte** est un groupe de personnes, sélectionnées en fonction d'une ou de plusieurs caractéristiques et suivies dans le temps afin d'étudier comment évolue leur situation.*

*Un **modèle animal** est un animal qui reproduit les caractéristiques de la maladie (sur le plan clinique) permettant l'étude des mécanismes de la maladie ou l'essai de traitements potentiels.*

Parmi les modèles développés dans le cadre de *MYASTAID*, un projet européen coordonné par l'équipe de S. Berrih-Aknin (Institut de Myologie, Paris), les chercheurs ont mis au point une souris modèle qui surexprime une molécule potentiellement responsable de l'attraction des lymphocytes B (la chimiokine CXCL13) dans le thymus. Cette souris qui présente un thymus riche en lymphocytes B, est un modèle intéressant pour mimer la myasthénie humaine. Des travaux sont encore en cours pour une validation définitive de ce modèle.

Un modèle pertinent a été récemment développé chez une souris immunodéficiente (c'est-à-dire dont les défenses immunitaires sont affaiblies) en greffant des cellules de thymus humaines malades. Le sérum de ces "souris humanisées" présentait bien des anticorps anti-RACH.

Plusieurs modèles de souris reproduisant la myasthénie à anticorps anti-MuSK ont été mis au point en injectant le récepteur MuSK (dans le but de provoquer la formation d'anticorps dirigés contre cette protéine).

Récemment, un modèle de souris généré par une immunisation ciblée contre la protéine MuSK et la jonction neuromusculaire a pu être étudié dans le détail, tant sur le plan morphologique qu'électrophysiologique. Il a permis d'identifier deux mécanismes distincts : les anticorps anti-MuSK empêcheraient d'une part le regroupement des récepteurs à l'acétylcholine sous la terminaison nerveuse (effet post-synaptique) et auraient d'autre part un effet régulateur sur l'activité en amont de la synapse (présynaptique).

Mieux comprendre la composante génétique du développement de la myasthénie auto-immune

La myasthénie n'est pas une maladie héréditaire. Cependant la présence simultanée d'allèles particuliers de plusieurs gènes impliqués dans la réponse immunitaire semble favoriser l'apparition de la maladie. On parle de terrain génétique de prédisposition. Aux facteurs génétiques se combinent des facteurs environnementaux (stress, choc émotionnel, infection, grossesse...) pour favoriser l'apparition de la myasthénie.

Le projet européen "*Fight-MG*", lancé fin 2009 pour une durée de 4 ans et demi, réunit 12 équipes scientifiques internationales. Coordonné par l'équipe française de S. Berrih-Aknin (Institut de Myologie, Paris), ce projet vise notamment à mieux comprendre les rôles respectifs du terrain génétique et des facteurs environnementaux dans le déclenchement de la maladie.

L'analyse génétique d'une trentaine de gènes chez 384 personnes malades (forme précoce de la maladie) et 384 témoins a permis d'identifier 4 ou 5 gènes potentiellement intéressants. Une deuxième étape incluant plus de 1000 patients et 1000 contrôles a permis de confirmer ces résultats qui seront présentés au congrès *Myasthénia 2013*.

Les chercheurs sont également en train de recruter des personnes atteintes de myasthénie auto-immune ayant un vrai jumeau (donc avec un terrain génétique identique) pour mieux comprendre les facteurs génétiques impliqués dans la myasthénie. Sur les 16 paires de jumeaux déjà recrutés, ils ont observé pour la plupart une discordance d'atteinte clinique..

*Un même gène peut exister sous plusieurs formes, appelées **allèles**. Les différents allèles d'un même gène sont composés d'une séquence d'ADN qui présente de petites variations. Ils ont un emplacement identique sur le chromosome et ont la même fonction.*

Dans le cas d'une maladie génétique, un allèle correspond à la séquence du gène correcte et un autre à la séquence du gène avec une anomalie génétique, dont la présence entraîne l'apparition des symptômes de la maladie.



Étude *Fight-MG* en pratique

- Les personnes atteintes de myasthénie et ayant un vrai jumeau sont invitées à se faire connaître auprès de S. Berrih-Aknin (sonia.berrih-aknin@upmc.fr)
- Des informations complémentaires sur le projet peuvent être trouvées sur le site internet du projet : **WEB** www.fight-mg.eu
- Les personnes atteintes de myasthénie et leur jumeau devront dans un premier temps répondre à un questionnaire. Les jumeaux auront ensuite à subir un prélèvement sanguin et en parallèle auront à subir un bilan clinique pour évaluer la sévérité de leur myasthénie.

Mieux comprendre les mécanismes inflammatoires dans la myasthénie auto-immune

Les micro-ARN (miARN) sont des petits ARN produits par la cellule qui ne sont pas traduits en protéine. Leur rôle est de réguler l'expression de gènes en bloquant la traduction de l'ARN messager de ces derniers en protéine. L'expression de ces miARN varie en fonction des situations. Dans les maladies neuromusculaires, certains miARN sont exprimés et pas d'autres, et la combinaison des miARN exprimés est différente d'une maladie neuromusculaire à l'autre et spécifique de chacune.

En 2012, il a été mis en évidence pour la première fois une dérégulation de certains miARN dans la myasthénie auto-immune, comme le miARN-320a qui est anormalement sous-exprimé. Il existe une bonne corrélation entre la sous-expression de miARN-320a et des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires, ce qui suggère que le niveau bas de miARN-320 dans les cellules de patients puisse expliquer les réactions inflammatoires observés dans la myasthénie auto-immune.

Une autre étude a montré que l'inflammation du thymus et le déficit fonctionnel des cellules régulatrices du système immunitaire font intervenir une molécule pro-inflammatoire, l'interleukine 17 (IL17). Des analyses plus poussées sont en cours pour mieux comprendre le rôle de l'interleukine 17 dans la myasthénie auto-immune.

Mécanismes cellulaires du développement de la myasthénie auto-immune

Plusieurs hypothèses sur les événements qui pourraient être déclencheurs de la myasthénie auto-immune sont à l'étude, comme une infection virale, le déséquilibre hormonal ou les prédispositions génétiques, à côté du rôle du thymus.

Le rôle du thymus

L'étude de thymus de personnes atteintes de myasthénie et de modèles cellulaires, a permis d'identifier la cascade d'événements qui conduisent à la production d'anticorps contre les récepteurs de l'acétylcholine (RACH) par les lymphocytes B.

Récemment, des chercheurs de l'Institut de Myologie ont montré que le SDF-1, une molécule impliquée dans de nombreux processus ou maladies auto-immunes, régulerait notamment la survie des lymphocytes B. Le SDF1 pourrait représenter un acteur majeur dans le recrutement de certaines cellules immunitaires (notamment des lymphocytes B et des cellules présentatrices d'antigènes) en direction du thymus.

D'autres cellules immunitaires sont impliquées, notamment, les cellules qui régulent l'activité des lymphocytes T : les cellules T

régulatrices, lesquelles présentent un défaut fonctionnel chez les personnes atteintes de myasthénie. La dérégulation et la résistance des cellules du système immunitaire par ces cellules T régulatrices pourraient être liées à un phénomène d'inflammation chronique. Les cellules T régulatrices régulent l'activité des lymphocytes T. Elles sont générées dans le thymus.

L'hypothèse virale

Aujourd'hui les chercheurs se penchent sur le ou les événements initiaux qui déclencheraient le dysfonctionnement du thymus.

L'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV) étant couramment associée à des maladies auto-immunes impliquant les lymphocytes B, elle a fait l'objet d'une étude franco-italienne dans la myasthénie. Les protéines du virus d'Epstein-Barr ont été retrouvées dans le thymus de 17 personnes atteintes de myasthénie auto-immune, alors qu'elles n'étaient pas présentes dans le thymus de 6 personnes non atteintes. Cette même équipe a mis en évidence que le thymus de personnes atteintes de myasthénie auto-immune présentait à la fois une infection active par le virus d'Epstein-Barr et une surexpression de gènes impliqués dans les réponses inflammatoires et immunitaires.

Cependant, comme ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres équipes, on ne peut donc pas affirmer le rôle de l'EBV à l'heure actuelle.

Récemment, dans le cadre du projet *Fight-MG*, l'équipe de S. Berrih-Aknin et R. Le Panse a confirmé la piste d'une origine virale dans la myasthénie auto-immune. En exposant des cellules de thymus humaines à une molécule mimant l'ARN viral, elle a observé des réactions similaires à celles des thymus de personnes atteintes de myasthénie (surexpression des récepteurs de l'acétylcholine et de molécules pro-inflammatoires). L'injection de cette molécule mimant l'ARN viral à des souris a entraîné la production d'autoanticorps anti-RACH ainsi que des signes cliniques de myasthénie. Ces résultats apportent la preuve de concept qu'une infection virale peut entraîner une inflammation du thymus et conduire au développement d'une myasthénie auto-immune.

L'hypothèse hormonale

Une autre hypothèse suggère le rôle d'un déséquilibre hormonal, étant donné la plus forte fréquence de femmes atteintes de myasthénie que d'hommes dans la forme jeune de la maladie. En comparant l'expression d'antigènes spécifiques des tissus entre les femmes et les hommes, une étude réalisée par l'équipe de S. Berrih-Aknin a montré une expression diminuée d'un facteur de transcription, AIRE, chez les femmes dès la puberté. Ces résultats obtenus avec des ARN ont été depuis confirmés à l'échelle protéique. Par ailleurs, des expériences réalisées sur des souris qui n'expriment pas le facteur AIRE ont montré qu'elles exprimaient moins de récepteurs à l'acétylcholine et sont plus susceptibles à la myasthénie auto-immune.

Dans la mesure où le facteur AIRE est essentiel dans les mécanismes de tolérance, cette différence d'expression, régulée par les œstrogènes, pourrait expliquer pourquoi les femmes sont plus susceptibles aux maladies auto-immunes, et notamment à la myasthénie que les hommes.



Des prédispositions génétiques

Quels qu'ils soient, ces événements ont lieu dans un terrain génétiquement favorable, c'est-à-dire qu'ils déclenchent la maladie uniquement chez des personnes ayant préalablement des prédispositions génétiques.

Réguler l'activité du système immunitaire

De nouvelles stratégies thérapeutiques pour réguler l'activité du système immunitaire sont à l'étude. Leur objectif est de cibler les mécanismes à l'origine de la myasthénie plus en amont que les traitements actuels.

Traitements actuels de la myasthénie auto-immune

- Les **anti-cholinestérasiques** sont des substances qui inhibent l'action de l'acétylcholinestérase, l'enzyme qui dégrade l'acétylcholine au niveau de la fente synaptique. Les anti-cholinestérasiques permettent ainsi à l'acétylcholine de s'accumuler dans les fentes synaptiques. Cela renforce sa fixation sur les récepteurs malgré la présence des anticorps. L'influx nerveux est quand même transmis au muscle qui se contracte. Ce traitement est peu efficace chez les personnes atteintes d'une myasthénie auto-immune avec anti-MusK.
- Les **corticoïdes** et les **immunosuppresseurs** agissent en diminuant l'hyperréactivité du système immunitaire.
- Les **immunoglobulines** intraveineuses sont utilisées dans la myasthénie pour neutraliser les anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine.
- La **plasmaphérèse** (échanges plasmatiques) permet d'épurer le sang d'un certain nombre de substances. Dans le cas de la myasthénie, il s'agit d'éliminer les anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine qui circulent dans le sang.
- La **thymectomie** qui permet d'éliminer au moins partiellement les cellules autoréactives activées qui participent à la réponse anti-RACH

L'élimination des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine

Dans les traitements ayant pour but d'éliminer les anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine, des efforts sont réalisés pour mettre au point des méthodes plus spécifiques et mieux tolérées que celles disponibles actuellement. Par exemple, un protocole de plasmaphérèse spécifique des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine et présentant donc moins d'effets secondaires est à l'étude.

Optimiser la synergie corticoïdes-immunosuppresseurs

Le traitement à long terme d'une myasthénie généralisée consiste généralement à une prise de prednisone associée à de l'azathioprine, en complément d'une thymectomie. Mais ce protocole standard de corticothérapie avec diminution progressive de doses entraîne des doses cumulées importantes de prednisone.

Essai MYACOR

L'essai MYACOR est un essai de phase IV monocentrique, randomisé, en simple aveugle, qui a pour objectif de comparer au protocole standard, une stratégie consistant en une diminution rapide de corticoïdes. Cet essai est en cours de recrutement de 114 patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée.

La plasmaphérèse consiste à enlever des éléments du plasma sanguin. Le sang est prélevé dans une veine et le plasma en est séparé par une machine pour être traité. Une fois les éléments prélevés les cellules sanguines sont réinjectées aux patients.

**Essai MYACOR en cours**

- Essai monocentrique de phase IV consistant à diminuer une dose initiale - de 0,75 mg/kg/j de prednisone dans la stratégie rapide (à tester) ou de 1,5 mg/kg/2j de prednisone dans le protocole standard - à chaque consultation mensuelle, si la personne présente des signes d'amélioration ou des signes minimum de myasthénie, de façon à pouvoir arrêter la prednisone avant le 12^e mois.
- Recrutement en cours de 114 personnes atteintes de myasthénie en France
- Fin estimée de l'essai pour la fin 2013.
- Investigateur principal : Dr T. Sharshar (Hôpital Raymond Poincaré, Garches).

Au cours d'un essai clinique de phase II, un médicament, dont il a été montré au préalable qu'il était bien toléré (au cours d'un essai de phase I) est administré à un groupe de malades dans le but de déterminer l'efficacité thérapeutique, les doses optimales et la sécurité du traitement (Quel est le mode d'administration et la dose maximale tolérée ?).

La phase II peut être divisée en deux étapes : la phase IIa étudie le dosage et la phase IIb l'efficacité du traitement.

>> [Essais cliniques et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM, Juillet 2010.](#)

Au cours d'un essai clinique de phase III, un médicament, pour lequel on a déterminé lors d'essais antérieurs l'innocuité et le dosage optimum (essais de phase I et II), est administré à un grand groupe de malades, sur une longue durée, dans le but d'évaluer son efficacité thérapeutique en la comparant à celle d'un traitement de référence ou un placebo. Il permet aussi de mettre en évidence les interactions indésirables et les effets secondaires du traitement à moyen terme. Au terme de cet essai, le médicament peut obtenir une autorisation de mise sur le marché.

>> [Essais cliniques et maladies neuromusculaires, Repères Savoir & Comprendre, AFM, Juillet 2010.](#)

Le méthotrexate

Un essai de phase II randomisé, en double aveugle, contre placebo du méthotrexate est en cours aux États-Unis et au Canada pour déterminer son efficacité sur les signes cliniques de la myasthénie afin de réduire les doses de prednisone. Le recrutement des 50 personnes atteintes de myasthénie est terminé.

Essai du méthotrexate en cours aux États-Unis et au Canada

- Essai multicentrique de phase II consistant à évaluer l'efficacité du méthotrexate chez 50 personnes atteintes de myasthénie.
- Recrutement terminé.
- Fin estimée de l'essai pour la fin 2013.

Les corticoïdes dans la myasthénie oculaire

Aux États-Unis, EPITOME est la première étude randomisée contrôlée visant à évaluer l'efficacité de la prednisone pendant 4 mois chez 88 personnes atteintes de myasthénie oculaire nouvellement diagnostiquées, dont les symptômes n'ont pas été améliorés après traitement par inhibiteur de cholinestérase. L'étude est multicentrique (6 centres aux États-Unis), randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo. L'essai prévoit d'inclure 88 personnes, âgées de 18 ans et plus.

Essai EPITOME en cours aux États-Unis

- Essai multicentrique de phase III consistant à évaluer l'efficacité de la prednisone pendant 4 mois chez 88 personnes atteintes de myasthénie oculaire.
- Recrutement en cours
- Fin estimée de l'essai pour septembre 2015.

Le rituximab dans les myasthénies réfractaires

Le rituximab, un nouveau médicament qui bloque l'activité des lymphocytes B, déjà utilisé dans le traitement de certains cancers. Plusieurs études ont montré que le rituximab améliore les symptômes et réduit la dépendance aux corticoïdes dans des myasthénies auto-immunes réfractaires aux traitements classiques.

Essai FORCE

L'essai FORCE, un essai multicentrique français de phase II, coordonné par O. Benveniste (Institut de Myologie, Paris), évaluant l'effet sur 18 mois du rituximab dans le traitement des maladies musculaires inflammatoires et des myasthénies généralisées réfractaires aux traitements habituels est terminé. Les premiers résultats confirment une efficacité transitoire mais soulèvent la question du risque d'effets secondaires graves, bien que rares.



Essai FORCE en cours d'analyse

- Essai multicentrique de phase II du rituximab dans les myasthénies réfractaires : 2 injections intraveineuses de 1 g de rituximab à 2 semaines d'intervalle suivies d'une troisième six mois plus tard.
- Phase clinique de l'essai terminée. Données en cours d'analyse.
- Investigateur principal : Pr O. Benveniste (Centre de référence Maladies neuromusculaires, Institut de Myologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris).

Rituximab et myasthénie anti-MuSK réfractaire

Les résultats publiés en janvier 2012 d'un traitement à long terme par le rituximab dans la myasthénie à anticorps anti-MuSK réfractaire ont été encourageants.

Onze patients atteints d'une forme réfractaire de myasthénie auto-immune (dont 6 avec des auto-anticorps contre MuSK, ou MuSK+) ont été traités. Avec un recul moyen de 31 mois, les effets se sont montrés assez spectaculaires dans le groupe MuSK+ avec diminution sensible de la corticothérapie, moindre besoin en immunoglobulines intraveineuses et baisse significative du taux d'anticorps anti-MuSK.

Plusieurs études ont montré que le rituximab était plus efficace chez les personnes atteintes de myasthénie anti-MuSK que chez celles avec une myasthénie anti-RACH. Cette observation pourrait s'expliquer par la différence du type d'immunoglobuline : les anticorps sont surtout des IgG4 dans la myasthénie liée à MuSK, alors qu'il s'agit d'IgG1 ou d'IgG3 dans la myasthénie liée aux AChR.

L'eculizumab est efficace dans les myasthénies auto-immunes réfractaires

Un essai de phase II randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo a évalué l'innocuité et l'efficacité de l'eculizumab, un anticorps qui bloque l'activation de complément, chez 14 personnes atteintes de myasthénie réfractaire sévère. L'eculizumab a été bien toléré et a conduit à des améliorations cliniques chez les personnes traitées.

Des essais d'immunomodulateurs en préparation aux États-Unis

Le sargramostim (GM-CSF ou encore Leukine®) est un médicament utilisé pour stimuler le système immunitaire après une chimiothérapie anticancéreuse. Le but dans la myasthénie est de l'utiliser pour rééquilibrer le système immunitaire. En stimulant la prolifération de cellules régulatrices du système immunitaire (cellules T régulatrices) qui diminuent la réponse immunitaire, le sargramostim modérerait la réaction auto-immunitaire contre les récepteurs de l'acétylcholine (RACH). Dans une souris modèle de myasthénie, le sargramostim a fait disparaître les signes de la maladie et semble avoir une action ciblée sur la réponse immunitaire anti-RACH.

Une étude pilote du sargramostim, subventionnée par la *Muscular Dystrophy Association* (MDA), qui a débuté en avril 2012 et qui doit se terminer en décembre 2013, aux États-Unis, est recensée sur le site internet ClinicalTrial.org.

L'objectif de cette étude consiste à évaluer en ouvert la tolérance à 5 mois d'un traitement par sargramostim, à raison de 5 microgrammes/kg/jour en injection sous cutanée pendant 10 jours, chez 12 personnes atteintes de myasthénie auto-immune âgées de 18 à 80 ans.

*Dans un **essai randomisé**, les participants sont répartis par tirage au sort dans les différents groupes.*

*Un **essai contrôlé** est un essai qui compare l'efficacité de la substance testée à celle d'un placebo ou d'une substance active connue : une partie des participants prend un placebo ou une autre substance active et constitue un groupe "contrôle".*

*Dans un **essai en double aveugle**, ni les patients ni les médecins ne savent quelle alternative de traitement les patients prennent.*

*Le site internet **ClinicalTrial.org** (en anglais) répertorie un grand nombre d'essais cliniques en cours dans le monde. Il dépend du National Institutes of Health (en français "Instituts nationaux de la santé"), ou NIH, institution gouvernementale des États-Unis en charge de la recherche médicale et biomédicale (l'équivalent de l'Inserm -Institut national de la santé et de la recherche médicale- en France).*

WEB www.clinicaltrial.gov

Étude pilote en cours aux États-Unis

- Étude pilote d'un traitement sous cutanée par sargramostim : 5 microgrammes/kg/jour pendant 10 jours.
- Recrutement de 12 personnes atteintes de myasthénie auto-immune âgées de 18 à 80 ans.
- Fin de l'essai estimée pour fin 2013.

Un autre essai est en préparation aux États-Unis. Cet essai de phase II, en double aveugle contre placebo, a pour but d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'un anticorps monoclonal humain, le belimumab (Benlysta®), chez 42 personnes atteintes de myasthénie auto-immune, âgées de 18 ans et plus. Le belimumab est un anticorps qui peut neutraliser un facteur stimulant les cellules B (BAFF). Cet essai devrait démarrer en avril 2013.

Essai en préparation aux États-Unis

- Essai de phase II en double aveugle contre placebo, d'un traitement en intraveineux par belimumab : 10 mg/kg.
- Recrutement de 42 personnes atteintes de myasthénie auto-immune âgées de 18 ans ou plus.
- Fin de l'essai estimée pour août 2014.

La piste de la thérapie cellulaire

Des expériences de thérapie cellulaire chez des rats et des souris myasthéniques avec des cellules capables de réguler l'activité du système immunitaire (cellules T régulatrices, cellules mésoenchymateuses, cellules dendritiques modifiées) donnent des résultats encourageants : diminution de la sévérité de la myasthénie et réduction de la réaction immunitaire contre le récepteur de l'acétylcholine.

Des travaux de thérapie cellulaire avec des cellules mésoenchymateuses – cellules souches à l'origine de la moelle osseuse mais aussi de muscle – sur le modèle de souris "humanisées" sont en cours.

>> Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans les maladies neuromusculaires sur **WEB** www.afm-telethon.fr > [Actualités](#) > [Toute l'actualité](#).