

Syndrome myasthénique congénital

Brève AFM

Syndrome myasthénique congénital : l'effet du salbutamol mieux compris

L'ajout de salbutamol améliorerait les défauts structurels et fonctionnels de la jonction neuromusculaire secondaires au traitement par pyridostigmine au long cours.

Le déficit en récepteurs de l'acétylcholine (RAch) est le plus fréquent des [syndromes myasthéniques congénitaux](#) (SMC). Il entraîne une anomalie de fonctionnement de la [jonction neuromusculaire](#) sur son versant dit « post-synaptique », c'est-à-dire en aval de la synapse, au niveau de la membrane musculaire. Son traitement repose sur la pyridostigmine (Mestinon®), un médicament anticholinestérasique dont l'efficacité peut cependant s'émousser avec le temps. Il devient alors nécessaire d'ajouter un autre traitement, comme le salbutamol.

Des bénéfices sur la force des muscles

Pour évaluer l'efficacité d'un traitement combinant la pyridostigmine et le salbutamol, une équipe britannique a mené une étude sur 11 adultes atteints d'un SMC avec déficit en RAch lié à une mutation du gène *CHRNE*.

Suivis pendant 4 ans, ils étaient tous traités par pyridostigmine au long cours. L'ajout à leur traitement de salbutamol a entraîné une amélioration durable du score QMG (pour *Quantified Myasthenia Gravis*) qui évalue la force de différents muscles.

La mise en évidence d'un effet structurel

La même équipe a conduit une seconde étude dans un modèle animal (souris) de la maladie. Là encore, l'addition du salbutamol à la pyridostigmine a réduit la fatigabilité musculaire. Le traitement combiné a également amélioré le fonctionnement de la jonction neuromusculaire et sa structure, avec une augmentation de la surface et de la quantité des replis postsynaptiques, soit l'inverse des effets secondaires à long terme de la pyridostigmine seule sur la jonction neuromusculaire.

Cette meilleure compréhension de l'efficacité du salbutamol pourrait présenter un intérêt dans une autre maladie de la jonction neuromusculaire, également traitée par pyridostigmine : la [myasthénie auto-immune](#). Elle fait d'ailleurs l'objet au Danemark depuis avril 2019 d'un [essai clinique](#) destiné à évaluer l'efficacité et la tolérance du salbutamol en complément du traitement habituel.

Source

[*β2-Adrenergic receptor agonists ameliorate the adverse effect of long-term pyridostigmine on neuromuscular junction structure.*](#)

Vanhaesebrouck AE, Webster R, Maxwell S et al
Brain. 2019 October

Brève AIM

Salbutamol dans les syndromes myasthéniques congénitaux : les raisons structurelles de son effet fonctionnel se précisent

D'origine génétique, les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) entraînent une fatigabilité musculaire liée à des altérations du fonctionnement de la jonction neuromusculaire. Leur traitement actuel repose sur des [médicaments](#) différents selon le type de SMC.

La pyridostigmine (Mestinon®) est un inhibiteur de la cholinestérase indiqué, notamment, dans la forme la plus fréquente de SMC : le déficit en récepteurs de l'acétylcholine (RAch).

Cependant, chez certains patients, l'efficacité de la pyridostigmine décroît à long terme. L'ajout de salbutamol peut alors s'avérer bénéfique, ce qu'a confirmé récemment une étude menée au Royaume-Uni. Elle a inclus 11 patients atteints d'un déficit en RAch liée à une mutation du gène *CHRNE*, suivis durant 4 ans. Leur score QMG (*Quantified Myasthenia Gravis*) s'est effectivement amélioré de façon durable sous traitement combiné pyridostigmine – salbutamol.

La jonction neuromusculaire fonctionne mieux et se modifie

Pour mieux comprendre les mécanismes d'action du salbutamol, incomplètement élucidés à ce jour, la même équipe a conduit en parallèle une étude dans un modèle murin de SMC avec déficit en RACh. Ses résultats, publiés en octobre 2019, montrent que l'ajout de salbutamol à la pyridostigmine :

- contrecarre de façon significative le déclin progressif de l'efficacité de la pyridostigmine sur la fatigabilité musculaire, lequel déclin survient après une amélioration initiale ;
- améliore la transmission neuromusculaire avec une réduction du décrétement du potentiel d'action musculaire composite après stimulations nerveuses répétées ;
- augmente l'aire postsynaptique, alors que la pyridostigmine seule la réduit et que le salbutamol seul n'a pas d'effet sur ce paramètre ;
- restaure le *folging index* (soit la taille de l'aire postsynaptique divisée par celle de l'aire présynaptique), ce qui traduit une augmentation des replis postsynaptiques formés par le sarcolemme de la fibre musculaire, en particulier dans les muscles à contraction rapide ; *a contrario*, la pyridostigmine administrée de façon prolongée réduit la valeur de cet index, et le salbutamol seul ne la modifie pas.

Les auteurs en concluent que le salbutamol améliore la structure même de la jonction neuromusculaire, s'opposant ainsi aux effets délétères à long terme de la pyridostigmine sur le versant jonctionnel postsynaptique.

Ce résultat pourrait avoir des implications thérapeutiques pour les SMC, mais aussi pour la myasthénie auto-immune où les anticholinestérasiques constituent un standard de traitement.

En avril 2019, un [essai clinique](#) de phase II/III contre placebo, randomisé, en double aveugle, a d'ailleurs débuté au Danemark afin d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'un traitement adjuvant par salbutamol chez 50 adultes atteints de myasthénie généralisée.

Source

[*\$\beta\$ 2-Adrenergic receptor agonists ameliorate the adverse effect of long-term pyridostigmine on neuromuscular junction structure.*](#)

*Vanhaesebrouck AE, Webster R, Maxwell S et al
Brain. 2019 October*