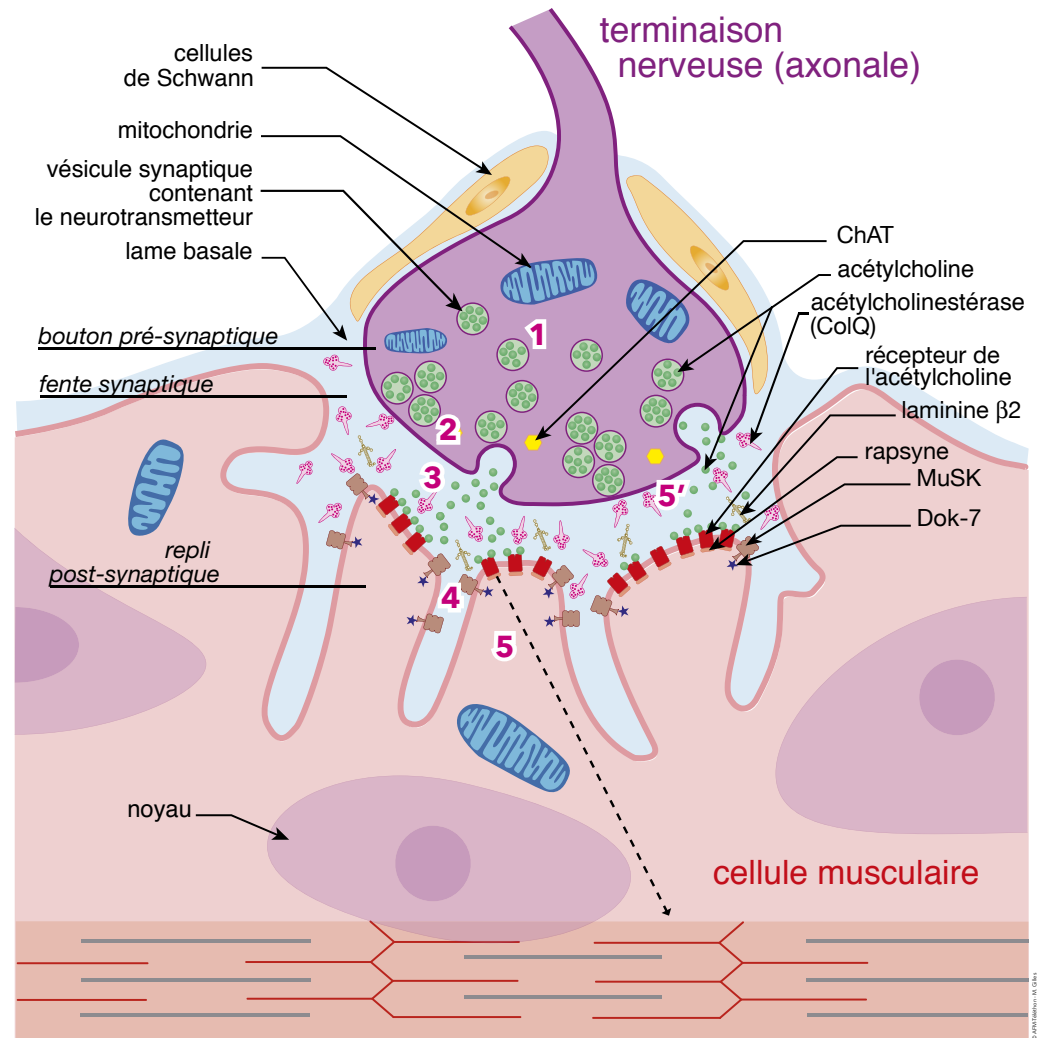


TRANSMISSION SYNAPTIQUE au niveau de la jonction neuromusculaire

- 1 :** Dans l'élément **pré-synaptique** (terminaison axonale du neurone), 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 post-synaptique** (de la cellule musculaire) au niveau des récepteurs de l'acétylcholine.
- 5 :** Cette fixation entraîne un passage d'ions à travers la membrane de la fibre musculaire, qui aboutit à la contraction 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.



MYASTHÉNIE auto-immune (*myasthenia gravis*)

> À quoi est-elle due ?

> La myasthénie est une maladie auto-immune, c'est-à-dire qu'elle est due à un dérèglement du système immunitaire. Le système immunitaire, se "détraque" et attaque des éléments de l'organisme de la personne malade. Dans la myasthénie, le système immunitaire fabrique des anticorps contre le récepteur de l'acétylcholine (RACH) ou contre le récepteur tyrosine kinase musculaire (MuSK) ou encore contre la protéine LRP4.

1 - Événement(s) déclencheur(s) primaire(s) inconnu(s)

THYMUS

2 - Les cellules immunitaires du thymus se dérèglent

3 - Production d'anticorps contre le récepteur de l'acétylcholine

acétylcholine

RACH

MUSCLE

4 - L'acétylcholine ne peut plus se fixer sur son récepteur au niveau de la membrane musculaire : la transmission de l'influx nerveux du nerf vers le muscle ne se fait pas.

- Plus de 85% des personnes atteintes de myasthénie fabriquent **des anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine** (anticorps anti-RACH).
- Environ 40% des personnes qui ne présentent pas d'anticorps anti-RACH ont **des anticorps contre le récepteur tyrosine-kinase spécifique du muscle** (anticorps anti-MuSK). MuSK joue un rôle important dans le développement et la stabilité de la jonction neuromusculaire.
- Certaines personnes atteintes de myasthénie n'ont pas d'anticorps anti-RACH ni d'anticorps anti-MuSK. Parmi elles, 20% présentent des anticorps anti-LRP4.

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.

> 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 génétiques et épigénétiques chez des jumeaux est toujours 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. Environ 170 personnes atteintes de myasthénie auto-immune traitées par corticoïdes ont été incluses.

> 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 cellules de thymus humains malades.

> Meilleure compréhension des mécanismes :

- rôle du microARN 320a et 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.



MYASTHÉNIE autoimmune (*myasthenia gravis*)

> Pistes thérapeutiques et traitements

Traitements actuels

- 1 - Anti-cholinestérasiques : pyridostigmine (Mestinon®), néostigmine (Prostigmine®).
- 2 - Corticoïdes : prednisone (Cortancyl®), prednisolone (Solupred®).
- 3 - Immunosuppresseurs : mycophénolate de mofétil (Cellcept®), cyclosporine (Neoral®, Sandimmun®), azathioprine (Imurel®), tacrolimus (Prograf®).
- 4 - Immunoglobulines.
- 5 - Échanges plasmatiques ou plasmaphérèse.
- 6 - Thymectomie.

Médicaments contre-indiqués

- Antibiotiques : aminosides parentéraux, colistine, cyclines injectables, télichromycine.
- Médicaments cardio-vasculaires : quinidine, procainamide, bêta-bloquants.
- Médicaments du système nerveux central : triméthadione, diphényl-hydantoïne, dantrolène.
- Divers : D-penicillamine, magnésium IV, quinine et chloroquinine, halofantine, méfloquine, bêta-bloquants en collyre, oxybutynine, vaccins vivants en cas de traitement par immunosuppresseurs.

Stratégies thérapeutiques à l'étude pour réguler l'activité du système immunitaire

- Thérapie pharmacologique ciblant des molécules clefs de l'activation du système immunitaire impliquées dans le développement de la myasthénie (ex : le rituximab, testé chez l'homme dans plusieurs études).
- Thérapie cellulaire avec des cellules T régulatrices (Treg) et des cellules mésenchymateuses dont les propriétés immunorégulatrices apparaissent prometteuses chez des modèles animaux de myasthénie. Des travaux de thérapie cellulaire sur une souris modèle "humanisée" pour le système immunitaire sont en cours d'étude.

FAITS MARQUANTS

> 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.

