

Syndromes myasthéniques congénitaux

Le repositionnement ne simplifie pas de facto l'accès

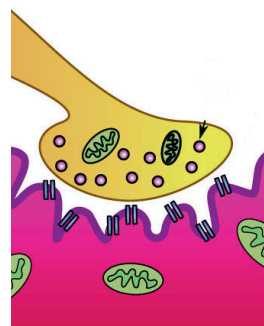
Utilisation clinique des traitements innovants, repositionnés ou hors AMM : le vécu du terrain (4)

Bruno Eymard



médicine/sciences 2019 ; 35
(hors série n° 1) : 28-31

> Salbutamol, éphédrine, anticholinestérasiques ou encore quinidine, différents médicaments sur le marché depuis longtemps sont aujourd'hui prescrits aussi dans les syndromes myasthéniques congénitaux, avec une efficacité remarquable. Ils ont transformé la prise en charge et le pronostic. Reste que les obtenir relève pour le patient et son médecin d'un parcours semé de nombreux obstacles. <



Coordonnateur du Centre de référence des maladies neuromusculaires adulte Nord-Est-Île-de-France, Responsable de l'Unité Fonctionnelle de Pathologie Neuromusculaire Groupe hospitalier universitaire Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.
bruno.eynard@aphp.fr

Longtemps mal connus, les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont des affections génétiques consécutives à un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire. Plus de 30 gènes ont déjà été identifiés. Pour environ un patient sur trois, le gène reste inconnu.

Les SMC se manifestent habituellement dans la période néonatale, mais le début peut être plus tardif (enfance, adolescence, exceptionnellement âge adulte). La formule clinique combine une fatigabilité et un déficit musculaire des membres, des muscles axiaux et pharyngo-laryngés, une atteinte oculomotrice. Les patients les plus sévèrement atteints sont au fauteuil roulant, ventilés avec de gros troubles de déglutition. D'autres ont une forme plus bénigne. La présence fréquente d'une atrophie musculaire, d'une scoliose, la prééminence de la faiblesse masquant la variabilité, l'aggravation progressive, les tracés myogènes à l'EMG et les anomalies à la biopsie musculaire expliquent que le diagnostic initial soit souvent celui d'une myopathie, en particulier d'une myopathie congénitale. L'étude systématique de la transmission neuromusculaire permet de redresser le diagnostic.

Ces pathologies ont longtemps été considérées comme ne relevant que d'une prise en charge symptomatique, classique dans les myopathies.

À chaque SMC, son traitement privilégié

Pourtant, des traitements médicamenteux ont depuis peu totalement modifié la vie de nombreux patients. Ils sont innovants, non pas en raison des molécules, utilisées depuis longtemps, mais de la façon de les employer dans une toute autre indication, pour une maladie rare : il s'agit de médicaments « repositionnés ». Ils étaient utilisés jusque récemment dans d'autres indications : asthme, troubles du rythme cardiaque, dépression.

Selon le SMC et le gène en cause, le ou les médicaments indiqués sont différents (Figure 1). Les anticholinestérasiques sont indiqués pour le plus fréquent des SMC dû aux mutations affectant la sous-unité epsilon du récepteur de l'acétylcholine (RACH) et induisant une perte en RACH ou la rapsyne, mais ils sont formellement contre-indiqués car inefficaces voire dangereux pour ceux liés aux gènes *DOK7*, *COLQ*, *AGRN*, des sous unités du récepteur de l'acétylcholine induisant un syndrome du canal lent. Les bêta 2-mimétiques (salbutamol, éphédrine) sont les traitements de référence pour les SMC *DOK7*, *COLQ*, la fluoxétine et les quinidiniques pour le syndrome du canal lent. La 3,4 daminopyridine (3,4-DAP) est indiquée préférentiellement dans certains SMC présynaptiques, mais elle peut être utile en association aux autres traitements dans les SMC postsynaptiques.

Le mode d'action de ces traitements est clair pour les anticholinestérasiques (réduction de la dégradation de l'ACh), la 3,4-DAP (augmentation du nombre de quanta d'ACh libérés par le nerf), la fluoxétine et les quinidiniques qui induisent un raccourcissement et donc une normalisation du temps d'ouverture du RACH dans le syndrome du canal lent. Pour les bêta 2-mimétiques, le mécanisme d'action, longtemps resté inconnu, commence à s'éclaircir : stabilisation du complexe Agrine-DOK7-RACH-Rapsyne dans la région postsynaptique.

- Déficit en récepteurs de l'acétylcholine (RACH), syndrome du canal rapide, SMC lié au gène de la rapsyne ou au gène de la choline-acétyltransférase (ChAT) :
Inhibiteur de l'acétylcholinestérase, associé si nécessaire à la 3,4 diaminopyridine.
- SMC lié au gène *GFPT1* ou au gène *DPAGT1* :
Inhibiteur de l'acétylcholinestérase.
- Syndrome du canal lent :
Sulfate de quinidine, fluoxétine, éviter les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.
- SMC lié au gène *COLQ* :
Éphédrine ou salbutamol, si nécessaire ajouter de la 3,4 diaminopyridine, éviter les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.
- SMC lié au gène *DOK7* :
Éphédrine ou salbutamol, si nécessaire ajouter de la 3,4 diaminopyridine, éviter les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

Tableau I. Les traitements médicamenteux actuels des syndromes myasthéniques congénitaux.

Des interrogations persistent quant à l'effet de traitements pourtant bien conduits

La réponse au traitement est très aléatoire dans le syndrome du canal lent. Nous avons suivi quatre membres d'une même famille, présentant un syndrome du canal lent (le père et trois frères et sœurs). La fluoxétine, un psychotrope inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, s'est montré inefficace alors qu'elle améliore certains patients avec syndrome du canal lent. L'hydroxyquinidine (un anti-arythmique) n'a pas eu d'effet bénéfique chez deux membres de la famille (le père et le fils), mais a entraîné une amélioration (réduction de la fatigabilité) chez les deux autres (les deux filles). Ces différences de résultats demeurent inexplicables.

Pour les bêta2-mimétiques, la réponse au salbutamol et à l'éphédrine peut diverger, d'un patient l'autre ou pour un même patient à différents moments de sa maladie. Ainsi, une de nos patientes, atteinte de SMC lié au gène *COLQ*, a été améliorée de 90 % par l'éphédrine. Elle passe au salbutamol lors d'un projet de grossesse, qui contre-indique l'éphédrine. Le bénéfice est nettement moindre (40 %), d'où un retour à l'éphédrine (bénéfice de 50 %), et enfin au salbutamol avec un bénéfice de 80 % et donc une beaucoup plus grande efficacité que lors de la première tentative, à dose identique.

Enfin, une fois le médicament efficace identifié, il peut s'avérer non disponible ou rare sur le marché français. C'est le cas de l'éphédrine ou encore du salbutamol.

Deux cas cliniques sont présentés reflétant notre expérience des bêta 2-mimétiques. Le premier illustre la complexité thérapeutique des syndromes myasthéniques congénitaux. C'est celui d'un homme de 42 ans, atteint d'un SMC « indéterminé ». Il a reçu un traitement par anticholinestérasique pendant six jours. Ce médicament, qui possède en théorie une durée d'action limitée à quelques heures, a pourtant entraîné une exacerbation sévère et de plus de 6 mois des symptômes. Le diagnostic de SMC lié au gène *DOK7* a été posé par la suite. La mauvaise tolérance des anticholinestérasiques est

Critère d'octroi :

Myasthénie congénitale (notamment avec mutation *DOK7*) et réfractaire à la 3,4 diaminopyridine.

Avant la mise en route du traitement :

- Bilan cardiologique réalisé par un cardiologue : prise de la pression artérielle, électrocardiogramme, échographie cardiaque.
- Bilan biologique : créatinémie, glycémie, hémoglobine glyquée, TSH.
- Examen fonctionnel respiratoire.
- Recherche des contre-indications à la mise sous traitement : cardiopathie ischémique, hypertension artérielle, thyrotoxicose, hypertrophie prostatique, grossesse (test de grossesse négatif, contraception).
- Recherche d'interactions médicamenteuses : inhibiteurs de la monoamine oxydase, bêtabloquants, antimigraux (dihydroergotamine, méthysergide), glycosides antiarythmiques.

Initiation du traitement :

En hôpital de jour, à la posologie de 0,5 mg/kg/jour en 2 ou 3 prises chez l'adulte et de 1 mg/kg chez l'enfant. Évaluation de la tolérance (notamment cardiovasculaire) au cours de l'hospitalisation.

Suivi du traitement :

Bilan mensuel de la tolérance (pression artérielle, rythme cardiaque), bilan cardiologique identique à celui réalisé lors de la mise sous traitement à 3 mois puis tous les 6 mois.

Tableau II. Conditions d'obtention d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn) pour l'éphédrine hydrochloride. Source : ANSM. Ephédrine hydrochloride 15 mg comprimé, Référentiel des ATUn et de leurs critères d'octroi entré en vigueur le 17 septembre 2018 (sur www.ansm.sante.fr).

habituelle avec les SMC *DOK7*. Le patient a dès lors été traité par salbutamol qui a entraîné une amélioration importante de la fonction musculaire avec un périmètre de marche passé de 2 - 3 pas à 100 mètres. Cet exemple démontre la grande prudence qu'il convient d'adopter au moment de traiter un patient lorsque le gène en cause n'est pas identifié. Dans cette situation, il est toutefois possible de réaliser un test thérapeutique avec un anticholinestérasique à condition de n'avoir aucun argument électromyographique (dédoublement du potentiel moteur après stimulation unique) en faveur d'un syndrome du canal lent, ou d'un SMC lié au gène *COLQ*.

Le second cas permet d'illustrer la très grande efficacité d'une prescription adaptée. C'est celui d'une femme enceinte atteinte d'un SMC lié au gène *COLQ* traitée par 3,4 diaminopyridine. Ce traitement a dû être interrompu en fin de grossesse à cause de troubles gastro-intestinaux ayant entraîné une perte de poids importante (- 10 kg). Une crise respiratoire

Visites et examens	Visite J0	Visite M3 et M6	Visite semestrielle à partir M6 ¹
Note d'information patient	X		
Vérification des critères d'entrée dans le PUT	X		
Test au salbutamol (avant initiation du traitement)	X		
Examen clinique (y compris poids, pression artérielle et fréquence cardiaque) ²	X	X ²	X ²
Échographie cardiaque ³	X		X ³
Électrocardiogramme	X	X	X
Holter ⁴		(X) ⁴	(X) ⁴
Test de grossesse ⁵	X		(X) ⁵
Bilan biologique ⁶	X	X ⁶	X ⁶
Vérification du bénéfice du traitement		X	X
Recherche survenue d'effets indésirables		X	X

Tableau III. Le suivi médical d'un patient sous salbutamol (Salbumol® 2 mg/Ventolin® 2 mg) dans le cadre d'une ATUn selon le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT). 1. Une visite de suivi peut s'effectuer par téléphone. En cas de visite téléphonique, dont la fréquence et le contenu seront laissés à l'appréciation du médecin, le médecin, à minima, vérifiera le bénéfice du traitement et recherchera les effets indésirables éventuels. 2. Le poids, la pression artérielle et la fréquence cardiaque peuvent être évalués régulièrement par le médecin traitant dans le cadre de la surveillance ; les données ne seront pas recueillies en dehors du processus classique de notification des événements indésirables. 3. À l'instauration du traitement, et au minimum 1 fois par an. 4. Chez les patients de moins de 18 ans : à réaliser à 3 mois, et au minimum 1 fois par an. 5. Test de grossesse à réaliser une fois par an. Si le test est positif, ou si la patiente est déjà enceinte, effectuer un suivi rapproché de la mère et du fœtus tous les 3 mois pendant la grossesse afin de contrôler la fonction cardiaque (cf. fiche de demande initiale de traitement) et remplir une fiche de signalement de grossesse. 6. À l'instauration du traitement, puis tous les 6 mois. Pour les patients de moins de 18 ans, le bilan biologique sera réalisé à l'instauration du traitement et au minimum 1 fois par an (source : ANSM - Laboratoire GLAXOSMITHKLINE. ATU nominative Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations salbutamol, octobre 2016 (sur www.ansm.sante.fr)).

sévère en *post-partum* a nécessité la réalisation d'une trachéotomie. La mise en route d'un traitement par éphédrine a entraîné, en quelques jours seulement, une amélioration telle que l'assistance ventilatoire a pu être arrêtée. Autre cas clinique emblématique des difficultés du traitement médicamenteux des SMC, un patient atteint d'une forme sévère de syndrome du canal lent, avec début précoce dans l'enfance, a été traité par quinidine à la dose de 165 mg x 2, baissée à cause de diarrhées à 165 mg avec un effet très positif (écriture, montée des escaliers, se relever de la station assise...). Ce médicament n'a plus été disponible. Pour le remplacer, un essai avec de l'hydroxyquinidine a été tenté, sans succès et qui plus est avec une mauvaise tolérance digestive. Il s'agit pourtant de deux molécules quasi identiques.

Des procédures pesantes sur les pratiques des prescripteurs, et sur la vie des patients

L'éphédrine a été disponible au terme d'une négociation complexe avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), il y a une dizaine d'années. Pour le salbutamol, la décision du laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) en 2013 d'en arrêter brutalement la commercialisation a beaucoup compliqué la charge du neurologue ou

du neuropédiatre en charge de patients atteints de SMC. Pour obtenir de l'éphédrine comme du salbutamol, une Autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn) est indispensable. De plus, pour le salbutamol, un Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) doit être rédigé. La procédure est lourde car une hospitalisation de jour est à organiser pour tester la tolérance du médicament, vérifier l'indication et les contre-indications, réaliser un bilan cardiologique (voir *Tableaux II et III*). Les dossiers ATU et PUT sont à renouveler après trois mois, puis tous les six mois. À chaque fois, les bilans cardiologique et biologique doivent être récupérés, photocopiés et envoyés à la pharmacie hospitalière dont dépend le patient. Assurant le suivi de plusieurs dizaines de patients traités sous ATU, je consacre chaque semaine 2 heures à la gestion administrative des dossiers. Ces contraintes pèsent tout aussi fortement sur les patients, qui encourent de surcroît des risques parfois vitaux en cas de rupture inopinée de leur traitement. En cause, une rigidité excessive des autorités de contrôle

L'épopée du salbutamol

- Décembre 2013 : suppression de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la spécialité Salbumol®/Ventolin® 2 mg comprimés à la suite d'une réévaluation européenne concluant à un rapport bénéfice/risque défavorable des bêta-2 agonistes de courte durée d'action dans les indications obstétricales.
- Décembre 2013 : octroi des premières autorisations temporaires d'utilisation nominatives par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).
- 13 octobre 2016 : approbation par l'ANSM du Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) du laboratoire pour les formes comprimé et sirop.
- Du 21 avril 2017 au 20 octobre 2017 : seule la forme sirop est distribuée, suite à une rupture de stock des comprimés.
- Février 2018 : la distribution de la forme comprimé reprend.

Source : ANSM. ATUn salbutamol 21 octobre 2017 au 20 avril 2018. Résumé du rapport de synthèse n° 3 (sur www.ansm.sante.fr)

qui mettent en avant le principe de sécurité. Une patiente en a fait l'expérience. Atteinte de SMC lié au gène *COLQ*, elle avait été considérablement améliorée par l'éphédrine. Son rendez-vous de suivi avec un cardiologue, exigé pour la délivrance de l'éphédrine, a été retardé par le praticien. L'ANSM n'a de ce fait pas renouvelé l'ATUn, ce qui a entraîné l'arrêt brutal de la fourniture du médicament à la patiente, sans en avertir son prescripteur. L'état de la patiente s'est nettement aggravé sur le plan moteur (perte de la marche), respiratoire (mise sous ventilation nasale) et de la déglutition. Une longue négociation, avec plusieurs réunions, a été nécessaire pour convaincre l'ANSM de mettre en place une réserve hospitalière d'éphédrine ou de salbutamol pour deux à trois semaines afin d'éviter une rupture de traitement.

Le changement de forme galénique, imposé par le laboratoire GSK pour le salbutamol, peut également poser problème. Un patient, atteint d'un SMC par mutation du gène codant l'agrine, a été traité par salbutamol sous forme de comprimés (2 mg), avec une amélioration majeure de la marche. Une rupture de stock a contraint au passage à la forme sirop, à dose équivalente. Ce changement s'est traduit par une perte d'efficacité thérapeutique. Le patient s'est aggravé, avant de récupérer lorsque des comprimés ont été de nouveau disponibles.

Des marges de progrès évidentes

Toutes ces expériences cliniques sont autant de leçons apprises de la prise en charge au jour le jour des maladies rares. Dans les syndromes myasthéniques congénitaux, les cliniciens ont souvent à prescrire des médicaments non pas orphelins, mais qui sont devenus orphelins alors qu'ils étaient largement disponibles par le passé. Même si leurs mécanismes d'action ne sont pas toujours très bien compris sur le plan physiopathologique, il s'agit de thérapeutiques majeures qui ont modifié du tout au tout le pronostic des patients atteints de SMC. ♦

Clinical use of innovative, repurposed or off-label therapies: a real life experience (4)

Congenital myasthenic syndromes: repurposing does not simplify access de facto

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.



NEGATIVE RESULTS
SCIENTIFIC JOURNAL

**Scientific findings are like icebergs,
it floats with around 10% of published
discovery above 90% of negative results.**

**To shape a better science, we need to
have access to the whole 100% of results.**



www.negative-results.org