

# AVANCÉES dans les myopathies congénitales

- > *Myopathie avec cores*
  - > *Myopathie avec cores centraux*
  - > *Myopathie avec multiminicores*
- > *Myopathie mixte avec cores et bâtonnets*
  - > *Myopathie à némaline*
  - > *Myopathie avec bâtonnets*
- > *Myopathie avec « cap (casquette) »*
  - > *Myopathie centronucléaire*
  - > *Myopathie myotubulaire*
- > *Myopathie avec accumulation de myosine*
  - > *Myosinopathie*
- > *Myopathie congénitale avec disproportion de type de fibres*

Les myopathies congénitales constituent un groupe hétérogène de maladies rares caractérisées par des anomalies structurelles de la fibre musculaire, anomalies qui sont le plus souvent révélées à un âge précoce. L'atteinte musculaire entraîne une faiblesse musculaire - hypotonie et difficultés motrices – qui se manifeste généralement dès la naissance ou dans les premiers mois de vie ("congénitale").

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2022, présente les actualités de la recherche de l'année écoulée concernant les myopathies congénitales : études ou essais cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

Il est téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon où se trouvent aussi d'autres informations concernant les domaines scientifiques, médicaux, psychologiques, sociaux ou techniques dans les myopathies congénitales :

**WEB** [www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr)



## Sommaire

### Rédaction

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

### Validation

▪ Pr Edoardo Malfatti  
Centre de Référence de  
Maladies Neuromusculaires  
UPEC - Paris Est University  
IMRB INSERM U955, team  
Biology of the Neuromuscular  
System, Faculty of medicine  
Hôpital Henri Mondor  
▪ Dr Isabelle Marty  
Grenoble, Institut des  
Neurosciences, Inserm U1216 –  
Eq. 4 C-MyPath

<b>Que sont les myopathies congénitales ?.....</b>	<b>5</b>
<b>Classification des myopathies congénitales.....</b>	<b>5</b>
Les myopathies avec cores.....	6
Les myopathies à némaline.....	7
Les myopathies centronucléaires.....	8
Les myopathies congénitales avec disproportion de type de fibres.....	8
La myopathie avec accumulation de myosine.....	9
Autres myopathies congénitales.....	9
<b>À quoi les myopathies congénitales sont-elle dues ?.....</b>	<b>9</b>
<b>Près de 40 gènes impliqués dans les myopathies congénitales.....</b>	<b>9</b>
Des corrélations génotype-phénotype complexes.....	10
Il reste encore des gènes à découvrir.....	11
CAP2 : un nouveau gène potentiellement responsable de myopathie à némaline.....	12
<b>Rôle des protéines liées aux myopathies congénitales.....</b>	<b>12</b>
Couplage excitation-contraction.....	12
Les composants du sarcomère.....	14
Le transport moléculaire.....	14
Stress oxydatif.....	15
Canal ionique.....	15
Croissance musculaire.....	15
<b>Des pistes de thérapies génétiques.....</b>	<b>15</b>
Des approches performantes.....	15
... qu'il faut encore améliorer.....	16
Dans les myopathies centronucléaires.....	16
Dans les myopathies à némaline.....	16
Dans les myopathies liées à RyR1.....	16
Dans les autres formes de myopathies congénitales.....	16
<b>Les essais cliniques dans les myopathies congénitales.....</b>	<b>17</b>
<b>Les essais cliniques en cours en France.....</b>	<b>17</b>
Essais en cours.....	18
Essai COMPIS.....	18
Évaluation de deux exosquelettes.....	18
<b>Dans les myopathies liées au récepteur de la ryanodine (RyR1).....</b>	<b>19</b>
<b>Dans les myopathies centronucléaires.....</b>	<b>20</b>
L'essai ASPIRO est suspendu mais le suivi continue.....	20
Le DYN-101.....	21
Le tamoxifène dans la myopathie myotubulaire.....	22
<b>Des études cliniques.....</b>	<b>23</b>
<b>Dans plusieurs myopathies congénitales.....</b>	<b>23</b>
Étude moléculaire et génétique des myopathies congénitales.....	23
La base CMDIR.....	24
Force musculaire et volume des muscles.....	24
Harcèlement chez les jeunes atteints de myopathie congénitale ou de dystrophie musculaire congénitales.....	25
<b>Dans les myopathies avec cores.....</b>	<b>25</b>
Susceptibilité à l'hyperthermie maligne et rhabdomyolyse à l'effort liées à RYR1.....	25



Une histoire naturelle néerlandaise dans les myopathies congénitales liées aux gènes <i>SELENON</i> et <i>LAMA2</i> .....	26
<b>Dans les myopathies centronucléaires</b> .....	<b>26</b>
MTM and CNM Registry .....	26
Études Nathis_CNM .....	27
<b>Un champ de recherche actif</b> .....	<b>28</b>
<b>De la fréquence des myopathies congénitales</b> .....	<b>28</b>
En Chine.....	28
Au Royaume-Uni.....	29
<b>Anesthésie dans les maladies neuromusculaires</b> .....	<b>29</b>
<b>Mieux décrire les myopathies congénitales</b> .....	<b>30</b>
Une étude rétrospective chinoise .....	30
Atteinte ophtalmologique dans les myopathies congénitales .....	31
Atteinte cardiaque dans les myopathies congénitales .....	31
<b>Autres avancées dans les myopathies avec cores</b> .....	<b>32</b>
<b>Autres avancées dans les myopathies liées à RyR1</b> .....	<b>32</b>
Pas d'effet de la NAC dans les myopathies liées à RyR1 .....	32
L'atteinte cardiaque dans les myopathies liées à RyR1 .....	32
Une mutation récurrente du gène <i>RYR1</i> à l'origine d'une forme de myopathie congénitale d'évolution bénigne .....	33
Une cohorte italienne à l'étude.....	33
Une fréquence des anomalies de <i>RYR1</i> plus élevée en Asie du Sud .....	33
Un nouveau modèle de souris pour les formes récessives de myopathie liée à RyR1 .....	33
De la complexité des anomalies génétiques de <i>RYR1</i> .....	33
Des régions importantes pour la régulation du fonctionnement de RyR134	
RyR1 permet la différenciation myogénique en augmentant la libération du calcium .....	34
Myopathie congénitale liée à RyR1 : la piste de l'épigénétique .....	34
<b>Autres avancées dans les myopathies liées à STAC3</b> .....	<b>35</b>
Un composant de la machinerie de couplage excitation-contraction .....	35
La première observation russe .....	35
<b>Autres avancées dans les myopathies liées à la sélénoprotéine N</b> .....	<b>35</b>
Le rôle du stress du réticulum endoplasmique .....	35
Des manifestations extramusculaires à ne pas négliger .....	36
<b>Autres avancées dans les myopathies liées à la titine</b> .....	<b>36</b>
Mieux connaître les caractéristiques clinico-génétiques des titinopathies	36
Une région de la titine indispensable au bon fonctionnement cardiaque	36
<b>Une nouvelle observation de myopathie liée à CACNA1S</b> .....	<b>37</b>
<b>Mieux décrire les myopathies liées à MEGF10</b> .....	<b>37</b>
Une première saoudienne.....	37
Une nouvelle mutation responsable d'un début plus tardif .....	37
<b>De nouvelles observations de myopathie liée à l'exon 15 de FXR1</b> .....	<b>37</b>
<b>Une description de la myopathie liée à l'α-actinine 2 qui se complète</b> .....	<b>38</b>
<b>Les myopathies liées au complexe ASC1</b> .....	<b>38</b>
<b>Autres avancées dans les myopathies à némaline</b> .....	<b>39</b>
Un article fait le point sur les avancées récentes.....	39
Des anomalies histologiques particulières .....	40
<b>Autres avancées dans les myopathies liées à l'actine α</b> .....	<b>40</b>
Des modèles expérimentaux.....	40
La piste des activateurs de la troponine.....	40
<b>Autres avancées dans les myopathies liées à la nébuline</b> .....	<b>41</b>
La structure de la nébuline clarifie son rôle .....	41



La piste de l'omécamtiv mécarbil .....	41
Les anomalies génétiques des tropomyosines les rendent instables.....	42
Autres avancées dans les myopathies liées à la troponine T1 .....	42
Mieux connaître les myopathies congénitales liées à la troponine T.....	42
Une atteinte respiratoire sévère même dans les rares formes adultes.....	43
Le complexe des troponines du muscle squelettique .....	43
Découverte d'une myopathie liée à la troponine C.....	44
Anomalies de KBTBD13 .....	44
Une fréquence de la myopathie liée à KLH40 sous-estimée en Chine ...	45
Deux nouveaux cas de myopathie congénitale liée à la myopalladine ..	45
<b>Avancées dans les myopathies centronucléaires .....</b>	<b>45</b>
Les mécanismes des myopathies centronucléaires .....	45
Histoire naturelle des myopathies centronucléaires néerlandaise .....	46
Et en Chine .....	46
Autres avancées dans la myopathie myotubulaire .....	46
Le point sur la myopathie myotubulaire.....	46
Des troubles de la coagulation à surveiller systématiquement.....	47
Une atteinte hépatique fréquente et mal connue.....	47
Des femmes transmettrices plus symptomatiques que ce qui était connu .....	47
Autres avancées dans les anomalies de la dynamine 2 .....	48
Un modèle cellulaire de pseudo-tubules T pour étudier les anomalies de <i>DNM2</i> .....	48
Un neuvième modèle chez le chien.....	48
Surexprimer l'amphipysine 2 régule la suractivité de la dynamine 2.....	48
Efficacité prolongée d'une thérapie génique chez la souris .....	49
Autres avancées dans les myopathies liées à l'amphiphysine 2.....	49
Le point sur les mécanismes en cause.....	49
Une avancée prometteuse.....	49
Autres avancées dans la myopathie liée à SPEG.....	50
Un article de synthèse fait le point.....	50
De nouvelles observations.....	50
<b>Avancées dans les autres myopathies congénitales.....</b>	<b>51</b>
Autres avancées dans la myopathie liée à MYBPC1 .....	51
Mieux décrire la myopathie liée à la myosine rapide 2A.....	51

\* \* \*

**240 publications scientifiques**

entre mai 2021 et mai 2022

**16 études cliniques dont 7 essais**

en cours ou en préparation dans le monde au 31 mai 2022



## Que sont les myopathies congénitales ?

Les myopathies congénitales constituent un groupe hétérogène de maladies rares caractérisées par des anomalies de la structure et de l'architecture de la cellule musculaire (appelée aussi fibre musculaire), qui sont le plus souvent révélées à un âge précoce.

L'atteinte musculaire entraîne une faiblesse musculaire - hypotonie et difficultés motrices – qui se manifeste généralement dès la naissance ou dans les premiers mois de vie ("congénitale").

- Leur gravité est variable d'une forme de myopathie congénitale à l'autre. La prise en charge est multidisciplinaire menée par une équipe spécialisée en Myologie. Le traitement actuel consiste à prévenir des complications éventuelles et à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de ces maladies.
- Les principaux mécanismes en cause touchent les mécanismes de la contraction musculaire : couplage excitation/contraction, mouvements du calcium intracellulaire, interactions entre filaments fins et épais.

*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.*

### Des pistes thérapeutiques nombreuses à différents stades de développement

- Certaines sont en essai clinique :
  - thérapie génique avec AAV-MTM1 ou le tamoxifène dans la myopathie myotubulaire ;
  - l'oligonucléotide DYN101 pour diminuer la quantité de dynamine 2 dans les myopathies centronucléaires autosomiques dominantes liées à la dynamine 2
  - le Rycal® AM210 dans les myopathies liées à RyR1.
- D'autres en sont encore à l'étude chez l'animal, comme :
  - les modificateurs de la libération du calcium (dantrolène, AICAR, Rycals : JTV519 et S107) dans les myopathies liées à RyR1 ;
  - les activateurs de la troponine (tiramsemtiv, reldeseemtiv, levosimendan, omecamtiv mecarbil) dans les myopathies liées à l'actine  $\alpha$  ou à la nébuline ;
  - l'enzymothérapie de substitution (3E10Fv-MTM1 de Valérion) dans la myopathie myotubulaire ;
  - diminuer la quantité de dynamine 2 anormale avec un AAV-shRNA ;
  - surexprimer l'actine cardiaque pour compenser le déficit en actine musculaire squelettique ;
  - prévenir la formation d'agrégats de protéines anormales par l'utilisation de protéine chaperonne comme le 4-phénylbutyrate...
- Si les essais de la N-acétylcystéine dans la myopathie liée RyR1 et dans la myopathie liée à SEPN1 ont été décevants, certaines molécules comme le salbutamol chez des personnes atteintes de myopathies liées à RyR1, les inhibiteurs de la choline estérase dans quelques cas de myopathie avec multiminicore liée à RyR1 ou de myopathie liée à KLHL40, ou encore la L-Tyrosine chez un petit nombre de personnes atteintes de myopathie à némaline, ont été utilisés avec succès.

[Jungbluth H, Muntoni F. Semin Pediatr Neurol. 2019 Apr;29:71-82.](#)

[Gómez-Oca R. et al. Int J Mol Sci. 2021 Oct 21;22\(21\):11377.](#)

[Beaufils M, Travard L, Rendu J, Marty J. Curr Pharm Des. 2022;28\(1\):15-25.](#)

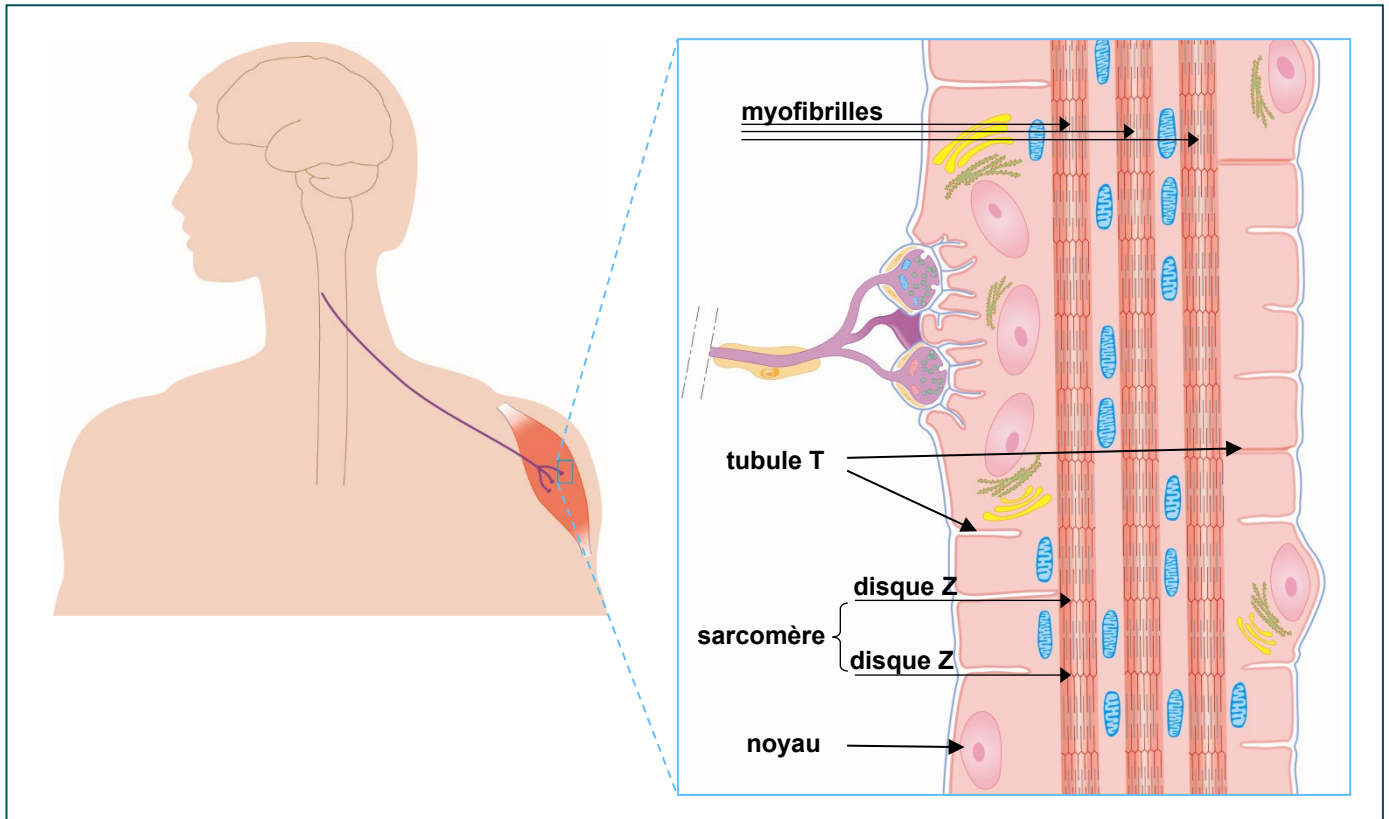
## Classification des myopathies congénitales

Les myopathies congénitales sont classées en cinq grands groupes en fonction des anomalies structurales prédominantes observées au microscope sur la biopsie musculaire :

- les myopathies avec cores,
- les myopathies à némaline,



- les myopathies centronucléaires,
- les myopathies congénitales avec disproportion des types de fibres,
- la myopathie avec accumulation de myosine,
- les myopathies congénitales ultrarares.



### Les myofibrilles sont constituées d'une succession de sarcomères

Les myofibrilles parcourent les cellules musculaires d'un bout à l'autre, dans le sens de la longueur. Elles sont divisées en petites unités contractiles, les sarcomères. Un sarcomère correspond à l'intervalle entre deux disques Z. A l'intérieur d'un sarcomère, les filaments épais de myosine et les filaments fins d'actine sont répartis de manière alternée. Quand le muscle se contracte, ces filaments coulissent le long les uns des autres et la distance entre deux disques Z diminue. Le raccourcissement de tous les sarcomères fait que les cellules musculaires se contractent.

### Les myopathies avec cores

Elles constituent le sous-groupe de myopathies congénitales le plus fréquent. Elles sont caractérisées par la présence de zones anormales avec désorganisation de structures, appelées "cores", à l'intérieur de la fibre musculaire.

#### Vous avez dit « cores » ?

Les « cores » correspondent à des zones de la cellule qui ne fixent pas certains colorants utilisés habituellement pour visualiser l'intérieur des cellules au microscope. Ce sont des zones désorganisées, dépourvues de mitochondries, où s'accumulent de façon anormale des protéines comme la desmine, l'alphaB-crystalline, la filamine C, la myotiline, RYR1, la triadine ou le récepteur de la dihydropyridine (DHPR).

La taille et la localisation des cores visibles permettent de distinguer différentes formes de ces myopathies congénitales :

- les **myopathies avec cores centraux** ou excentrés qui présentent des cores en position centrale, parfois sous la membrane, mais tout au long de la fibre musculaire ; plus rarement, les cores sont de tailles différentes avec



des bords flous ; elles sont dues à des anomalies dominantes ou récessives du gène *RYR1* ;

- les **myopathies avec multiminicores** qui présentent des cores plus petits et disséminés et qui sont souvent liées à des anomalies récessives du gène *RYR1* ou du gène *SELENON*, moins fréquemment à celles dominantes du gène *MYH7*, *ACTA1*, *CCDC78*, *ACTN2* ou récessives du gène *TTN*, *MEGF10* ou *FXR1* ;
- les **myopathies avec cores et bâtonnets** (*core-rod myopathy*) où dans un même muscle, certaines fibres musculaires présentent des cores tandis que d'autres contiennent des bâtonnets ; les anomalies génétiques retrouvées dans ces formes mixtes sont des anomalies dominantes de *RYR1* et de *KTBD13* et des anomalies récessives des gènes *ACTA1*, *NEB*, *TNNT1*, et *CFL2*. En pratique, il n'est pas toujours facile de différencier entre elles les formes de myopathies avec cores (cores centraux, multicores ou multiminicores). [Ogasawara M, Nishino I. Neuromuscul Disord. 2021 Oct;31\(10\):968-977.](#)

### Les myopathies à némaline

Elles sont caractérisées par la présence anormale d'agrégats de protéines dans les fibres musculaires.

- Les **myopathies avec bâtonnets** (myopathies à némaline) sont caractérisées par la présence, dans les fibres musculaires, d'amas en forme de bâtonnets.
- La **myopathie avec "cap"** (ou *cap disease*) est caractérisée par des structures en forme de "capuchon" à la périphérie des fibres musculaires.
- Quatorze gènes impliqués dans les myopathies à némaline ont été identifiés jusqu'à présent. La plupart code des composants des filaments fins ou des protéines qui régulent la stabilité ou le renouvellement des filaments fins.

L'altération de l'une ou l'autre de ces protéines a pour conséquence une mauvaise interaction entre l'actine et la myosine, le mécanisme fondamental de la contraction musculaire.

#### L'appareil contractile des myofibrilles

Un sarcomère est l'élément constitutif de base des myofibrilles, structure cellulaire responsable de la contraction des fibres musculaires.

- La répétition des sarcomères dessine, tout le long de la myofibrille, une striation régulière, visible au microscope.
- Chaque sarcomère est délimité par deux stries (disques) Z et est formé, notamment, par des filaments (myofilaments) fins (actine) et épais (myosine).
- La contraction des sarcomères se fait par glissement des myofilaments les uns le long des autres. Il en résulte la contraction des myofibrilles et celle de la cellule musculaire.

➤➤ [Le muscle squelettique](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

- L'anomalie génétique en cause la plus fréquente est une anomalie récessive du gène *NEB*, la deuxième est une anomalie dominante du gène *ACTA1*.
- D'autres anomalies comme les anomalies récessives ou dominantes des gènes *TPM3* ou de *TPM2* ou les anomalies récessives des gènes *KLHL40*, *KLHL41*, *LMOD3*, *TNNT3*, *MYO18B*, *RYR3*, *TNNT1*, *CFL2* ou encore *MYPN* sont beaucoup plus rares, et sont parfois impliquées dans des formes très sévères de myopathie à némaline néonatale, avec ou sans atteinte cardiaque.



- Quant au gène *KBTBD13*, il entraîne une forme de myopathie congénitale dominante avec bâtonnets, cores et agrégats protéiques, qui s'accompagne d'une lenteur des mouvements particulière.

### Les myopathies centronucléaires

Alors qu'habituellement les noyaux des cellules (ou des fibres) musculaires sont retrouvés à la périphérie sur toute la longueur de la fibre, dans les **myopathies centronucléaires**, dont la **myopathie myotubulaire**, les noyaux sont localisés en chaîne au centre de la cellule musculaire.

En outre, la myopathie myotubulaire se caractérise par la présence de fibres musculaires ressemblant à des précurseurs des cellules musculaires, les myotubes à la place des fibres musculaires matures.

- Les myopathies centronucléaires peuvent être classées en trois grands groupes :
  - la forme la plus sévère est celle qui est **liée au chromosome X** ou myopathie myotubulaire ; elle est due à des anomalies du gène *MTM1*.
  - la myopathie centronucléaire **autosomique dominante** est due à des anomalies de *DNM2* ou de *BIN1*, plus rarement à celles de *MYF6* ou de *CCDC78*.
  - la forme **autosomique récessive** est due à des anomalies de *BIN1* ou de *RYR1*, parfois à celles de *TTN*, *SPEG* ou *ZAK*.
- D'autres gènes comme *RYR1*, *TTN*, *SPEG*, *CACNA1S* et *ZAK(MAP3K20)* ou *CCDC78* sont impliqués dans des myopathies congénitales se manifestant comme une myopathie centronucléaire associée à d'autres caractéristiques cliniques.
- Environ 16% des cas de myopathies centronucléaires sont dues à des anomalies génétiques inconnues.

### Les myopathies congénitales avec disproportion de type de fibres

Elles sont caractérisées par des *fibres musculaires de type 1* de plus petite taille (hypotrophie des fibres musculaires de type 1) que les fibres de type 2.

#### Des fibres lentes ou rapides selon l'effort à fournir

Dans le muscle squelettique, il existe différents types de fibres musculaires dont l'aspect diffère à l'observation au microscope.

- Les **fibres de type 1 (fibres lentes)** sont de petit diamètre, riches en mitochondries et en myoglobine (fibres rouges) et très vascularisées. Peu fatigables, elles sont utilisées lors d'exercices peu puissants et prolongés (maintien de la posture...).
- Les fibres musculaires **de type 2 (fibres rapides)** sont de plus grand diamètre et peu vascularisées (on les appelle aussi fibres blanches). Elles contiennent peu de mitochondries et sont très riches en glycogène (fibres blanches). Très puissantes et fatigables, elles sont sollicitées lors d'efforts brefs et intenses.
- La proportion de fibres rapides dans le muscle dépend du type d'effort que le muscle exerce. Il est possible de faire évoluer cette proportion en fonction de l'entraînement et du type d'exercice effectué.

- Dix gènes sont impliqués dans les myopathies congénitales avec disproportion de type de fibres : les anomalies dominantes de *TPM3* sont les plus fréquentes, les anomalies récessives de *RYR1* sont en cause dans un cas sur cinq tandis que les anomalies dominantes d'*ACTA1* dans 5% des cas ; plus rarement il s'agit d'anomalies dominantes de *TPM2*, de *MYH7* ou d'anomalies récessives des gènes *SELENON*, *MYL2*, *HACD1*, *TTN*, *SCN4A* ou encore de *ZAK*.





### La myopathie avec accumulation de myosine

▪ Cette myopathie est caractérisée par la présence à l'intérieur des fibres musculaires d'amas de protéines contenant de la myosine anormale. Elle est due à des anomalies dominantes du gène *MYH7* qui code la chaîne lourde bêta de la myosine.

### Autres myopathies congénitales

D'autres maladies musculaires très rares, dont les médecins n'ont rapporté que très peu de cas, ont été "classées" comme des myopathies congénitales supposées, notamment à cause de la présence de structures anormales à l'intérieur des fibres musculaires.

### À quoi les myopathies congénitales sont-elle dues ?

Toutes les myopathies congénitales sont des maladies d'origine génétique. Elles sont dues à des anomalies de l'ADN qui ont été généralement héritées d'un des parents (autosomique dominante, récessive liée au chromosome X) ou des deux (autosomique récessive). Les anomalies génétiques à l'origine des myopathies congénitales conduisent au déficit d'une protéine ou à la formation d'une protéine anormale, cette protéine ayant une fonction essentielle pour la cellule musculaire.

### Près de 40 gènes impliqués dans les myopathies congénitales

Avec les progrès de la génétique et les techniques de diagnostic moléculaire à haut débit (séquençage d'exome ou du génome entier), on connaît mieux les bases génétiques des myopathies congénitales.

*Les **maladies d'origine génétique** sont des maladies dues à des anomalies de l'ADN, c'est-à-dire de l'information qui détermine le fonctionnement biologique de notre organisme. Cette information est présente dans nos cellules sous forme de chromosomes, nous l'héritons de nos parents et nos enfants héritent de la nôtre. C'est pourquoi les maladies génétiques sont souvent familiales, c'est-à-dire qu'il peut y avoir plusieurs membres d'une même famille atteints par la maladie génétique.*

Forme de myopathie congénitale	Mode de transmission <sup>1</sup>	Gène	Protéine
<b>Myopathies avec cores</b>			
Myopathie avec central core	AD, AR	<i>RYR1</i>	récepteur de la ryanodine 1
	AD	<i>MYH7</i>	chaîne lourde de la myosine 7
Myopathie avec multiminicore ou multicores	AR	<i>SEPN1</i>	sélenoprotéine N
		<i>RYR1</i>	récepteur de la ryanodine 1
		<i>FXR1</i>	homologue autosomique de la protéine associée à l'X fragile de type 1
		<i>TTN</i>	titine
		<i>UNC45B</i>	protéine chaperonne spécifique de la myosine
Myopathie à cores structurés et anomalie de la strie Z	AD	<i>ACTN2</i>	actinine $\alpha$ 2
Autre myopathie avec désorganisation focale de la structure	AD	<i>ACTA1</i>	$\alpha$ -actine squelettique
	AD	<i>CCDC78</i>	protéine contenant une double hélice 78
	AR	<i>RYR1</i>	récepteur de la ryanodine 1
	AD, AR	<i>TTN</i>	titine
Autre myopathie avec désorganisations focale de la structure et aspect « alvéolaire » intermyofibrillaire	AR, AD	<i>CACNA1S</i>	sous-unité constitutive du récepteur membranaire des dihydropyridines
<b>Myopathies à némaline</b>			
Myopathie avec bâtonnets	AD, AR	<i>TPM3</i>	$\alpha$ -tropomyosine lente
	AD, AR	<i>ACTA1</i>	$\alpha$ -actine squelettique
	AD	<i>TPM2</i>	$\beta$ -tropomyosine
		<i>KBTBD13</i>	protéine de la famille BTB/Kelch
	AR	<i>NEB</i>	nébuline
		<i>TNNT1</i>	troponine T lente
		<i>CFL2</i>	cofiline 2
		<i>KLH40</i>	membre 40 de la famille de type-Kelch
		<i>KLH41</i>	membre 41 de la famille de type-Kelch



Forme de myopathie congénitale	Mode de transmission <sup>1</sup>	Gène	Protéine
<b>Myopathies à némaline (suite)</b>			
Myopathie avec bâtonnets	AR	<i>LMOD3</i>	leiomodine 3
		<i>MYO18B</i>	myosine 18B
		<i>MYPN</i>	myopalladine
		<i>RYR3</i>	récepteur de la ryanodine 3
		<i>CAP2</i>	protéine de liaison à la cyclase
Myopathie avec "cap"	AD	<i>TPM2</i>	β-tropomyosine
		<i>TPM3</i>	α-tropomyosine lente
	Sporadique	<i>ACTA1</i>	α-actine squelettique
	AR	<i>MYPN</i>	myopalladine
<b>Myopathies avec noyaux centraux</b>			
Myopathie myotubulaire	RLX	<i>MTM1</i>	myotubularine
Myopathie centronucléaire	AD	<i>DNM2</i>	dynamine 2
	AD, AR	<i>BIN1</i>	amphiphysine 2
	AR	<i>SPEG</i>	protéine SPEG
	AD	<i>CCDC78</i>	CCDC78
	AR	<i>RYR1</i>	récepteur de la ryanodine 1
		<i>TTN</i>	titine
<b>Myopathies congénitales avec disproportion congénitale des types de fibres</b>			
Myopathies congénitales avec disproportion congénitale de type des fibres	AD	<i>TPM3</i>	α-tropomyosine lente
		<i>ACTA1</i>	α-actine squelettique
		<i>TPM2</i>	β-tropomyosine
		<i>MYH7</i>	chaîne lourde de la myosine 7
	AR	<i>RYR1</i>	récepteur de la ryanodine
		<i>HACD1</i>	3-hydroxyacyl-CoA déshydratase 1
		<i>SELENON</i>	sélénoprotéine N
		<i>MYL2</i>	chaîne légère de la myosine 2
		<i>TTN</i>	titine
		<i>SCN4A</i>	sous-unité alpha d'un canal sodium voltage dépendant de type IV
		<i>ZAK</i>	ZAK
<b>Myopathie avec anomalie de la myosine</b>			
Myopathie avec accumulation de myosine	AD	<i>MYH7</i>	chaîne lourde de la myosine 7
Myopathies avec anomalie de la myosine	AD, AR	<i>MYBPC1</i>	protéine associée à la myosine
	AD	<i>MYH2</i>	chaîne lourde de la myosine de fibre IIa
		<i>MYH3</i>	chaîne lourde de la myosine embryonnaire
		<i>MYH8</i>	chaîne lourde de la myosine périnatale
<b>Formes rares de myopathies congénitales</b>			
Myopathie avec déficit en contactine	AR	<i>CNTN1</i>	contactine-1
Myopathie avec agrégats tubulaires	AD	<i>STIM1</i>	molécule d'interaction stromale 1
	AD	<i>ORAI1</i>	canal calcium membranaire
	AD	<i>CASQ1</i>	calcséquestrine 1
Myopathie avec corps zébrés	inconnu	<i>ACTA1</i>	α-actine squelettique
Myopathie congénitale « classique » liée à <i>SCN4A</i>	AR	<i>SCN4A</i>	sous-unité alpha d'un canal sodium voltage dépendant de type IV
Myopathie congénitale avec « core-targetoid » liée à <i>KY</i>	AR	<i>KY</i>	Ky
Myopathie congénitale liée à <i>STAC3</i> dont myopathie de Bailey-Bloch	AR	<i>STAC3</i>	<i>STAC3</i> , assure le couplage mécanique entre DHPR et RyR1
Myopathie congénitale avec atrophie des fibres rapides	AR	<i>MYL1</i>	chaîne légère de la myosine des fibres II
Myopathie congénitale liée à <i>PAX7</i>	AR	<i>PAX7</i>	<i>PAX7</i> : facteur de transcription permettant la différenciation des cellules satellites en myoblastes
Myopathie congénitale liée à <i>UNC45B</i>	AR	<i>UNC45B</i>	chaperone B de la myosine
Amyotrophie congénitale	AR	<i>CACNA1H</i>	sous-unité alpha1H d'un canal calcium de type T-voltage dépendant
Myopathie congénitale liée à la troponine C rapide	AD	<i>TNNC2</i>	troponine C rapide

<sup>1</sup> autosomique dominant (AD) ; autosomique récessif (AR) ; récessif lié à l'X (RLX)

### Des corrélations génotype-phénotype complexes

- La plupart des myopathies congénitales résulte d'anomalies de gènes différents, comme la myopathie avec cores où neuf gènes sont impliqués,



la myopathie à némaline pour laquelle une douzaine de gènes est en cause ou encore sept gènes différents dans les myopathies centronucléaires.

▪ **Certains gènes sont en cause dans plusieurs formes** de myopathies congénitales, comme le gène *RYR1* dont les anomalies peuvent entraîner une myopathie avec cores centraux, une myopathie avec multiminicores ou encore une myopathie centronucléaire.

#### Le saviez-vous ?

Ce sont les anomalies génétiques du gène *RYR1* qui ont été le plus souvent retrouvées comme cause dans les myopathies congénitales jusqu'à présent.

- De plus, **une même anomalie génétique peut entraîner** des types de lésions musculaires différentes dans une même famille, voire chez une même personne à des âges différents.
- Il est de plus en plus fréquent de trouver dans une même forme de myopathie congénitale, le même type d'anomalies de structure dans les fibres musculaires avec pourtant des manifestations de sévérité très différentes. C'est le cas des anomalies dans le gène *DNM2* de la dynamine 2, dans le gène *RYR1* du récepteur de la ryanodine ou dans le gène *MYH7* de la myosine qui peuvent, chacune, provoquer des myopathies congénitales plus ou moins sévères.

#### Il reste encore des gènes à découvrir

Si le développement des techniques de séquençage de nouvelle génération a permis d'identifier plus aisément de nouveaux types d'anomalies génétiques, la recherche d'autres gènes en cause est toujours d'actualité. En effet, pour de nombreuses personnes atteintes de myopathie congénitale, aucune des anomalies génétiques connues pour leur implication dans ces maladies n'est retrouvée.

#### Un séquençage génétique haute performance

De nouvelles techniques de génétique moléculaire ont été mises au point pour rechercher de nouveaux gènes ou identifier de nouvelles anomalies génétiques. Plus rapides et plus précises, ces techniques de séquençage dit de nouvelle génération (couramment appelé *NGS* pour *Next Generation Sequencing*) permettent de lire "mot à mot" - les chercheurs disent "séquencer" - simultanément des milliers de gènes, voire tous les gènes d'un individu (son génome) d'un coup.

- La grande difficulté de l'utilisation de ces techniques de séquençage à haut débit est qu'elles augmentent le risque de trouver des variations au niveau de la séquence de l'ADN, appelées variants génétiques, qui ne sont pas pour autant pathologiques (les chercheurs parlent de variants de signification incertaine (*VUS* pour *variant of uncertain significance* en anglais). Certaines variations sont sans conséquence pour l'organisme, alors que d'autres entraînent l'apparition d'une maladie génétique (on parle alors plutôt d'anomalies génétiques).
- Pour faire la différence entre les deux, les généticiens doivent regarder si, parmi les membres d'une famille, toutes les personnes qui sont atteintes de la maladie présentent le même variant. Ils se réfèrent aussi à la littérature médicale et aux bases de données génétiques (de nombreuses anomalies génétiques y sont répertoriées) et étudient le gène suspecté en laboratoire (sur des modèles cellulaires ou animaux) pour confirmer si le variant est pathologique ou non.
- Cela implique une collaboration étroite entre généticiens et cliniciens, qui discutent chaque cas pour établir avec certitude un lien direct entre l'anomalie génétique mise en évidence par *NGS* et les manifestations cliniques.

►► [Les nouvelles techniques de séquençage](#), Fiche Technique Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon, Septembre 2018

Les études de **corrélations génotype/phénotype** recherchent l'existence de liens entre les caractéristiques génétiques : le génotype, et les caractéristiques physiques : 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.



### **CAP2 : un nouveau gène potentiellement responsable de myopathie à némaline**

Des chercheurs américains ont identifié, pour la première fois, une anomalie récessive du gène *CAP2* chez un enfant présentant une hypotonie à début néonatal, des bâtonnets à la biopsie musculaire, et surtout, une cardiomyopathie dilatée très sévère pour laquelle il a subi une transplantation cardiaque à l'âge d'un an.

Le gène *CAP2* qui code une protéine de liaison à la cyclase (la *cyclase-associated-protein type 2*) pourrait enrichir la liste, déjà longue, des gènes impliqués dans les myopathies à némaline.

*Gurunathan S. et al. Am J Med Genet A. 2022 Mar;188(3):970-977.*

### **Rôle des protéines liées aux myopathies congénitales**

Les protéines altérées dans les myopathies congénitales sont nombreuses. Leurs conséquences pathologiques s'exercent pour la plupart au travers de mécanismes multiples.

#### **Une membrane cellulaire intacte**

A la différence des dystrophies musculaires congénitales, l'intégrité de la membrane de la cellule musculaire est préservée dans les myopathies congénitales, expliquant le taux sanguin d'enzymes musculaires (CPK) normal ou modérément augmenté car elles ne s'échappent pas du muscle.

Les mécanismes pathologiques en jeu dans les myopathies congénitales concernent des processus intracellulaires assurant la maintenance d'un fonctionnement normal de la cellule musculaire, à savoir :

- le couplage excitation-contraction : le récepteur de la ryanodine 1, la sous-unité CACNA1S du récepteur à la dihydropyridine, la molécule d'interaction stromale 1 STIM1, la protéine ORAI1, la calséquestrine 1 ;
- les interactions des filaments fins et épais induites par le calcium, bases moléculaires de la contraction musculaire : la nébuline, l'actine  $\alpha$  protéine Kelch 40, la titine, la  $\beta$ -tropomyosine, l' $\alpha$ -tropomyosine lente, la chaîne lourde de la myosine de fibre IIa, la chaîne lourde de la myosine 7, les protéines Kelch BTB13 et 41 ;
- la myogénèse : la sélénoprotéine N, la myotubularine, la protéine MEGF10 ;
- le trafic membranaire : l'amphiphysine 2, la dynamine 2 ;
- le stress oxydatif : la sélénoprotéine N, le récepteur de la ryanodine 1 ;
- le contrôle qualité des protéines.

Les mécanismes de certaines formes de myopathies congénitales ne sont pas encore élucidés, comme ceux liés aux protéines ECEL1, PIEZO2, à l'actinine  $\alpha$ 2, la myopalladine ou à la sous-unité  $\alpha$  du canal sodium sensible au voltage de type 4, cette dernière étant impliquée dans la survenue d'un syndrome myotonique non dystrophique.

#### **Couplage excitation-contraction**

Ce mécanisme fait intervenir un grand nombre de protéines et de structures internes à la cellule musculaire.

- Le **récepteur de la ryanodine 1 (RyR1)** joue un rôle majeur dans la contraction musculaire au niveau du **couplage excitation-contraction** de la fibre musculaire.



### Le couplage excitation-contraction

Ce mécanisme est le processus par lequel l'influx nerveux (l'ordre de contraction acheminé par le nerf) est transformé en contraction de la cellule musculaire grâce à une libération contrôlée du calcium par le réticulum sarcoplasmique.

- La diffusion du signal électrique (l'influx nerveux) à toute la membrane cellulaire de la fibre musculaire (**excitation**) provoque un flux de calcium via RyR1, depuis le réticulum sarcoplasmique qui le stocke, vers le cytoplasme de la cellule musculaire.
- Cette libération de calcium dans le cytoplasme active les enzymes responsables du glissement des myofilaments les uns sur les autres, entraînant le raccourcissement des sarcomères (**contraction** de la fibre musculaire) et donc la contraction mécanique de la cellule musculaire.
- Puis le calcium est recapté dans le réticulum sarcoplasmique, entraînant le relâchement musculaire.

RyR1 est le canal de libération de calcium du muscle squelettique. Il est situé au niveau de la partie terminale des citernes du réticulum sarcoplasmique, celle qui est située à proximité des tubules T avec lesquels ils forment ce qui est appelé une triade.

La partie de RyR1 située du côté du cytoplasme interagit avec le calcium, le magnésium, la caféine, l'ATP et la ryanodine

RyR1 joue aussi un rôle dans la régulation de la concentration de calcium intracellulaire (en dehors de toute contraction) et serait un modulateur de l'équilibre oxydatif et de l'expression de gène.

### Le saviez-vous ?

Il existe trois formes de récepteurs de la ryanodine : RyR1 est exprimé de façon prédominante dans le muscle squelettique, RyR2 dans le cœur et RyR 3 est exprimé dans de nombreux tissus y compris dans le muscle squelettique mais à de faibles niveaux.

- **CACNA1S** est la sous-unité principale du **récepteur membranaire à la dihydropyridine (DHPR)**, localisé dans les tubules transverses.

### Le changement de conformation de DHPR provoque l'ouverture de RyR1

- La dépolarisation de la membrane de la cellule musculaire provoquée par la stimulation nerveuse entraîne une modification de la conformation du DHPR dans la membrane.
- Ce changement de conformation de DHPR déclenche l'ouverture de RyR1 entraînant la libération d'une quantité importante de calcium dans le cytoplasme.

- La protéine **STAC3** permet le couplage physique entre le DHPR et RyR1.
- Lorsque la concentration de calcium dans le réticulum sarcoplasmique est faible, le **canal calcique membranaire ORAI 1** est activé et fait entrer le calcium dans les cellules. Son ouverture est contrôlée par la **molécule d'interaction stromale 1**, codée par le gène *STIM1* et localisée à la membrane du réticulum sarcoplasmique.
- La protéine **CCDC78** joue un rôle encore flou dans la contraction du muscle, probablement dans la régulation de la structure et du fonctionnement de la triade.
- La **calcéstrine 1** est une protéine qui stocke le calcium dans le réticulum sarcoplasmique ; elle interagit avec le récepteur de la ryanodine

### Le réticulum sarcoplasmique

est un réseau complexe de cavités à l'intérieur de la cellule musculaire dans lequel le calcium nécessaire à la contraction musculaire est mis en réserve. En libérant et en recaptant le calcium qu'il contient, il joue un rôle essentiel lors de la contraction musculaire

Un **canal ionique** est une protéine intégrée à la membrane d'une cellule ou d'un compartiment cellulaire et qui permet, en réponse à un signal, à certaines molécules, des ions (sodium, potassium, calcium, chlore) d'entrer ou de sortir de la cellule ou du compartiment cellulaire. Ces canaux ont un rôle très important dans l'activité des cellules "excitables" comme les cellules nerveuses ou musculaires.

Les **tubules transverses** ou **tubules T** sont de fines invaginations de la membrane réparties régulièrement sur toute la fibre musculaire, qui comme un doigt de gants, y pénètrent profondément pour venir au contact du réticulum sarcoplasmique qui entoure les myofibrilles.

Le réticulum sarcoplasmique joue un rôle essentiel lors de la contraction musculaire en libérant le calcium qu'il contient (ce qui provoque la contraction des myofibrilles) et en le recaptant (ce qui permet le relâchement).

➤➤ [Le muscle squelettique](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Une **triade** est formée par un tubule T et deux citernes du réticulum sarcoplasmique. C'est la structure cellulaire où se joue le couplage excitation-contraction de la cellule musculaire.



(RyR1) et la triadine, qui l'ancre à proximité de RyR1. C'est grâce à la pompe à calcium SERCA1 que le calcium est re-pompé à l'intérieur du rticulum endoplasmique.

### Les composants du sarcomère

- **La nébuline, l' $\alpha$ -actine, l' $\alpha$ -tropomyosine, la  $\beta$ -tropomyosine, KBTBD13, le complexe des troponines et la myopalladine** sont des protéines du sarcomère, constitutives des filaments fins.
- **La cofiline-2, la léiomodine 3** sont des protéines régulatrices de la stabilité ou du renouvellement des filaments fins.
- **KLH40 et KLH41** appartiennent à la famille des protéines de type Kelch (KHL). Elles sont impliquées dans le développement des muscles (myogénèse) et jouent un rôle dans l'assemblage des myofibrilles.
- **KBTBD13** est une protéine liée à l'actine des filaments fins, nécessaire au bon relâchement des myofibrilles.
- **UNC45** est une protéine chaperonne impliquée dans l'assemblage de la myosine dans les fibres musculaires squelettiques et cardiaques ; elle joue un rôle dans la fusion des myoblastes et l'organisation myofibrillaire des sarcomères.
- **L' $\alpha$ -actinine 2** est fortement exprimée dans la strie Z du muscle cardiaque et de muscle squelettique dans laquelle elle ancre les filaments fins d'actine.
- La **titine** est une protéine géante du sarcomère qui s'étend sur la longueur d'un demi-sarcomère ; son premier rôle est d'organiser et de rigidifier les sarcomères des muscles squelettiques et cardiaques.
- Les chaînes lourdes de la myosine sont connues pour être impliquées dans des myopathies avec anomalie de la myosine ("myosinopathies"). Des anomalies de la chaîne lourde de la **myosine** ont été retrouvées dans une forme de myopathie congénitale, la myopathie avec cores excentrés. Une myosine non-conventionnelle, la **myosine 18B**, qui se trouve au niveau du disque Z de la fibre musculaire et qui pourrait participer au fonctionnement et au maintien de l'appareil contractile, a été identifiée dans une myopathie de type némaline avec atteinte cardiaque.

*Une **protéine chaperonne** est une protéine qui permet aux protéines en cours de synthèse de prendre leur forme dans l'espace (repliement tridimensionnel adéquat).*

### Le transport moléculaire

La **myotubularine, la dynamine 2 et l'amphiphysine 2** jouent un rôle dans un type de transport moléculaire, interne à la cellule, appelé trafic membranaire ou transport intracellulaire.

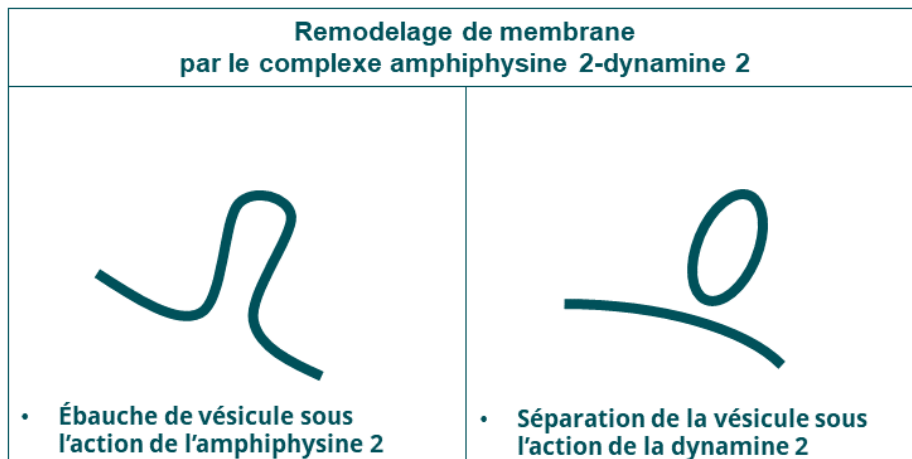
#### Le transport intracellulaire

Le trafic membranaire est l'ensemble des mécanismes qui permettent à une cellule de faire circuler du matériel d'un compartiment cellulaire à un autre au moyen de petits sacs délimités par une membrane (vésicules).

- La **myotubularine** est une protéine codée par le gène *MTM1* qui est exprimée dans tous les tissus. Cette enzyme régule le tri et le trafic des vésicules intracellulaires.
- L'**amphiphysine 2** (codée par *BIN1*) et la **dynamine 2** (codée par *DNM2*) coopèrent dans le remodelage membranaire et la formation des tubules et de vésicules : la première entraîne une incurvation de la membrane pour former une excroissance (futur tubule/vésicule membranaire) puis elle se à



lie la seconde, laquelle provoque alors la séparation de la vésicule par la fission de la membrane.



### Stress oxydatif

La **sélenoprotéine N**, codée par le gène *SELENON*, appartient à la famille des sélénoprotéines. Ces protéines ont toutes la particularité de contenir du sélénium. On ne connaît pas encore précisément sa fonction dans la cellule. On sait qu'elle est localisée dans le réticulum endoplasmique, suggérant son implication dans un (ou plusieurs) processus qui s'y déroulent (synthèse protéique, synthèse des lipides, contraction musculaire...). La sélénoprotéine N a un effet protecteur contre le stress oxydatif. Elle serait aussi nécessaire pour le bon fonctionnement du récepteur à la ryanodine 1.

### Canal ionique

- Le **canal sodique (Na<sup>+</sup>) Nav1.4**, dont la sous-unité alpha est codée par le gène *SCNA4*, est impliqué dans la contraction musculaire ; lors de la transmission synaptique à la jonction neuromusculaire, les canaux sodiques Nav1.4 s'activent ce qui permet la propagation de l'influx nerveux à l'ensemble de la cellule musculaire qui se contracte alors.

### Croissance musculaire

La **protéine SPEG** est une protéine kinase exprimée majoritairement dans le muscle strié. Elle joue un rôle dans la régulation de la croissance et la différenciation des cellules musculaires lisses vasculaires.

## Des pistes de thérapies génétiques

Une équipe de Toronto (Canada) fait le point sur les avancées récentes et à venir des thérapies génétiques dans les myopathies congénitales.

### Des approches performantes...

Différentes techniques de thérapies génétiques visent à modifier l'expression ou les fonctions des gènes :

- la thérapie génique (ou transfert de gène) apporte un gène de remplacement ;
- l'édition génomique modifie « l'écriture du gène » en modifiant sa séquence d'ADN, comme le système CRISPR/Cas9, un système simple, rapide et efficace pour couper l'ADN à un endroit précis du génome ;
- la modulation de l'ARN se fait grâce à des oligonucléotides qui interfèrent avec la synthèse ou la traduction en protéine des ARN comme, par exemple, le saut d'exon pour contourner l'anomalie génétique...

Le **stress oxydatif** correspond à une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de molécules toxiques issues de la respiration cellulaire : les radicaux libres. En excès, ces radicaux libres peuvent endommager les cellules et l'ADN.

Les **muscles lisses** sont situés dans les parois des vaisseaux sanguins, du tube digestif, et de certains organes, notamment l'appareil urinaire. Ce sont des muscles à contraction involontaire. Leur organisation est différente de celle des muscles squelettiques.

Un **oligonucléotide anti-sens** est un fragment d'ARN, généralement synthétisé en laboratoire, qui peut se lier spécifiquement à un ARN messager naturel : la séquence nucléotidique (sa formule chimique) de l'oligonucléotide anti-sens est complémentaire de celle de l'ARN messager qu'il cible. Il peut ainsi modifier l'ARN messager (saut ou incorporation d'exon(s) en intervenant à l'étape de sa maturation (l'épissage).



### La thérapie génique

La thérapie génique vise à introduire un gène pour compenser un déficit génétique existant.

- Elle est particulièrement adaptée aux maladies récessives autosomiques ou liées au chromosome X qui entraînent la perte de l'expression d'un gène.
- La thérapie génique entraîne des effets secondaires fréquents et transitoires comme une chute des plaquettes et une élévation de certaines enzymes hépatiques, qui sont au mieux contrôlés par un traitement immunosuppresseur.
- Ces approches utilisent un transporteur viral, un AAV (*adeno-associated virus*), pour apporter la molécule thérapeutique au cœur des cellules.

La capacité de transport limitée des AAV impose que le gène à transférer ne soit pas de grande taille comme le sont *RYR1*, *TTN* ou *NEB*.

- De plus, 30 à 60% des enfants présentent une immunité naturelle contre l'AAV9 (le vecteur viral utilisé pour cibler les muscles), les empêchant de recevoir efficacement une thérapie génique. Les chercheurs travaillent à trouver les moyens de contourner cette immunité contre l'AAV9.

### ... qu'il faut encore améliorer

**En termes de technologie** : améliorer la spécificité musculaire des oligonucléotides antisens, améliorer la sécurité des AAV, contourner les limitations de taille de l'ADN que peuvent transporter les AAV. **En ce qui concerne la stratégie utilisant CRISPR/Cas9**, le ciblage de l'anomalie, la taille, l'efficacité de l'édition du génome... sont encore à améliorer.

### Dans les myopathies centronucléaires

- Trois essais cliniques sont en cours dans la myopathie myotubulaire liée à l'X : un essai de thérapie génique (essai ASPIRO) ; un essai d'un oligonucléotide inhibiteur de la dynamine 2 (*DYN-101*) et le tamoxifène.
- Dans les myopathies centronucléaires, un oligonucléotide ciblant la dynamine 2 humaine est en cours d'évaluation dans un essai dans la myopathie myotubulaire liée à l'X et dans la myopathie centronucléaire autosomique dominante (essai Unite-CNM, essai DyNaMic). Chez la souris, un ARN interférent visant la dynamine mutée (R465W) s'est avéré efficace.

### Dans les myopathies à némaline

- Le gène *NEB* est l'un des plus grands du génome et sa taille l'empêche d'être inséré dans un AAV. Une solution pourrait être d'utiliser une mini-nébuline, qui bien qu'incomplète, serait fonctionnelle.
- Les anomalies du gène *ACTA1* peuvent toucher pratiquement chaque acide aminé de l' $\alpha$ -actine squelettique, ce qui implique le développement d'une stratégie propre à chaque anomalie.
- Dans les formes récessives de myopathies à némaline, la taille des gènes *LMMOD3*, *CFL2*, *KLHL40* et *KLHL41* leur permettraient d'être insérés dans un AAV.

### Dans les myopathies liées à RyR1

La taille du gène *RYR1* ne lui permet pas d'être inséré dans un AAV.

- Des oligonucléotides antisens ont été développés pour neutraliser deux anomalies fréquentes avec une amélioration de la performance musculaire chez la souris.

### Dans les autres formes de myopathies congénitales

- Si le gène *SELENON* présente les bonnes caractéristiques pour envisager une approche de thérapie génique, la complexité et la très grande taille du gène *TTN* constituent un véritable défi en termes de thérapie génétique.





▪ Les anomalies dominantes de *MYH7* pourraient faire l'objet de techniques d'extinction (oligonucléotide, CRISPR/Cas9...). Des premiers travaux allant dans ce sens ont été réalisés chez la souris en 2020.

*Maani N. et al. Curr Opin Neurol. 2021 Oct 1;34(5):727-737.*

*Beaufils M, Travard L, Rendu J, Marty I. Curr Pharm Des. 2022;28(1):15-25.*

## Les essais cliniques dans les myopathies congénitales

Les essais cliniques consistent à évaluer les effets d'un traitement potentiel dans une maladie (un candidat-médicament, un dispositif médical...) afin de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans cette maladie.

Le saviez-vous ?

### Les 4 phases d'un essai clinique

Le candidat médicament est évalué au cours d'essais successifs, correspondant à différentes phases : I, II, III et IV.

#### ▪ Phase I : Tolérance

Le candidat-médicament est testé pour la première fois sur un petit groupe de personnes (souvent des volontaires sains) pour évaluer sa tolérance et sa distribution dans l'organisme (pharmacocinétique).

#### ▪ Phase II : Effet/Dose optimale

Menée sur un groupe homogène de volontaires atteints de la maladie, la phase II étudie l'innocuité et l'efficacité du produit et va déterminer la dose optimale à utiliser.

#### Phase III : Efficacité thérapeutique

La phase III se déroule sur un plus grand nombre de participants atteints de la maladie afin de préciser son efficacité thérapeutique par rapport à un traitement existant ou un placebo. Au terme de cet essai, le médicament peut obtenir une autorisation de mise sur le marché.

#### ▪ Phase IV : Pharmacovigilance

Conduite après la mise sur le marché, la phase IV a pour but d'affiner les connaissances sur le produit et d'identifier tout effet secondaire grave et/ou inattendu dû à son administration.

## Les essais cliniques en cours en France

TITRE DE L'ESSAI	APPROCHE THÉRAPEUTIQUE	DÉVELOPPEMENT CLINIQUE			STATUT RÉGLEMENTAIRE
		PHASE I	PHASE II	PHASE III	
<b>Essai ASPIRO</b> Myopathie myotubulaire	<b>Thérapie génique</b> Transfert du gène <i>MTM1</i>	AT132 Recrutement terminé			
<b>Essai Unite-CNM</b> Myopathies centronucléaires (DNM2, MTM1)	<b>Thérapie génique</b> Oligonucléotide pour diminuer la dynamine 2	DYN101 Recrutement en cours			
<b>Essai Exo-NMD1</b> Myopathies congénitales	<b>Exosquelette</b>	Myosuit™ Recrutement en cours			Dispositif médical
<b>Essai Exo-KGO1</b> Myopathies congénitales	<b>Exosquelette</b>	Keeogo™ Recrutement en cours			Dispositif médical



## Essais en cours

### Essai COMPIS



Déjà commercialisé, le salbutamol (Ventoline®) est utilisé pour dilater les bronches des personnes asthmatiques. Il a également des effets musculaires qui en font un produit dopant.

Ses effets exacts sur le muscle ne sont pas très bien connus, mais l'hypothèse est qu'il augmente la prolifération des cellules musculaires, diminue leur mort cellulaire programmée (apoptose) et augmente leur synthèse protéique.

Dans les myopathies congénitales, des rapports de cas et des études sur un petit nombre de personnes font état d'une augmentation de la force musculaire avec la prise orale de salbutamol.

▪ L'essai COMPIS en cours a pour but d'évaluer si 6 mois de traitement par salbutamol oral augmente la force musculaire de personnes atteintes de myopathies congénitales.

C'est une étude croisée : une moitié des participants tirée au sort prend du salbutamol pendant 6 mois tandis que l'autre ne prend pas de traitement, puis, après une période sans traitement d'un mois (« fenêtre thérapeutique »), la première moitié des participants ne prend pas de traitement pendant 6 mois tandis que la seconde est sous salbutamol.

La force musculaire est évaluée en particulier par l'échelle de mesure de la fonction motrice MFM32, au début et à la fin de chaque période de 6 mois.

La **MFM** (Mesure de la fonction motrice pour les maladies neuromusculaires) est une échelle quantitative de mesure des capacités fonctionnelles motrices pour les personnes (adultes et enfants) atteintes de maladie neuromusculaire. Elle est reproductible, facile à appliquer (35 minutes) et adaptée quelque soit la sévérité des déficiences (marchant ou non marchant). Elle comporte 32 items (MFM32) répartis en 3 dimensions (D1 : Station debout et transferts, D2 : Motricité axiale et proximale, D3 : Motricité distale). Une version pédiatrique qui comporte 20 items (MFM20) a été validée en 2009 pour les enfants de moins de 7 ans.

[WEB mfm-nmd.org/](http://www.mfm-nmd.org/)

### Essai COMPIS : évaluation croisée, randomisée, du salbutamol en ouvert pendant 6 mois



En Suède



20 participants  
(6 à 30 ans)



Recrutement sur invitation



19 mois de suivi



Octobre 2021 – Décembre 2025

NCT05099107

### Évaluation de deux exosquelettes


Menés à l'Institut de Myologie (Paris), l'essai Exo-NMD1 et l'essai Exo-KGO1 ont pour but d'évaluer la sécurité et les effets immédiats de l'utilisation d'un exosquelette souple motorisé hanche-genou, **le MyoSuit™**, et d'un dermosquelette robotisé des membres inférieurs, **le Keeogo™**, chez 52 personnes atteintes de dystrophie musculaire, de myopathie congénitale, de myopathie inflammatoire, de myopathie mitochondriale ou de glycogénose musculaire.

Ces essais visent aussi à élaborer des recommandations pour une utilisation efficace et sans danger du MyoSuit™ et du Keeogo™ chez les personnes atteintes de maladie neuromusculaire.


Ils sont un préalable à de futures études qui évalueront les bénéfices d'une utilisation à long terme de tels dispositifs à domicile.



**Essai Exo-NMD1**




En France




52 participants  
(18 à 70 ans)



Recrutement en cours



Suivi d'un mois



Janvier 2022– Juin 2023

NCT05200702

**WEB** <http://www.afm-telethon.fr/>

**Essai Exo-KGO1**



En France



52 participants  
(18 à 70 ans)



Recrutement en cours



Suivi d'un mois




Janvier 2022– Juin 2023

NCT05199246

### Dans les myopathies liées au récepteur de la ryanodine (RyR1)

#### S 48168 (ARM 210)

 Des molécules dérivées des benzothiazépines, comme le S107 et ses dérivés, appelées Rycals et développées par la société *ARMGO Pharma*, empêchent la dissociation de RyR1-FKBP12, favorisant la position fermée du canal calcium RyR1.

#### Le saviez-vous ?

La calstabine 1 (ou FKBP12) en se liant au récepteur de la ryanodine, Ryr1, stabilise le canal calcium en position fermée et réduit les « fuites » du canal.

- Une étude sur les fibres musculaires de 17 personnes atteintes de myopathies dues à des anomalies de *RYR1* entraînant un canal RyR1 qui fuit a montré une diminution de 10 à 25% de la quantité de FKBP12 associée à RyR1 ainsi qu'une oxydation de RyR1, deux facteurs favorisant la fuite de calcium au travers du canal. Un traitement par S107 a diminué la fuite de calcium.
- Un essai en ouvert de deux doses de S48168 ou ARM210, un autre Rycal, pendant 4 semaines, est mené aux États-Unis par *ARMGO Pharma* chez 10 personnes dont les fibres musculaires présentent une fuite du canal RyR1 qui répond à l'administration *ex vivo* du S48168. L'objectif est d'explorer la tolérance, le devenir dans l'organisme de l'ARM210, ainsi que ses effets sur la fonction motrice et la fatigue.



Phase I  
Tolérance

**Essai du S48168 ou ARM210 : tolérance, pharmacocinétique, effets sur la force musculaire**



À l'étranger



10 participants (18 ans et plus)



Données en cours d'analyse



6 semaines de suivi



Août 2020 – Juillet 2022

NCT041141670

**Dans les myopathies centronucléaires**

**L'essai ASPIRO est suspendu mais le suivi continue**

L'essai ASPIRO a pour but d'évaluer la tolérance et l'efficacité de deux doses (une première dose chez les premiers participants, puis une dose 3 fois plus élevée chez les suivants) d'une injection intraveineuse unique d'AT132 chez 24 garçons atteints de myopathie myotubulaire liée à l'X, âgés de moins de 5 ans. Après l'administration d'une dose unique, les participants sont suivis pendant 10 ans.

**L'AT132**

C'est un produit de thérapie génique qui permet le transfert du gène *MTM1* sans anomalie grâce à un transporteur viral, un AAV8 désactivé.

- Cet essai clinique de phase I/II démarré en 2017 a été suspendu le 24 septembre 2021 par les autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration : FDA*) suite au décès d'un quatrième participant. L'essai ASPIRO avait déjà été suspendu en août 2020 du fait du décès de 3 participants ayant reçu la forte dose d'AT132. Mais l'analyse de ces graves complications en concertation avec la *FDA* avait conduit fin décembre 2020 à une autorisation de la reprise de l'essai de l'AT312 uniquement à la faible dose et en excluant les enfants présentant une pathologie hépato-biliaire préexistante à l'injection et/ou âgés de plus de 5 ans.
- À ce jour, 24 enfants ont reçu le produit de thérapie génique AT132 : sept à la faible dose ( $1,3 \times 10^{14}$ vg/kg) et 17 à la forte dose ( $3 \times 10^{14}$ vg/kg) et continuent d'être surveillés attentivement et régulièrement.

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose

Phase III  
Efficacité

**Essai ASPIRO : transfert du gène *MTM1***



En France  
et à l'étranger



26 participants (moins de 5 ans)



Recrutement terminé



10 ans de suivi




Août 2017 – Octobre 2030

NCT03199469

**WEB** [www.afm-telathon.fr/](http://www.afm-telathon.fr/)



## Le DYN-101

 Le DYN101 est un oligonucléotide ciblant l'ARN pré-messager *DNM2* afin de diminuer la quantité de dynamine2 exprimée dans la cellule.

Dès 2014, les chercheurs ont observé que la diminution de la dynamine 2 dans des souris sans myotubularine restaure leur état de santé musculaire et leur durée de vie, suggérant que la myotubularine inhibe la dynamine 2 lors du fonctionnement normal du muscle.

Ils ont développé un oligonucléotide antisens qui ciblent les ARN messagers de la dynamine 2, afin de les dégrader et de réduire ainsi la quantité de dynamine 2 exprimée.

- L'injection de cet oligonucléotide à des souris atteintes de myopathie myotubulaire ou centronucléaire a réduit efficacement leur niveau de dynamine 2 et a restauré leur fonction musculaire, que l'injection ait été réalisée avant (démarche préventive) ou après (protocole curatif) l'apparition des symptômes.

Les résultats très prometteurs de cette étude ont contribué à la création de la start-up Dynacure, qui a développé cette approche et lancé l'essai Unite-CNM, premier essai clinique de ce candidat médicament, le DYN101, chez l'homme, dont elle est le promoteur.

## Essai Unite-CNM

L'essai Unite-CNM a pour but d'étudier le devenir dans l'organisme et d'évaluer la tolérance et la sécurité d'emploi de différentes doses (faible, moyenne, forte) de DYN101 en perfusion intraveineuse chez 18 personnes atteintes de myopathie centronucléaire due à des anomalies génétiques de *DNM2* ou de *MTM1* et âgées de 16 ans ou plus.

- Une première cohorte reçoit une dose basse (1,5 mg/kg), la deuxième une dose moyenne (4,5 mg/kg) et la troisième une dose élevée (9 mg/kg).

Le recrutement des participants se fait de façon échelonnée respectant un délai de 7 jours minimum entre l'administration du candidat médicament au premier participant et celle au second d'une même cohorte.

- Pour chaque participant, l'essai se déroule en périodes successives :

- dans un premier temps, une dose unique de DYN101 est administrée avec un suivi de 4 semaines ;

- puis une période d'au moins 3 mois sans traitement permet l'élimination complète du produit (fenêtre thérapeutique) ;

- puis vient une période d'administration du candidat médicament à raison d'une perfusion par semaine pendant 12 semaines (3 mois) ;

- suivie d'une extension d'un ou plusieurs cycles de 12 semaines (3 mois) avec une perfusion de DYN101 par semaine.

### Essai Unite-CNM : tolérance du DYN101 dans les myopathies centronucléaires liées à *DNM2* et *MTM1*



En France et en Europe



18 participants  
(plus de 16 ans)



Recrutement en cours



9 mois de suivi



Janvier 2020 – Décembre 2022

NCT04033159

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose



### Essai DyNaMic

L'essai DyNaMic, en préparation et promu par la société Dynacure, étudiera le devenir dans l'organisme et évaluera la tolérance, la sécurité d'emploi et, de façon préliminaire, l'efficacité d'une perfusion hebdomadaire de DYN101 pendant 12 semaines chez neuf enfants atteints de myopathie centronucléaire due à des anomalies du gène *DNM2* ou du gène *MTM1*, âgés de 2 à 17 ans. C'est un essai multicentrique en ouvert. La dose de DYN101 utilisée est déterminée en fonction des premiers résultats de l'essai Unite-CNM en cours chez les adultes.

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose

#### Essai DyNaMic : tolérance du DYN101 dans les myopathies centronucléaires liées à *DNM2* et *MTM1* (en préparation)



En France et en Allemagne



9 participants  
(2 à 17 ans)



Recrutement en préparation



12 semaines de suivi



Avril 2022 – Juin 2023

NCT04743557

### Le tamoxifène dans la myopathie myotubulaire

La **MF** (Mesure de la fonction motrice pour les maladies neuromusculaires) est une échelle quantitative de mesure des capacités fonctionnelles motrices pour les personnes (adultes et enfants) atteintes de maladie neuromusculaire. Elle est reproductible, facile à appliquer (35 minutes) et adaptée quelque soit la sévérité des déficiences (marchant ou non marchant). Elle comporte 32 items (MF32) répartis en 3 dimensions (D1 : Station debout et transferts, D2 : Motricité axiale et proximale, D3 : Motricité distale).

[WEB | mfm-nmd.org/](http://www.mfm-nmd.org/)



Le tamoxifène est un antiœstrogène utilisé depuis de nombreuses années dans le traitement de certains cancers, notamment du sein. En 2018, deux équipes ont montré que le tamoxifène améliore toutes les fonctions motrices et augmente significativement la durée de vie de souris modèles de myopathie myotubulaire.

[Maani N et al. Nat Commun. 2018 Nov 19;9\(1\):4849.](#)

[Gayi E et al. Nat Commun. 2018 Nov 19;9\(1\):4848.](#)

- L'essai TAM4MTM évalue la tolérance et l'efficacité du tamoxifène sur les fonctions motrice et respiratoire de 16 personnes présentant une myopathie myotubulaire, âgées de plus de deux ans. Il se déroule au Canada, aux États-Unis et au Royaume-Uni.

C'est une étude croisée : une moitié des participants tirée au sort prend du tamoxifène pendant 6 mois tandis que l'autre reçoit un placebo, puis après une fenêtre thérapeutique de trois mois sans traitement, le premier groupe prend du placebo pendant 6 mois tandis que le second est sous tamoxifène. La force musculaire est évaluée notamment grâce à l'échelle motrice MF32 et un test de marche chronométrée sur 10 mètres.

Phase I  
Tolérance

Phase II  
Effet/Dose

#### Essai TAM4MTM : évaluation croisée, en double aveugle contre placebo, du tamoxifène pendant 6 mois



À l'étranger



16 participants  
(plus de 2 ans)



Recrutement en cours



15 mois de suivi



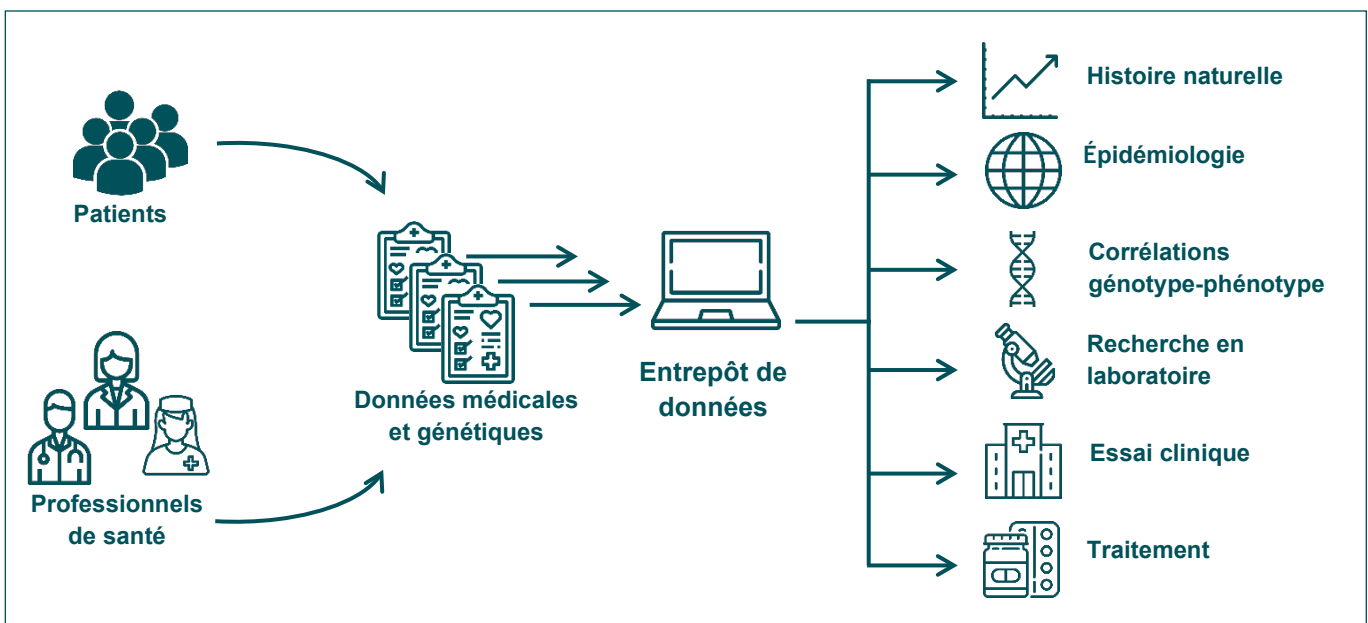
Déc. 2020 – Déc. 2023

NCT04915846



## Des études cliniques

Les études cliniques observationnelles et les bases de données qui décrivent les maladies sont essentielles pour préciser la démarche diagnostique, améliorer la prise en charge et envisager des futurs essais cliniques.



### Les entrepôts de données médicales

Les bases de données ou entrepôts de données médicales capitalisent les données médicales et génétiques de personnes atteintes d'une même maladie, souvent sans limite de temps.

L'analyse des données colligées permet de préciser l'histoire naturelle de la maladie, d'établir des corrélations génotype/phénotype et de faciliter le recrutement de participants dans les essais cliniques.

Ces outils de recherche clinique colligent des données sur :

- la topographie des muscles atteints, notamment grâce aux données de l'imagerie musculaire
- le type de lésions observées sur la biopsie musculaire ;
- les manifestations de la maladie et leur variabilité dans une même famille et entre familles non apparentées ;
- les paramètres de surveillance de l'évolutivité de l'atteinte musculaire, indispensables pour les essais cliniques ;
- les résultats du diagnostic génétique (génotype) et les corrélations génotype-phénotype...

### Deux types d'études cliniques observationnelles :

- les **études transversales**, qui décrivent comment la maladie se manifeste dans un groupe/une population de malades à un moment donné ;
- des **études longitudinales**, qui décrivent l'évolution de la maladie au cours du temps (protocole d'histoire naturelle par exemple).

### Les études de **corrélations génotype/phénotype**

recherchent l'existence d'une relation 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, manifestations d'une maladie...).

## Dans plusieurs myopathies congénitales

### Étude moléculaire et génétique des myopathies congénitales

Cette étude menée à l'hôpital pédiatrique de Boston (États-Unis) et soutenue par l'association américaine de lutte contre les maladies musculaires la *MDA* (pour *Muscular Dystrophy Association*) a pour but d'identifier les gènes en cause et de préciser les caractéristiques cliniques des myopathies congénitales.



### Étude moléculaire et génétique des myopathies congénitales



Aux États-Unis



4000 participants (tous âges)



Recrutement en cours



Échantillons de sang et de salive + examens cliniques



Août 2003 – Juillet 2050

NCT00272883

### La base CMDIR

- Le registre international des maladies musculaires congénitales, le *CMDIR* (*Congenital Muscle Disease International Registry*), a pour objectif de réaliser le recensement global de la communauté concernée par une maladie congénitale du muscle. C'est pour les personnes concernées par une maladie musculaire congénitale, avec ou sans confirmation génétique, un espace où s'enregistrer et un moyen par lequel obtenir et suivre l'actualité clinique.
- Les organisateurs de ce registre sont des dirigeants d'institutions académiques et d'organisations caritatives. L'information disponible sur le CMDIR est développée avec l'aide, les conseils et la validation d'un groupe d'experts dans les maladies musculaires congénitales.

### Base de données internationale des maladies musculaires congénitales (CMDIR)



International



Créée en 2009



Recrutement en cours



2600 enregistrements  
(Mai 2020)

NCT01403402

**WEB** [www.cmdir.org](http://www.cmdir.org)

### Force musculaire et volume des muscles

Une étude danoise recherche s'il existe une relation entre la force mesurée avec un dynamomètre et le volume, évalué à l'IRM par la taille de la section transversale des muscles des cuisses et des mollets, dans les maladies musculaires héréditaires, à commencer par les myopathies congénitales.

### Relation entre force musculaire et section transversale des muscles à l'IRM dans les myopathies congénitales



Au Danemark



200 participants  
(18 à 80 ans)



Recrutement terminé



Une visite d'une heure, pour effectuer les mesures



Déc. 2016 – Déc. 2026

NCT03018184





## Harcèlement chez les jeunes atteints de myopathie congénitale ou de dystrophie musculaire congénitales

Une étude multicentrique transversale canadienne a pour objectif d'évaluer l'importance du harcèlement des écoliers et des étudiants âgés de 10 à 19 ans atteints d'une myopathie congénitale ou d'une dystrophie musculaire congénitale.

Le harcèlement est un comportement intentionnellement agressif avec intention de nuire à la victime, volontiers répétitif de façon gratuite. Il est caractérisé par un déséquilibre entre la personne qui harcèle et sa victime.

- Au Canada, au moins un jeune sur trois rapporte avoir été harcelé. Des études ont montré que les jeunes atteints d'une maladie chronique ou d'une incapacité sont plus souvent l'objet de harcèlement, surtout si l'incapacité est visible. Si des recherches ont été conduites sur la fréquence et les conséquences du harcèlement chez des jeunes avec une incapacité (comme l'obésité, l'infirmité motrice cérébrale ou les douleurs chroniques...), il existe peu d'études concernant les jeunes atteints de myopathie congénitale ou de dystrophie musculaire congénitale.
- Un questionnaire est à remplir en ligne par le jeune et ses parents. Certains participants feront l'objet d'un entretien qualitatif complet.

### Harcèlement chez les jeunes atteints d'une myopathie congénitale ou d'une dystrophie musculaire congénitale



À l'étranger



75 participants  
(10 à 19 ans)



Recrutement en cours



Questionnaire ± Entretien



Janvier 2021 – Septembre 2022

NCT04733976

## Dans les myopathies avec cores

### Susceptibilité à l'hyperthermie maligne et rhabdomyolyse à l'effort liées à RYR1

Une étude transversale néerlandaise d'histoire naturelle chez 40 personnes atteintes de susceptibilité à l'hyperthermie maligne ou de rhabdomyolyse, une destruction du tissu musculaire squelettique, à l'effort liées à RYR1 visent à mieux connaître les différentes manifestations de ces pathologies, comme un possible allongement du temps de saignement ou une éventuelle atteinte des muscles axiaux..., et à voir s'il n'existe pas une continuité clinique entre ces pathologies et les myopathies avérées liées au récepteur de la ryanodine RyR1.

[van den Bersselaar LR et al. Medicine \(Baltimore\). 2021 Aug 20;100\(33\):e26999](#)

*L'hyperthermie maligne est une maladie génétique qui se manifeste par un accès de contracture musculaire généralisée et d'augmentation importante de la température du corps. Cet épisode d'hyperthermie maligne est déclenché par certains produits d'anesthésie générale. En l'absence de traitement, il met en jeu le pronostic vital.*



**Caractéristiques multisystémiques de la susceptibilité à l'hyperthermie maligne et de la rhabdomyolyse à l'effort liées à RYR1**



40 participants  
(18 ans et plus)



Recrutement en cours



1 an de suivi



Août 2020– Janvier 2022

NCT04610619

**Une histoire naturelle néerlandaise dans les myopathies congénitales liées aux gènes *SELENON* et *LAMA2***

Une étude descriptive prospective est menée aux Pays-Bas par l'Université Radboud (Nimègue) chez 20 participants atteints de myopathie congénitale due à des anomalies du gène *SELENON* ou de dystrophie musculaire congénitale (DMC) liée au gène *LAMA2*.

C'est une histoire naturelle préparatoire à d'éventuels essais cliniques, puisqu'elle a aussi pour objectif de déterminer des paramètres de suivi/d'évaluation pertinents, ainsi que le rythme du suivi cardio-respiratoire de routine.

**Histoire naturelle des myopathies congénitales liées à *SELENON* et de la dystrophie musculaire congénitale liée à *LAMA2***



À l'étranger



20 participants (tous âges)



Recrutement en cours



18 mois de suivi



Août 2020 – Septembre 2022

NCT04479981

*L'Alliance TREAT-NMD est un réseau international dédié aux maladies neuromusculaires, regroupant des spécialistes scientifiques et cliniciens et des associations de patients. Depuis 2012 elle a pour but la maintenance d'une infrastructure garantissant l'arrivée rapide en clinique des recherches les plus prometteuses.*

*Elle vise aussi à la reconnaissance, à l'échelon international, des meilleures pratiques actuelles de soins des personnes atteintes de maladie neuromusculaire. Dans ce double but, elle a développé certains des outils nécessaires aux cliniciens et aux développeurs de thérapies tels que les registres globaux de patients ou le TACT, plateforme d'évaluation indépendante de projets précliniques.*

**WEB** [www.treat-nmd.eu](http://www.treat-nmd.eu)

**Dans les myopathies centronucléaires**

**MTM and CNM Registry**

Ce recueil de données de santé international sur les myopathies myotubulaire et les myopathies centronucléaires est géré par le Centre de recherche *John Walton Muscular Dystrophy* à l'université de Newcastle (Royaume-Uni) et fait partie du réseau neuromusculaire *TREAT-NMD*. Il est soutenu financièrement par le *Myotubular Trust*, l'association britannique *Muscular Dystrophy UK* et plus récemment par la société Astellas, qui développe un produit de thérapie génique pour la myopathie myotubulaire.

**WEB** [myotubulartrust.org](http://myotubulartrust.org)

**WEB** [www.musculardystrophyuk.org](http://www.musculardystrophyuk.org)

▪ Lancé en 2013, il a pour but de collecter au cours du temps les données de personnes atteintes de myopathie myotubulaire ou de myopathie centronucléaire, ainsi que celles de femmes transmettrices de la myopathie myotubulaire.



- Les participants répondent à un questionnaire en ligne sur leur diagnostic, l'anomalie génétique en cause, leur fonction motrice, leur capacité de marche, leur fonction respiratoire, le type de ventilation assistée, leur modalité de nutrition, leur fonction cardiaque...et mettent à jour les informations tous les 6 mois.


Les questionnaires sont disponibles non seulement en anglais, mais aussi en français, allemand, espagnol, italien, polonais, brésilien, hindi...

- Fin janvier 2022, l'entrepôt de données avaient recueilli celles de 398 personnes (259 hommes, 138 femmes) dont 40 décédées (39 hommes, une femme). Soixante-dix femmes sur 138 étaient enregistrées en tant que femmes transmettrices de myopathie myotubulaire.


Les gènes en cause comprenaient les gènes *MTM1*, *DNM2*, *BIN1*, *RYR1* et *TTN*.

- En février 2022, le recueil de données a été rendu possible pour les médecins qui suivent les participants.


**Collecte globale de données médicales  
dans les myopathies myotubulaires et centronucléaires**




**International**



**500 participants (tous âges)**



**Recrutement en cours**



**1 an de suivi**



**Mars 2013 – Octobre 2020**

NCT04064307


**WEB** [mtmcmregistry.org](http://mtmcmregistry.org)

### Études Nathis\_CNM


- Une étude européenne en cours, dont les promoteurs sont l'Institut de Myologie (Paris) et Dynacure, est une extension d'une durée de 2 ans de l'étude longitudinale de l'évolution de la myopathie myotubulaire liée au gène *MTM1* terminée (NCT02057705) qui s'était déroulée en Europe et aux États-Unis de février 2014 à juin 2017.

Vingt nouveaux patients avec d'autres myopathies centronucléaires dues non seulement à des anomalies du gène *MTM1*, mais aussi des gènes *DNM2* ou *BIN1*, sont inclus afin d'avoir les données d'au moins 70 patients suivis sur un an.

**Étude Nathis\_CNM : extension de l'histoire naturelle des myopathies  
centronucléaires liées à *DNM2* et *MTM1***




**En Europe dont la France**




**70 participants (tous âges)**



**Recrutement en cours**



**1 à 5 ans de suivi**




**Mai 2017 – Septembre 2022**

NCT03351270




- Une autre étude prospective, promue par Dynacure, va démarrer en Europe et aux États-Unis afin de caractériser l'évolution des myopathies centronucléaires, liées aux gènes *DNM2* ou *MTM1*, chez une soixantaine de participants suivis sur quatre ans. Elle servira aussi à déterminer des paramètres d'évaluation utilisables dans de futurs essais cliniques


**Étude Nathis\_CNM : histoire naturelle des myopathies centronucléaires liées à *DNM2* et *MTM1***




En Europe et aux États-Unis




60 participants (tous âges)



Étude en préparation



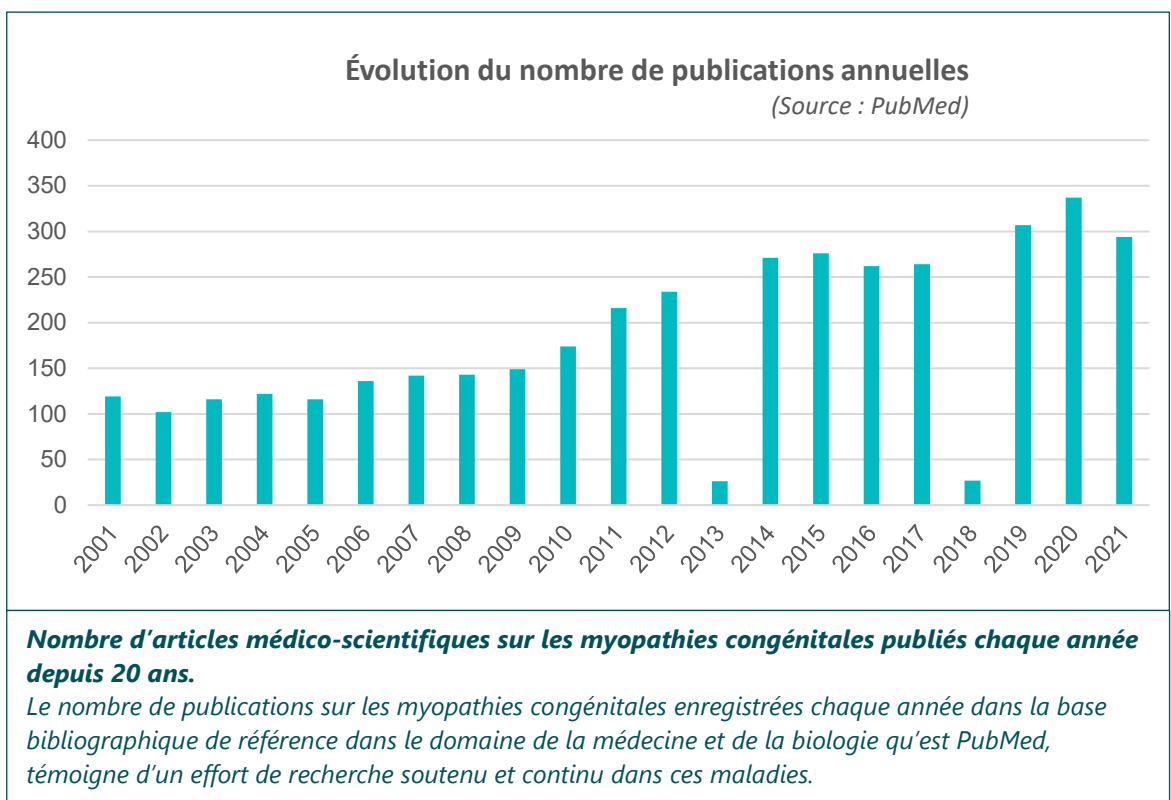
4 ans de suivi



Avril 2022 – Mars 2026

NCT04977648

### Un champ de recherche actif



### De la fréquence des myopathies congénitales

#### En Chine

Une équipe chinoise a réalisé une analyse des publications scientifiques sur la fréquence des myopathies congénitales publiées avant le 30 juillet 2021. Même si les estimations groupées ne rendent pas compte des variations de fréquence selon les régions géographiques, elles permettent une estimation globale de la fréquence de ces maladies.



- L'analyse des onze études exploitables (six concernaient tous les âges et cinq uniquement des enfants) aboutit à une fréquence moyenne des myopathies congénitales de 1,5 pour 100 000 personnes (tous âges) et de 2,73 pour 100 000 chez les jeunes de moins de 19 ans.
- La fréquence (prévalence pour 100 000 personnes) estimée dans la population générale est de :
  - 0,20 pour les myopathies à nemaline ;
  - 0,37 pour les myopathies avec cores ;
  - 0,08 pour les myopathies centronucléaires
  - 0,23 pour les myopathies avec disproportion congénitale des fibres ;
  - 0,34 pour les myopathies congénitales sans précision.
- La fréquence dans la population pédiatrique est estimée à :
  - 0,22 pour les myopathies à némaline ;
  - 0,46 pour les myopathies avec core ;
  - 0,44 pour les myopathies centronucléaires ;
  - 0,25 pour les myopathies avec disproportion congénitale des fibres ;
  - 2,63 pour les myopathies congénitales sans précision.
- Une des études chez les enfants a rapporté une fréquence de la myopathie avec accumulation de myosine de 0,47 pour 100 000 personnes.
- Seules 3 études intégraient l'information génétique :
  - les anomalies du gène *ACTA1* était la cause la plus fréquente des myopathies à némaline (7/17, 41,2%) ;
  - les anomalies du gène *RYR1* représentaient 14/15 (93,3%) des anomalies génétiques en cause dans les myopathies à cores ;
  - les anomalies du gène *DNM2* étaient les plus fréquentes dans les myopathies centronucléaires (6/13, 46,2%) ;
  - et *RYR1* était le gène le plus fréquemment impliqué dans les myopathies avec disproportion congénitale des fibres (6/9, 66,7%).

Elles confirment que *RYR1* est probablement le gène le plus souvent en cause dans les myopathies congénitales.

[Huang K, Bi FF, Yang H. \*Front Neurol.\* 2021 Nov 2;12:761636.](#)

### Au Royaume-Uni

Une étude britannique sur la fréquence des maladies neuromusculaires au Royaume-Uni montre qu'en 2019, 3,1 personnes pour 100 000 étaient atteintes de myopathie congénitale.

- Elle met aussi en évidence que depuis 20 ans, le nombre de nouveaux cas de maladies neuromusculaires est resté constant, alors que le nombre de personnes qui en sont atteintes augmente régulièrement. Cette augmentation en partie due à une meilleure identification et à un meilleur recensement des personnes atteintes de maladies neuromusculaires, serait aussi liée à une augmentation de leur espérance de vie.

[Carey IM et al. \*PLoS One.\* 2021 Dec 31;16\(12\):e0261983.](#)

### Anesthésie dans les maladies neuromusculaires

Pas moins de 28 chercheurs ou cliniciens (dont trois français) et deux représentants de patients de 15 pays ont participé au 259<sup>e</sup> *workshop* de l'*European Neuromuscular Center* (ENMC) entre décembre 2020 et mai 2021.



### L'ENMC, qu'est-ce que c'est ?

Fondé en 1992, l'*European Neuromuscular Center* a pour objectif de favoriser la recherche dans les maladies neuromusculaires. Avec le soutien d'associations de malades comme l'AFM-Téléthon, cette organisation basée aux Pays-Bas orchestre des rencontres internationales de chercheurs, de cliniciens et de personnes concernées sur une thématique donnée. Ses ateliers de travail ont déjà rassemblé plus de 2 500 participants de 65 pays.

Les experts ont échangé autour de trois thématiques :

- la prise en charge anesthésique dans différentes maladies neuromusculaires (myasthénie, dystrophies musculaires congénitales, canalopathies...), avec une revue des connaissances actuelles ;
- le conseil génétique sur les risques d'hyperthermie maligne et de rhabdomyolyse pour les patients atteints de myopathies congénitales dues à des mutations de *RYR1*, *CACNA1S* ou *STAC3* et les membres non affectés de leur famille ;
- les moyens d'améliorer la sensibilisation des patients et des cliniciens aux risques anesthésiques (carte d'urgence, information, formation...).

*van den Bersselaar LR. et al. Neuromuscul Disord. 2022 Jan;32(1):86-97.*

## Mieux décrire les myopathies congénitales

Les myopathies congénitales ne sont pas encore toutes (re)connues. Leur rareté fait que la description de chaque cas apporte des informations qui permettent de mieux cerner ces maladies.

- Entre 2021 et 2022, plus de vingt articles ont rapporté les histoires médicales et génétiques d'une à trois personnes atteintes par l'une ou l'autre des formes de myopathies congénitales, typiques ou moins typiques.

### Une étude rétrospective chinoise

Une étude rétrospective pékinoise rapporte les observations de 56 personnes présentant une myopathie congénitale caractérisée génétiquement et/ou par les lésions observées sur la biopsie musculaire.

Le séquençage de nouvelle génération utilisé chez 43 personnes a permis de confirmer génétiquement le diagnostic de myopathies congénitales chez 26 d'entre elles.

- Dans près de la moitié des cas, il s'agissait d'anomalies du gène *RYR1* : sept myopathies avec cores centraux, trois myopathies avec multiminicores, une myopathie avec disproportion congénitale des types de fibres et une myopathie centronucléaire.
- Les anomalies génétiques en cause dans les formes de myopathie à némaline touchaient le gène *NEB* (4/43), le gène *ACTA1* (4/43), et le gène *TNNT1* (1/43).
- Les anomalies du gène *TTN* ont entraîné une myopathie avec multiminicores dans deux cas et une myopathie centronucléaire dans un cas.
- Deux autres cas de myopathie centronucléaire étaient dus à des anomalies du gène *DNM2*.
- Les lésions du tissu musculaire les plus fréquentes étaient de type myopathie à némaline (17 cas sur 55).

Un suivi moyen pendant 3,83 ans (entre 3 mois et 11 ans) de trente et une personnes a montré que :



- les capacités motrices de 23 personnes sont restées stables ou se sont améliorées ; six enfants ont progressivement perdu la marche à un âge moyen de 11,02 ans (entre 8 et 17 ans) ;
- des troubles de déglutition présents chez 8 enfants avant l'âge de 6 mois ont nécessité une sonde de nutrition nasogastrique pendant huit mois ;
- deux nourrissons atteints de myopathies avec disproportion congénitale de types de fibres ont pu être sevrés progressivement de l'assistance ventilatoire mise en place à la naissance.

[Yu Zhang et al. BMC Pediatr. 2022 Jan 26;22\(1\):65.](#)

### Atteinte ophtalmologique dans les myopathies congénitales

Une équipe de neuro-ophtalmologistes espagnols a fait le point sur les manifestations oculaires dans les maladies neuromusculaires.

#### Vous avez dit ophtalmoplégie ?

- Les muscles oculo-moteurs sont les muscles qui font bouger nos globes oculaires et qui nous permettent de regarder dans différentes directions. Ils peuvent être touchés dans certaines maladies neuromusculaires.
- Les médecins parlent d'ophtalmoplégie pour désigner la faiblesse de ces muscles, qui se traduit par une diminution, voire une absence, des mouvements des yeux, donnant un regard fixe ou un strabisme.

- Dans les **myopathies avec cores**, il existe une ophtalmoplégie congénitale en cas d'anomalies du gène *RYR1*, en particulier dans la myopathie congénitale avec multi-mini cores.
- Dans la très grande majorité des cas, il n'y a pas de manifestation ophtalmique dans les **myopathies à némaline**.
- Une réduction des mouvements des yeux est fréquente dans les **myopathies centronucléaires** et la myopathie myotubulaire, où elle s'accompagne d'une chute des paupières (ptosis) et d'une difficulté à ouvrir grand les yeux.
- Dans les **myopathies congénitales avec disproportion des types de fibres**, l'atteinte des muscles oculo-moteurs peut être présente et est parfois associée à des formes sévères.
- La **myopathie avec accumulation de myosine** peut entraîner une ophtalmoplégie.

[Saint-Gerons M. et al. J Binocul Vis Ocul Motil. 2022 Jan-Mar;72\(1\):4-17.](#)

### Atteinte cardiaque dans les myopathies congénitales

Une équipe turque a étudié la fonction cardiaque chez 24 personnes atteintes de myopathies congénitales (10 de myopathie centronucléaire, six de myopathie à némaline, six de myopathie avec des cores centraux et deux avec des multiminicores), âgées en moyenne de 26 ans (de 19 à 35 ans).

- En dehors des deux personnes atteintes de myopathie avec multiminicores, qui présentaient une insuffisance cardiaque modérée, aucun signe d'insuffisance cardiaque n'a été retrouvé chez les autres personnes atteintes de myopathie congénitale, même si la fraction d'éjection du ventricule gauche était plus faible que dans le groupe contrôle.

[Çap M. et al. J Cardiovasc Echogr. 2021 Oct-Dec;31\(4\):214-219.](#)



## Autres avancées dans les myopathies avec cores

Le gène *RYR1* est le plus souvent impliqué dans les myopathies avec cores. D'autres gènes, de plus en plus nombreux, sont en cause comme *SELENON*, *MYH2*, *MYH7*, *TTN*, *CCDC78*, *UNC45B*, *ACTN2*, *MEGF10*, *CFL2*, *KBTBD13* et *TRIP4*. De plus, on a découvert récemment que des anomalies de gènes comme *ACTA1*, *NEB* et *TNNT1* initialement associés à des myopathies congénitales à nemaline, sont aussi en cause dans des myopathies avec cores.

## Autres avancées dans les myopathies liées à RyR1

### Des anomalies aux conséquences différentes

Quatre grands types d'anomalies génétiques de *RYR1* entraînent différents désordres :

- une hypersensibilité du canal à l'activation par des stimuli électriques et pharmacologiques ;
- une fuite du canal aboutissant à une déplétion du calcium des stocks du reticulum sarcoplasmique ;
- un découplage de l'excitation/contraction car le canal est incapable de provoquer la libération du calcium hors du réticulum sarcoplasmique ;
- une diminution de la quantité de canaux *RYR1* dans la membrane du reticulum sarcoplasmique.

[Ruiz A et al. Elife. 2022 Mar 3;11:e73718](#)

### Pas d'effet de la NAC dans les myopathies liées à RyR1

Un essai en double aveugle contre placebo a évalué l'efficacité de la N-acétylcystéine (NAC) chez 33 personnes atteintes d'une myopathie liée à *RyR1* sur le stress oxydatif et l'endurance à l'exercice.

La phase d'essai faisait suite à une étude d'histoire naturelle pendant les six mois qui ont précédé le début de l'essai. Un dosage urinaire et le test de six minutes de marche étaient les critères principaux d'évaluation de l'efficacité de la NAC. La NAC a été bien tolérée, mais le dosage urinaire, reflet du stress oxydatif ne s'est pas amélioré. Sur les six mois de l'essai, le test de six minutes de marche a peu évolué sans que sa stabilité soit statistiquement significative.

[Todd JJ. et al. Neurology. 2020 Mar 31;94\(13\):e1434-e1444](#)

### L'atteinte cardiaque dans les myopathies liées à RyR1

Une équipe italienne a fait une revue de la littérature sur l'atteinte cardiovasculaire dans cinq maladies neuromusculaires de l'enfant dont les myopathies congénitales dues à des anomalies génétiques de *RYR1*.

- Des troubles du rythme cardiaque (cœur qui bat trop vite ou de façon irrégulière) sont associées à certaines formes d'hyperthermie maligne.
- Des troubles du muscle et/ou du rythme cardiaques sont retrouvés dans certaines formes récessives d'anomalies du gène *RYR1*.
- Les auteurs insistent sur le fait que bien que l'atteinte cardiaque ne soit pas fréquente, il est indispensable de faire un bilan cardiologique (examen cardiaque, électrocardiogramme et échocardiogramme) tant au moment du diagnostic que durant le suivi régulier des myopathies liées à *RyR1*.

[Baban A. et al. Biomolecules. 2021 Oct 25;11\(11\):1578.](#)

Un **canal ionique** est une protéine intégrée la membrane d'une cellule ou d'un compartiment cellulaire et qui permet, en réponse à un signal, à certaines molécules, des ions (sodium, potassium, calcium, chlore) d'entrer ou de sortir de la cellule ou du compartiment cellulaire. Ces canaux ont un rôle très important dans l'activité des cellules "excitables" comme les cellules nerveuses ou musculaires.





### Une mutation récurrente du gène *RYR1* à l'origine d'une forme de myopathie congénitale d'évolution bénigne

Même si le mode de présentation habituel des myopathies liées à *RYR1* est celui d'une myopathie congénitale, l'éventail des manifestations liées à des anomalies de ce gène ne cesse de s'agrandir.

- Un groupe de cliniciens et biologistes français a mis en évidence une anomalie récurrente dans le gène *RYR1* chez treize personnes atteintes de myopathie congénitale. Cette anomalie avait été, à tort, considérée de signification inconnue non pathologique par le passé.

L'hypotonie néonatale initiale est généralement sévère mais ne préjuge pas de l'évolution ultérieure qui est plutôt bénigne ; les lésions observées en histologie musculaire sont peu spécifiques.

[Biancalana V et al. Acta Neuropathol Commun. 2021 Sep 17;9\(1\):155.](#)

### Une cohorte italienne à l'étude

Une anomalie de *RYR1* a été retrouvée chez 69 personnes italiennes sur 153 qui présentaient à la biopsie musculaire des images de cores et de minicores. Les anomalies étaient situées dans les trois grandes régions du gène concentrant la plupart des mutations (*hotspots*) de *RYR1*.

- Les manifestations allaient d'une absence de manifestation ou d'une élévation des enzymes musculaires à une faiblesse musculaire sévère associée à des déformations squelettiques avec perte de la marche.

- Les anomalies récessives ont toutes entraîné des manifestations plus graves que les formes dominantes, avec un début des signes à la naissance ou avant. L'évolution a été stable ou lentement progressive.

- Après un suivi de 3 à 40 ans, tous les patients avaient conservé une marche autonome sauf un jeune âgé de 16 ans qui avait besoin d'aide pour se déplacer.

[Fusto A et al. Acta Neuropathol Commun. 2022 Apr 15;10\(1\):54.](#)

### Une fréquence des anomalies de *RYR1* plus élevée en Asie du Sud

Le séquençage de l'exome entier de près de 4500 personnes à Singapour retrouve une fréquence des anomalies génétiques de *RYR1* chez 1 personne sur 2000 avec une fréquence 4 fois plus élevée dans la population indienne que dans les populations chinoise et malaisienne.

- Les anomalies étaient dans l'immense majorité des cas localisées au niveau des trois grands *hotspots* déjà identifiés sur le gène *RYR1*.

[Foo CTY et al. Sci Rep. 2022 Mar 31;12\(1\):5429.](#)

### Un nouveau modèle de souris pour les formes récessives de myopathie liée à *RyR1*

Cette souris modèle, qui porte les anomalies génétiques retrouvées chez un enfant sévèrement atteint, présente des manifestations semblables à la maladie humaine. Elle va permettre de mieux comprendre les mécanismes en jeu et de développer des stratégies thérapeutiques pour les maladies liées aux anomalies récessive du gène *RYR1*.

[Ruiz A. et al. J Gen Physiol. 2022 Sep 5;154\(9\):e2021ecc26.](#)

### De la complexité des anomalies génétiques de *RYR1*

Des centaines d'anomalies génétiques en cause dans les maladies liées au récepteur de la ryanodine *RyR1* ont été identifiées. Elles sont regroupées dans trois grandes régions du gène *RYR1* particulièrement sujettes à modifications.



- Les études en cryo-microscopie électronique ont permis de mieux caractériser les grands domaines de la protéine RyR1 et leurs anomalies : la partie cytoplasmique, la partie intramembranaire et la partie du canal à proprement parler.
- Les anomalies du gène *RYR1* peuvent soit activer, soit inhiber la fonction du canal et dans certains cas diminuer la quantité de protéine RyR1 produite.
- Cependant, une même présentation clinique peut résulter d'anomalies ayant des effets opposés sur la fonction de RyR1 et il n'existe pas ou peu de corrélation phénotype-génotype.

[\*Sorrentino V. J Gen Physiol \(2022\) 154 \(9\): e2021ecc46.\*](#)

### Des régions importantes pour la régulation du fonctionnement de RyR1

Grâce aux études en cryo-microscopie électronique qui permettent d'obtenir une image de la structure de la protéine RyR1 en haute résolution, des chercheurs ont introduits des anomalies à des endroits ciblés : les sites de fixation du calcium et de l'ATP. Des anomalies de *RYR1* touchant l'un de ces sites pourraient produire des myopathies récessives liée à RyR1.

[\*Yuan Q et al. Acta Neuropathol Commun. 2021 Nov 22;9\(1\):186.\*](#)

### RyR1 permet la différenciation myogénique en augmentant la libération du calcium

L'expression de la protéine RyR1 est fortement augmentée au cours des dernières étapes de la différenciation myogénique qui s'accompagne aussi d'une élévation significative de la concentration cytoplasmique du calcium. Le dantrolène, un produit qui diminue la quantité de calcium du cytoplasme, bloque la formation des cellules musculaires au stade de myotubes multinucléés.

[\*Qiu K et al. J Anim Sci Biotechnol. 2022 Feb 11;13\(1\):9.\*](#)

### Myopathie congénitale liée à RyR1 : la piste de l'épigénétique

Des modifications dites épigénétiques sont impliquées dans l'apparition de la myopathie congénitale à multiminicores liée au récepteur de la ryanodine Ryr1 : une méthylation anormale d'une partie du gène *RYR1* ainsi qu'une augmentation du taux de HDAC-4 et HDAC-5, des enzymes qui modulent l'acétylation des histones, ont été observées sur des biopsies musculaires de quatre personnes présentant une myopathie congénitale liée à RyR1.

#### Vous avez dit épigénétique ?

Les modifications épigénétiques sont des modifications réversibles et transmissibles des gènes qui permettent d'en moduler l'expression sans toucher à l'enchaînement de leur séquence d'ADN.

- Il peut s'agir de l'accrochage de résidus méthyl (méthylation) à une séquence d'ADN d'un gène ou encore de la méthylation ou de l'acétylation des histones, des protéines autour desquelles s'enroule l'ADN pour se compacter dans le noyau.
- Plus la méthylation et l'acétylation sont importantes, plus il est difficile d'accéder à l'ADN des gènes pour fabriquer les protéines correspondantes.

- L'administration de molécules ciblant des enzymes qui agissent au niveau épigénétique (un inhibiteur des HDAC associé à de la décitabine, une molécule qui empêche la méthylation de l'ADN utilisée dans le traitement de certains cancers du sang) à des souris modèles de myopathie congénitale à multiminicores liée à RyR1 améliore leur force musculaire,



augmente leur quantité de protéine RyR1 et restaure partiellement la structure de leur muscle à la biopsie musculaire.

Cette preuve de faisabilité doit être approfondie par d'autres travaux pour préciser comment ces molécules qui ciblent les modifications épigénétiques améliorent la performance physique.

[Ruiz A et al. \*Elife\*. 2022 Mar 3;11:e73718.](#)

### Autres avancées dans les myopathies liées à STAC3

Les anomalies du gène *STAC3* ont été décrites initialement dans la population de la tribu Lumbee en Caroline du Nord. La myopathie congénitale qui en résulte a été nommée « myopathie amérindienne », une appellation qui ne se justifie plus désormais puisque depuis 2017 plus de 25 cas ont été décrits partout dans le monde.

- Connue aussi sous le nom de myopathie congénitale de Bailey-Bloch, elle se manifeste par une petite taille, une faiblesse musculaire avec retard du développement moteur, fente palatine, scoliose et susceptibilité à l'hyperthermie maligne.

### Un composant de la machinerie de couplage excitation-contraction

Une équipe canadienne fait le point sur *STAC3*, cette protéine qui constitue un couplage mécanique entre la sous-unité CACNA1S du récepteur de la dihydropyridine intégré à la membrane de la cellule musculaire et celui de la ryanodine, intégré à la membrane du réticulum endoplasmique.

Ainsi, l'entrée de calcium extracellulaire sous l'effet de l'influx nerveux ne suffit pas à déclencher la libération du calcium sarcoplasmique : en l'absence de *STAC3* le muscle ne se contracte pas du fait de la perte du couplage mécanique entre les deux récepteurs.

[Rufenach B, van Petegem F. \*J Biol Chem\*. 2021 Jul;297\(1\):100874.](#)

### La première observation russe

Une jeune fille de 17 ans présente une faiblesse musculaire proximale depuis l'enfance, une assistance respiratoire jusqu'à l'âge de 4,5 mois du fait de troubles de déglutition transitoires, une scoliose dorsale, des rétractions des tendons d'Achille liés à des anomalies du gène *STAC3*. Cette présentation est beaucoup moins sévère que les cas habituellement décrits.

[Murtazina A. et al. \*Genes\* 2022 Feb 13;13\(2\):341](#)

### Autres avancées dans les myopathies liées à la sélénoprotéine N

La sélénoprotéine N est une protéine codée par le gène *SELENON* et localisée dans la membrane du réticulum endoplasmique dans une région en contact avec les mitochondries. Sensible aux niveaux de calcium, elle ajuste, via un mécanisme d'oxydo-réduction, l'entrée du calcium dans les citernes du réticulum endoplasmique par les pompes à calcium du réticulum endoplasmique : SERCA.

### Le rôle du stress du réticulum endoplasmique

La diminution de la sélénoprotéine N (SEPN1) dans le muscle entraîne un stress du réticulum endoplasmique, qui induit un dysfonctionnement conduisant à une altération du couplage excitation-contraction.

#### Le saviez-vous ?

Le stress du réticulum endoplasmique entraîne son mauvais fonctionnement aboutissant à l'accumulation des protéines mal repliées et perturbant notamment la quantité de calcium stockée dans ses citernes.



Les modèles de déplétion en SEPN1 présentent à la fois une altération de la régulation calcique entre le réticulum endoplasmique et les mitochondries et celle de la production d'ATP, c'est-à-dire de l'énergie utilisable par la cellule.

La piste des inhibiteurs du stress du réticulum endoplasmique pourrait représenter une voie de traitement pour ces myopathies liées à *SELENON*.

[Zito E, Ferreiro A. \*Cells\*. 2021 May 6;10\(5\):1116.](#)

### Des manifestations extramusculaires à ne pas négliger

À côté des manifestations musculaires, certaines personnes atteintes de myopathies liées à la sélénoprotéine N présentent des rétractions articulaires, une résistance à l'insuline et/ou une maigreur qui apparaît à la puberté.

- Une équipe chinoise rapporte une apparition retardée de l'atteinte respiratoire à l'adolescence ou à l'âge adulte jeune chez quatre hommes, âgés de 14 à 36 ans atteints de myopathie liée à la sélénoprotéine N. D'autres manifestations atypiques, comme un surpoids (dans 3 cas), une atteinte cardiaque modérée et/ou une légère atteinte intellectuelle étaient aussi présentes.

[Zhang S et al. \*Front Neurol\*. 2021 Nov 19;12:766942.](#)

### Autres avancées dans les myopathies liées à la titine

Les anomalies du gène *TTN* causent une grande variété de maladies musculaires, appelées « titinopathies », comme la myopathie héréditaire avec insuffisance respiratoire précoce (*HMERF* pour *hereditary myopathy with early respiratory failure*), des myopathies avec core, une dystrophie musculaire distale à début tardif et/ou des cardiomyopathies.

### Mieux connaître les caractéristiques clinico-génétiques des titinopathies

- Une équipe chinoise publie les observations de six personnes porteuses d'anomalies du gène *TTN*, dont une ne présentait pas de faiblesse musculaire mais une modification de comportement associée à une élévation des enzymes musculaires. Les lésions de la biopsie musculaire étaient multiples (hypertrophie/atrophie de fibres musculaires, cores, vacuoles bordées...).

[Huang K et al. \*Neuropathology\*. 2021 Oct;41\(5\):349-356.](#)

- Une équipe saoudienne rapporte les observations de deux fillettes de 9 ans, non apparentées, atteintes d'une myopathie liée à *TTN*.

[Salih MA. et al. \*Genet Test Mol Biomarkers\*. 2021 Dec;25\(12\):757-764.](#)

- Deux articles, l'un d'une équipe japonaise, l'autre d'une équipe chinoise, rapportent les observations d'un homme âgé de 69 ans et de onze personnes, âgées de 14 à 54 ans, présentant une myopathie héréditaire avec insuffisance respiratoire précoce liée à une anomalie du gène *TTN*.

[Sano Y. et al. \*Intern Med\*. 2022 May 15;61\(10\):1587-1592.](#)

[Lv X et al. \*Neurol Sci\*. 2022 May;43\(5\):3371-3380.](#)

### Une région de la titine indispensable au bon fonctionnement cardiaque

Le gène *TTN* peut donner naissance à plusieurs formes de titine. La titine exprimant la séquence d'insertion 7 (is7) est la forme qui prédomine dans le muscle cardiaque de souris.

- Une équipe de Généthon (Évry) a montré, par des études fonctionnelles, histologiques, microscopiques et moléculaires, que l'absence de cette



région is7 chez la souris entraînait l'apparition d'une cardiomyopathie dilatée.

[Biquand A. et al. J Cell Sci. 2021 Sep 15;134\(18\):jcs258684.](#)

### Une nouvelle observation de myopathie liée à CACNA1S

Les anomalies du gène *CACNA1S*, qui code une sous-unité du récepteur de la dihydropyridine, sont responsables d'hyperthermie maligne, de paralysie périodique hypo ou normokalémique. Elles ont aussi été retrouvées dans des formes de myopathies centronucléaires ou avec cores, dominantes ou récessives.

- En novembre 2021, une équipe italienne a rapporté l'observation d'une famille dont plusieurs membres présentaient une atteinte musculaire liée à des anomalies récessives du gène *CACNA1S* et de sévérité différente selon les individus.

[Mauri E. et al. J Neurol Sci. 2021 Dec 15;431:120047.](#)

### Mieux décrire les myopathies liées à MEGF10

La présence d'une anomalie sur les deux exemplaires de *MEGF10* est responsable d'une myopathie-aréflexie-détresse respiratoire-dysphagie à début précoce (*EMARRD* pour *early-onset myopathy, areflexia, respiratory distress, and dysphagia*) autosomique récessive. Une forme plus modérée a été rapportée chez des personnes présentant une myopathie avec multiminicores.

#### Le saviez-vous ?

*MEGF10* code un récepteur transmembranaire impliqué dans l'adhésion, la mobilité, la prolifération cellulaire ainsi que la phagocytose de cellules en apoptose.

- L'exercice ou un traumatisme activent les cellules satellites : la surexpression de *MEGF10* les transforme en cellules myogéniques c'est-à-dire en futures fibres musculaires.

### Une première saoudienne

Une équipe saoudienne rapporte, pour la première fois dans cette région du monde, l'observation de deux garçons atteints, l'un d'une forme modérée, l'autre d'une forme sévère, de myopathie-aréflexie-détresse respiratoire-dysphagie à début précoce (*EMARRD*) liée à *MEGF10*.

[AlMuhaizea M. et al. Genes \(Basel\). 2021 Nov 10;12\(11\):1783.](#)

### Une nouvelle mutation responsable d'un début plus tardif

Une équipe japonaise rapporte l'observation d'un homme qui a présenté une faiblesse musculaire progressive vers la trentaine et qui a développé une sévère insuffisance respiratoire sévère à l'âge de 66 ans en lien avec une anomalie du gène *MEGF10*. Sa biopsie musculaire ne présentait pas de cores. L'anomalie génétique en cause présente sur un seul exemplaire de *MEGF10* a entraîné une forme significativement plus tardive que lorsqu'il existe une anomalie sur les deux exemplaires de *MEGF10*.

[Fujii K. et al. Neuromuscul Disord. 2022 May;32\(5\):436-440.](#)

### De nouvelles observations de myopathie liée à l'exon 15 de FXR1

La myopathie congénitale avec multiminicores liées *FRX1* a été décrite pour la première fois en 2019.



Chaque gène est structuré en une alternance de séquences codantes : les **exons**, et de séquences non codantes : les introns. On appelle "codant" les portions du gène utilisées par la machinerie cellulaire comme guide de montage pour la fabrication de la protéine et donc seuls les exons sont traduits en protéine

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 et les manifestations d'une maladie génétique.

### L'exon 15 de *FXR1* en cause

- Le gène *FXR1* code plusieurs formes de protéine de liaison à l'ARN impliquées dans le développement musculaire.
- A la différence des protéines FXR1 dans les autres tissus, celles présentes dans le muscle cardiaque et le muscle squelettique intègrent en plus un morceau de protéine codé par l'exon 15 du gène *FXR1*.
- Les anomalies génétiques récessives touchant cet exon 15 sont responsables d'une myopathie avec multiminicores chez l'homme et chez la souris. [Estañ MC. et al. Nat Commun. 2019 Feb 15;10\(1\):797.](#)

- Une équipe internationale rapporte les observations de huit personnes issues de quatre familles non apparentées, porteuses d'une anomalie de l'exon 15 du gène *FXR1*.

Elles présentaient toutes une myopathie proximale avec un taux d'enzymes musculaires normal, une atrophie diffuse avec une relative préservation des quadriceps à l'imagerie musculaire. Certaines personnes présentaient aussi une atteinte respiratoire nécessitant une assistance ventilatoire. La biopsie musculaire montrait des multiminicores, une prédominance de fibres de type I et internalisation des noyaux.

La différence des manifestations observées entre deux personnes présentant la même anomalie génétique, rend les corrélations phénotype-génotype difficiles.

[Mroczek M. et al. J Med Genet. 2022 Apr 7.](#)

### Une description de la myopathie liée à l' $\alpha$ -actinine 2 qui se complète

En 2019, pour la première fois, une anomalie du gène *ACTA2* qui code l' $\alpha$ -actinine 2 et jusque-là impliqué dans des cardiomyopathies dominantes, a été retrouvée chez deux personnes présentant une faiblesse musculaire évolutive à début précoce avec une atteinte respiratoire. La biopsie musculaire a révélé des lésions particulières avec des fibres musculaires présentant des petits cores structurés et des stries Z dentelées. L' $\alpha$ -actinine 2 anormale était bien localisée à la strie Z.

[Lornage X. et al. Acta Neuropathol. 2019 Mar;137\(3\):501-519.](#)

- L'observation de quatre familles (trois d'Espagne et une de Suède) dont certains membres présentaient une faiblesse musculaire initialement distale liée à des anomalies dominantes du gène *ACTA2* a aussi été publiée cette même année.

[Savarese M. et al. Ann Neurol. 2019 Jun;85\(6\):899-906.](#)

- L'observation de huit nouvelles personnes issues de trois familles non apparentées et présentant une myopathie liée à l' $\alpha$ -actinine 2 a été publiée par une équipe japonaise en octobre 2021. Les premiers signes de faiblesse musculaire sont apparus entre 30 et 60 ans selon les personnes. Une même anomalie génétique a été retrouvée dans les trois familles.

[Inoue M. et al. Acta Neuropathol. 2021 Oct;142\(4\):785-788.](#)

### Les myopathies liées au complexe ASC1

La myopathie congénitale liée à ASC1, est une myopathie récessive sévère avec cores qui a été décrite pour la première fois en 2016. Le gène en cause est le gène *TRIP4* qui code un coactivateur de transcription, ASC1 (pour *Activating Signal Cointegrator 1*).



### Un régulateur de la différenciation et de la croissance des fibres musculaires.

Au cours de la formation du tissu musculaire (myogénèse), ASC1 régule la prolifération des cellules en ralentissant les cycles cellulaires et promeut la croissance des myoblastes en phase de prolifération et celles des myotubes en phase de différenciation.

ASC1 interagit avec trois autres protéines partenaires au sein d'un complexe appelé le complexe ASC1. Les gènes codant ces protéines sont de potentiels candidats pour des maladies congénitales du muscle.

- C'est effectivement le cas pour l'une d'entre elle, l'ASCC1, dont le gène a été décrit comme impliqué dans une forme d'amyotrophie spinale congénitale avec fracture osseuse en 2016 et dans une myopathie congénitale avec arthrogrypose et fracture osseuse en 2019. ASCC1 pourrait être un régulateur de la prolifération et de la différenciation des cellules progénitrices osseuses.

*Meunier J. et al. Int J Mol Sci. 2021 Jun 3;22(11):6039.*

### Autres avancées dans les myopathies à némaline

Les myopathies à némaline sont caractérisées par une faiblesse musculaire associée à la présence de bâtonnets de némaline à la biopsie musculaire.

#### Les bâtonnets des myopathies à némaline

Ces bâtonnets caractéristiques des myopathies à némaline (ou myopathies à bâtonnets) seraient dérivés des stries Z (même si on ne sait pas très bien comment ils se forment).

En effet, ils peuvent être positionnés en continuité avec les stries Z, ils ont une structure en treillis similaire et ils contiennent les mêmes protéines, comme l'alpha-actinine, l'actine, la tropomyosine, la myotiline, la gamma-filamine, la cofiline 2, la téléthonine et la nébuline.

#### Un article fait le point sur les avancées récentes

- De plus en plus des modèles animaux ont été développés permettant de disposer désormais de modèles pour toutes les formes de myopathies à némaline sauf celles liées à *TPM2* et à *TNNT3*. L'étude de ces modèles contribue à la compréhension des mécanismes complexes et probablement intriqués des différentes formes de myopathies à némaline. Ils sont indispensables pour développer des candidats médicaments.

- Les auteurs, deux spécialistes finlandaises des myopathies à némaline, proposent, à partir des données recueillies sur plus de 500 personnes atteintes de myopathie à némaline dans la base de données du Consortium International des Myopathies à némaline d'Helsinki, une nouvelle classification simplifiée des myopathies à némaline :

- **forme sévère** (à la naissance : rétractions importantes, fractures, pas d'effort respiratoire possible ou pas de mouvement) liées à *ACTA1*, *NEB*, *LMOD3*, *KLHL40*, *KLHL41*, *RYR1*, *TNNT3*, *TPM2*, *TPM3* ;;

- **forme typique** (début périnatal avec acquisition retardée du développement moteur) liée à *NEB*, *ACTA1*, *CFL2*, *TPM2*, *TPM3*, *LMOD3* ;

- **forme modérée** (début dans l'enfance ou l'adolescence) liées à *ACTA1*, *NEB*, *TPM2*, *TPM3*, *KBTBD13*, *MYPN*, anomalies dominantes (parfois récessives) de *TNNT1*, *KLHL40* ;

- **forme distale** (faiblesse distale isolée ou prédominante) liées à *NEB*, *ACTA1*, *TNNT3*, *TPM2*, *TPM3* ;

Un **myoblaste** est une cellule souche musculaire. Au cours de la formation du muscle (la myogénèse), la fusion des plusieurs myoblastes aboutit à la formation d'une cellule allongée (en « tube »), un **myotube**, qui continuera de se différencier pour devenir une fibre musculaire mature.

>> [Le muscle squelettique](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Les **cellules progénitrices** sont des cellules souches à l'origine d'un type de cellules, comme les cellules hématopoïétiques qui donnent naissance aux cellules du sang...



La **strie Z** ou disque Z est une structure de la myofibrille, visible au microscope, qui délimite deux sarcomères.

Par définition, la portion de myofibrilles située entre deux stries Z s'appelle un sarcomère. Lors de la contraction musculaire, la distance entre les stries Z diminue (par un raccourcissement des sarcomères).

➤ [Le muscle squelettique](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Un **modèle cellulaire** permet d'étudier les mécanismes biologiques d'une maladie à partir de cellules cultivées en laboratoire qui reproduisent les caractéristiques de cette maladie. Ces cellules peuvent provenir de personnes atteintes par la maladie.

La **sclérose latérale amyotrophique (SLA)**, aussi appelée maladie de Charcot, est une maladie rare due à une dégénérescence progressive des cellules nerveuses qui commandent les mouvements (motoneurones centraux et périphériques). Elle entraîne une faiblesse puis une paralysie des muscles des membres supérieurs et inférieurs, des muscles respiratoires, de la déglutition et de l'élocution. La SLA commence souvent à se manifester entre 50 et 70 ans. Elle évolue de façon plus ou moins rapide selon les personnes. Dans 5 à 10% des cas, la SLA a un caractère familial, héréditaire.

- **forme à début dans l'enfance avec lenteur** (lenteur des mouvements et présence mixte de cores et de bâtonnets, avec parfois des agrégats protéiques) liée à *KBTD13* ;

- **forme récessive liée à *TNNT1*** (ex-forme « Amish ») (évolutive, immobilité thoracique avec atteinte respiratoire restrictive, fibrose précoce à la biopsie musculaire) ;

- **autres formes** (inhabituelles) (topographie de l'atteinte musculaire et caractéristique de la biopsie musculaire - cores et bâtonnets, casquettes, agrégats d'actine, bâtonnets intranucléaires, gouttelettes de lipides...- inhabituelles ; cardiomyopathie hypertrophique) liées à *ACTA1*, *NEB*, *RYR1*, *TPM3*, *MYPN*, *CFL2*, *RYR1*, *MYO18B*

[Laitila J, Wallgren-Pettersson C. Neuromuscul Disord. 2021 Oct;31\(10\):955-967](#)

### Des anomalies histologiques particulières

Des cliniciens français rapportent, chez cinq personnes atteintes de myopathie congénitale à bâtonnets non apparentées, la présence de masses protéiques denses sur la biopsie musculaire encore jamais décrites. Les manifestations sans spécificité associaient un déficit moteur global et un syndrome respiratoire restrictif modéré, sans atteinte cardiaque. Elles étaient liées à des anomalies de gène *NEB* chez trois personnes et du gène *TPM2* chez une autre ; la cinquième n'avait pas de diagnostic génétique.

Les masses denses observées en microscopie électronique, différentes des bâtonnets, étaient composées de protéines sarcomériques de la strie Z.

[Bevilacqua JA et al. J Neuropathol Exp Neurol. 2022 Mar 29;81\(4\):304-307.](#)

### Autres avancées dans les myopathies liées à l'actine $\alpha$

#### Des modèles expérimentaux

Pour étudier les mécanismes moléculaires en jeu dans les myopathies congénitales et tester de nouvelles pistes thérapeutiques, les chercheurs développent des modèles cellulaires.

▪ Deux équipes ont réussi à produire des cellules souches pluripotentes induites (iPS) à partir de cellules sanguines de personnes atteintes d'une myopathie à bâtonnets liée à l'actine  $\alpha$ . L'intérêt des cellules souches pluripotentes pour des maladies congénitales est qu'elles ont conservé intactes leurs capacités de différenciation. L'étude de la différenciation de ces cellules pourrait apporter un éclairage sur les mécanismes précoces en cause dans la myopathie liée à l'actine  $\alpha$ .

[Houweling PJ. et al. Stem Cell Res. 2021 Jul;54:102429.](#)

[Clayton JS. et al. Stem Cell Res. 2021 Aug;55:102482.](#)

#### La piste des activateurs de la troponine

▪ Le **tiramsemtiv** est un activateur de la troponine rapide squelettique.

Il augmente la force *in vitro* et *in vivo* des muscles locomoteurs, et dans une moindre mesure celle des muscles respiratoires, d'une souris modèle de myopathie liée à *ACTA1*. Appliqué à des fibres musculaires isolées de personnes atteintes de myopathie à nemaline liée à *ACTA1*, le tirasemtiv restaure une force quasi normale. Cependant, dans un essai de phase III dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA), le tirasemtiv s'est avéré avoir des effets secondaires gênants (sensations d'ébriété...).

▪ Un nouvel activateur de la troponine avec moins d'effets secondaires, le **reldesemtiv** est actuellement en essai clinique chez l'homme dans la SLA. Cependant, ces activateurs agissent sur les fibres de type II (les fibres rapides) et leurs effets pourraient être modestes dans les myopathies à





némaline compte tenu de la prédominance des fibres lentes (de type I) dans ces maladies.

- Le **levosimendan** est un sensibilisateur calcique dont l'action résulte d'une sensibilisation à l'action du calcium de la troponine C, celle des fibres lentes squelettiques et de fibres cardiaques. Il est utilisé chez l'homme comme tonicardiaque.

Des études ont montré son rôle de renforcement des fibres musculaires squelettiques lentes de patients atteints de myopathie à némaline. Cependant son utilisation chez l'homme pose la question d'effets secondaires cardiaques. A ce jour, il n'existe pas d'activateur spécifique de la troponine C des fibres lentes squelettiques sans action sur les cardiomyocytes.

[De Winter JM et al. Hum Mol Genet. 2021 Jun 26;30\(14\):1305-1320.](#)

## Autres avancées dans les myopathies liées à la nébuline

### La structure de la nébuline clarifie son rôle

La cryo-microscopie électronique a permis de visualiser et d'analyser la structure des parties de la nébuline native qui se lient aux filaments fins d'actine dans des sarcomères intacts.

- La structure moléculaire de la nébuline *in situ* explique comment elle stabilise et régule la longueur des filaments fins d'actine. Elle n'interagit directement ni avec la myosine ni avec la tropomyosine. Elle régulerait les interactions entre les filaments fins et la myosine par l'intermédiaire de la troponine T.

[Wang Z. et al. Science. 2022 Feb 18;375\(6582\):eabn1934.](#)

### La piste de l'omécamtiv mécarbil

Dans la myopathie à némaline liée à la nébuline, il existe une forte prédominance des fibres de type I. Les fibres musculaires squelettiques de type I expriment la même forme de myosine que celle qui est présente dans le cœur, la MYH7.

- Une équipe américaine y a étudié l'effet de l'omécamtiv mécarbil, un activateur de la myosine cardiaque MYH7, en essai chez l'homme dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et qui est bien toléré.

L'omécamtiv mécarbil restaure la sensibilité au calcium des fibres de type I isolées de souris déficitaires en nébuline isolées. Il améliore leur force, sans atteindre pourtant le niveau des fibres musculaires normales. Son administration à des souris modèles augmente la force de leur muscle soléaire.

- Des activateurs de la troponine rapide du muscle squelettique, comme le tirasemtiv, activent sélectivement les fibres de type II en augmentant leur sensibilité au calcium. Ils augmentent la force générée par des fibres musculaires de souris et humaines déficitaires en nébuline.

Les auteurs concluent que l'utilisation combinée de l'omécamtiv mécarbil et d'activateurs de la troponine rapide du muscle squelettique pourraient aboutir à une amélioration de la force musculaire de tous les types de fibres dans les myopathies liées à la nébuline.

[Lindqvist J. et al. PLoS One. 2019 Nov 13;14\(11\):e0224467.](#)



## Les anomalies génétiques des tropomyosines les rendent instables

### Le saviez-vous ?

- La **tropomyosine** est une protéine filamentaire logée dans la gouttière du microfilament d'actine.
- Elle s'enroule autour de celui-ci pour le stabiliser. Ce faisant, elle masque les sites d'interaction entre l'actine et la myosine empêchant la contraction de la myofibrille. Elle est liée à la troponine T, une des sous-unités du complexe des troponines.
- La fixation du calcium au complexe troponine provoque son déplacement lequel entraîne celui de la tropomyosine démasquant ainsi les sites d'interaction actine-myosine et permettant la contraction.

Une équipe polonaise a étudié l'effet d'anomalies génétiques du gène *TPM1* responsables d'une cardiomyopathie et du gène *TPM3* d'une myopathie à némaline. La modification de la structure des tropomyosines qui s'en suit les rend instables.

[\*Kuruba B. et al. Molécules 2021 Nov; 26\(22\): 6980\*](#)

### Autres avancées dans les myopathies liées à la troponine T1

L'implication du gène *TNNT1*, qui code la troponine T de type 1, a été décrite en 2000 dans la population Amish chez 71 enfants atteints de myopathie à némaline sévère. Depuis, les observations de 23 autres personnes ont été rapportées dans différentes parties du monde.

- La myopathie à némaline récessive liée à la troponine T de type 1 (*TNNT1*) se manifeste par un retard moteur sévère, des rétractions articulaires et une faiblesse musculaire proximales (épaules, coudes, hanches, genoux), une déformation du thorax qui fait avancer le sternum et une raideur importante de la cage thoracique associés à un tremblement.

### Mieux connaître les myopathies congénitales liées à la troponine T

- Une équipe française décrit l'observation des trois enfants atteints d'une forme récessive de myopathie à némaline liée à *TNNT1*, avec une absence totale de troponine T de type 1 à la biopsie musculaire. La similarité des manifestations cliniques avec celles des autres observations confirme le caractère homogène de cette myopathie due à des anomalies récessives du gène *TNNT1*.

[\*Géraud J. et al. J Med Genet. 2021 Sep;58\(9\):602-608.\*](#)

- Une équipe coréenne décrit une nouvelle anomalie du gène *TNNT1* responsable d'une myopathie à némaline de type intermédiaire chez un jeune homme de 16 ans et son jeune frère.

[\*Lee S. et al. Neuromuscul Disord. 2022 Feb;32\(2\):176-184.\*](#)

- En publiant l'observation de trois jeunes présentant cette myopathie récessive liée à la troponine 1, les auteurs soulignent l'importance d'un diagnostic génétique et d'une recherche d'une hypoventilation nocturne le plus souvent asymptomatique pour la mise en route rapide d'une ventilation mécanique.

[\*Zambon AA. et al. Neuromuscul Disord. 2022 Mar;32\(3\):245-254.\*](#)

- Une équipe allemande rapporte l'observation d'une mère de 33 ans et son fils de deux ans porteurs d'une anomalie dominante du gène *TNNT1*, se manifestant par une atrophie et une faiblesse musculaires, une déformation de la colonne vertébrale (hyperlordose, scoliose). La mère présentait de surcroît une atteinte des muscles du visage et une insuffisance respiratoire.



L'anomalie génétique entraînait une augmentation de la formation du complexe troponine 1-tropomyosine.

[Holling T. et al. Hum Mutat. 2022 May 5. doi: 10.1002/humu.24397.](#)

### Une atteinte respiratoire sévère même dans les rares formes adultes

▪ Une équipe italienne rapporte l'observation d'une personne qui a présenté une insuffisance respiratoire aiguë à l'âge de 49 ans ayant nécessité une trachéotomie dans un premier temps puis la mise en place d'une ventilation non invasive. Cette femme de petite taille avait des rétractions et présentait depuis l'enfance des douleurs musculaires, une intolérance à l'effort et des difficultés respiratoires (dyspnée) peu évolutives. La biopsie musculaire a montré la présence de multiminicores et de bâtonnets. L'analyse génétique a révélé une anomalie sur les deux exemplaires du gène *TNNT1*.

[Petrucci A. et al. Neuromuscul Disord. 2021 Jun;31\(6\):532-538.](#)

### Le complexe des troponines du muscle squelettique

Un article fait le point sur la physiologie des troponines lentes et rapides, ainsi que les anomalies des gènes codant les troponines squelettiques. La meilleure connaissance de ces anomalies ainsi que celles de la structure de ces troponines orienteront le développement de stratégies thérapeutiques.

#### Les troponines : des acteurs clé de la régulation de la contraction musculaire.

- Le filament fin est constitué essentiellement d'actine, de tropomyosine, de nébuline et du complexe troponine.
- Le filament épais, constitué majoritairement de myosine interagit avec le filament fin (l'actine) pour générer de la force. Chaque filament épais est entouré de six filaments fins disposés en hexagone.
- La liaison du calcium à la troponine provoque un changement de conformation au sein du filament fin qui démasque les sites de liaison de l'actine à la myosine permettant la formation de ponts entre les deux et le glissement des filaments d'actine le long des filaments de myosine.

▪ Le complexe troponine est constitué de trois sous-unités : la troponine C, la troponine I, la troponine T, codées par des gènes différents.

La troponine C se lie au calcium, la troponine I est celle qui masque les sites de liaison actine-myosine et la troponine T est la sous-unité qui relie le complexe troponine à la tropomyosine.

▪ Le gène *TNNC2*, qui code troponine C (troponine rapide), le gène *TNNT1*, qui code la troponine T (lente), et le gène *TNNT3* qui code la troponine T3 (troponine rapide), sont impliqués dans des myopathies congénitales.

Les anomalies rapportées dans ces gènes conduisent à une diminution de la sensibilité au calcium ou une atrophie des myofibrilles.

▪ Les pistes thérapeutiques à l'étude sont :

- **les activateurs de troponine**, comme le levosimendan qui cible les fibres squelettiques lentes (sans succès et avec des risques d'effets secondaires cardiaques), le tirasemtiv ou le reldesemtiv avec moins d'effets secondaires, qui ciblent les fibres squelettiques rapides et sont à l'essai dans la sclérose latérale amyotrophique ;

- **la modulation de la myosine**, comme l'omecamtiv mecarbil, qui cible les fibres lentes et qui est à l'essai dans l'insuffisance cardiaque chez l'homme ;

- **le transfert de gène**, en cours de développement dans d'autres maladies neuromusculaires et de commercialisation pour certaines.

[van de Loch M et al. Int J Mol Sci. 2021 Aug 25;22\(17\):9187.](#)



### Découverte d'une myopathie liée à la troponine C

Jusqu'à présent aucune anomalie génétique du gène *TNNC2*, qui code la troponine C (troponine squelettique rapide), n'avait été incriminée dans une maladie musculaire.

- C'est désormais chose faite puisqu'ont été publiées en mai 2021 les observations de quatre personnes issues de deux familles (trois frères et sœurs et un cas isolé) non apparentées présentant une maladie musculaire congénitale liée à des anomalies dominantes du gène *TNNC2*.
- Les manifestations pendant la gestation sont un excès de liquide amniotique (hydramnios) puis, à la naissance, une faiblesse musculaire et une atteinte respiratoire sévères qui se sont améliorées avec le temps.
- Les anomalies génétiques retrouvées chez ces personnes touchaient deux des quatre sites de liaison au calcium de la troponine C.
- L'étude des fibres musculaires isolées des personnes atteintes de cette myopathie a montré une réduction marquée de la force générée par les sarcomères en présence de calcium. Cette anomalie de la contraction des fibres musculaires des personnes malades a été corrigée expérimentalement par le tirasemtiv, un activateur de la troponine musculaire rapide.

[\*van de Locht M et al. J Clin Invest. 2021 May 3;131\(9\)\*](#)

### Anomalies de KBTBD13

Dans la myopathie à némaline liée à KBTBD13, s'ajoute à la faiblesse musculaire une lenteur du relâchement musculaire gênant la contraction musculaire (un muscle non relâché ne peut pas se contracter) et les activités de la vie quotidienne, comme courir ou monter les escaliers.

#### Le relâchement musculaire

- La contraction musculaire est provoquée par la forte augmentation de la concentration du calcium dans le cytoplasme dans lequel baignent les myofibrilles.
- Le relâchement est obtenu par une baisse rapide (en 30 msec) du calcium jusqu'à sa concentration initiale.
- La chute de la quantité de calcium entraîne la dissociation du calcium de troponine C provoquant un retour du complexe des troponines à la configuration de repos, à savoir la troponine I masquant les sites de liaison actine-myosine.

- Des études complexes combinées des fibres musculaires de 19 personnes atteintes de myopathie liée à *KBTBD13* ont révélé que la protéine KBTBD13 est liée à l'actine des filaments fins.

Ses anomalies provoquent des modifications structurelles dans les filaments fins qui augmentent leur rigidité, altérant la dynamique du relâchement musculaire. Ce mécanisme semble central dans la survenue de la myopathie à némaline liée à *KBTBD13*.

[\*de Winter JM. et al. J Clin Invest. 2020 Feb 3;130\(2\):754-767.\*](#)

- Des études myopathologiques poussées des biopsies musculaires de 18 personnes présentant une myopathie congénitale liée à KBTBD13, ont montré la présence d'un tableau complexe avec des internalisation nucléaire, des bâtonnets, y compris des fibres annulaires, des sacs de noyaux et du matériel protéique granulo-filamenteux. Ce matériel pourrait être le résultat d'une interaction altérée entre la protéine KBTBD13 anormale et les filaments fins.



[Bouman K. et al. J Neuropathol Exp Neurol. 2021 Mar 22;80\(4\):366-376.](#)

### Une fréquence de la myopathie liée à KLHL40 sous-estimée en Chine

Jusqu'à présent, 46 observations de myopathie à némaline récessive liée à KLHL40 ont été rapportées et 30 anomalies génétiques différentes de KLHL40 ont été retrouvées.

- Une équipe chinoise rapporte les observations de cinq bébés issus de quatre familles chinoises non apparentées présentant une myopathie à némaline liée à KLHL40. Une recherche dans les bases de données des centres de génétique chinois suggère une sous-estimation de la fréquence des anomalies de KLHL40 en Chine. Les auteurs proposent donc d'inclure une recherche systématique d'anomalies de KLHL40 en cas de myopathie congénitale dans la population chinoise.

[Yuan H. et al. Orphanet J Rare Dis. 2022 Apr 4;17\(1\):149.](#)

### Deux nouveaux cas de myopathie congénitale liée à la myopalladine

Une équipe indienne rapporte les observations de deux jeunes adultes non apparentés (de 23 et 28 ans) du sud de l'Inde, nés tous deux de parents consanguins et qui présentent depuis leur enfance une faiblesse musculaire peu invalidante, évoluant à bas bruit, avec une petite atteinte faciale et sans atteinte cardiaque. Le séquençage de l'exome entier a retrouvé une anomalie du gène MYPN, qui code la myopalladine.

- Jusque-là, seules les observations de neuf personnes (quatre japonaises, deux françaises, une africaine, deux italiennes) ont été rapportées dans la littérature médicale anglophone. Les auteurs soulignent la nécessité de surveiller et de traiter le cas échéant une éventuelle atteinte cardiaque qui a été retrouvée chez au moins trois personnes avec une anomalie du gène MYPN.

[Polavarapu K. et al. J Clin Neurol. 2021 Jul;17\(3\):409-418.](#)

## Avancées dans les myopathies centronucléaires

Les gènes *MTM1*, *DNM2*, *BIN1*, *RYR1* et *TTN* sont les plus fréquemment impliqués dans les myopathies centronucléaires. Il peut s'agir plus rarement de *SPEG1*, *MYF6*, *ZAK* (*MAP3K20*).

*MTM1*, *DNM2*, *BIN1* codent des protéines qui interagissent entre elles et qui sont impliquées dans le remodelage et le trafic membranaires, tandis que le récepteur à la ryanodine RyR1 joue un rôle dans le couplage excitation-contraction et la titine dans l'assemblage du sarcomère.

### Les mécanismes des myopathies centronucléaires

- Un article de synthèse passe en revue ce que l'on sait sur les manifestations cliniques et histologiques des myopathies centronucléaires, en particulier sur les principales formes dues à des anomalies génétiques de *MTM1*, *BIN1*, *DNM2* et *RYR1*, sur les modèles animaux existants ainsi que sur les nouvelles cibles thérapeutiques et leur éventuel passage au stade d'essai clinique.

[Gómez-Oca R. et al. Int J Mol Sci. 2021 Oct 21;22\(21\):11377.](#)



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 et les manifestations d'une maladie génétique.

### Histoire naturelle des myopathies centronucléaires néerlandaise

Les myopathies centronucléaires sont caractérisées par une faiblesse et une atrophie musculaires associées à une atteinte cardio-respiratoire de sévérité variable.

- Dans la perspective de futurs essais cliniques, afin d'enrichir les connaissances sur les manifestations cliniques, la fréquence des sous-types et les corrélations phénotype-génotype des myopathies centronucléaires, une équipe néerlandaise a analysé les données cliniques, histologiques et génétiques de 48 personnes atteintes de myopathie centronucléaire, âgées de 32 ans en moyenne (de 0 à 80 ans).

Les signes les plus fréquents étaient la faiblesse musculaire et l'hypotonie, mais aussi la fatigue et l'intolérance à l'exercice pour les formes plus modérées.

Les anomalies génétiques en cause concernaient le gène *DNM2* (n=18), le gène *MMT* (n=14), le gène *RYR1* (n=9) et le gène *BIN1* (n=7). Seize d'entre elles n'avaient jamais été identifiées. La biopsie musculaire montrait, en plus de la centralisation des noyaux, des caractéristiques myopathiques variées. [Reumers SFI. et al. Clin Genet. 2021 Dec;100\(6\):692-702.](#)

### Et en Chine

Une équipe chinoise rapporte la description de 9 personnes atteintes de myopathies centronucléaires dues à des anomalies des gènes *DNM2* (n=4), *RYR1* (n=3) et *TTN* (n=1).

Sur les 32 cas chinois publiés précédemment, 59,4% étaient dus à des anomalies de *DNM2*, 25% à des anomalies de *MTM1*, 9,4% à des anomalies de *SPEG*, *RYR1* et *MYH7* étaient impliqués chacun dans 3,1% des cas.

[Wang Q. et al. Neurol Sci. 2022 Apr;43\(4\):2803-2811.](#)

### Autres avancées dans la myopathie myotubulaire

#### Le point sur la myopathie myotubulaire.

La myopathie myotubulaire touche 1 garçon nouveau-né sur 50 000 par an. Elle représenterait près de 60% des personnes atteintes de myopathie centronucléaire.

- C'est une myopathie sévère néonatale ou prénatale (qui apparaît avant ou au moment de la naissance) qui associe hypotonie sévère, atrophie musculaire et faiblesse généralisée, insuffisance respiratoire nécessitant la mise en place immédiate d'une ventilation assistée, des difficultés pour avaler nécessitant la mise en place d'une sonde de nutrition entérale.

- Les pistes thérapeutiques les plus avancées sont :

- le transfert de gènes de *MTM1* ([essai ASPIRO](#)) ;
- la diminution de la surexpression de *DNM2* par un oligonucléotide antisens ([UNITE-CNM](#)) ;
- le tamoxifène ([essai TAM4MTM](#)).

Ces essais pour des maladies aussi rares n'ont pu être réalisés que grâce à des études d'histoire naturelle internationales et à la coordination de travaux académiques et privés.

- Pour autant, il reste beaucoup à trouver sur le rôle normal de la myotubularine et les mécanismes de survenue de la myopathie myotubulaire. L'apparition de signes non musculaires, comme l'atteinte hépatique, nécessitent d'améliorer les modèles animaux existants (souris et poisson zèbre, deux chiens avec des anomalies génétiques spontanées :



golden retriever, rottweiler). Ils doivent aussi être pris en compte dans le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

[Lawlor MW, Dowling JJ. \*Neuromuscul Disord.\* 2021 Oct;31\(10\):1004-1012.](#)

### Des troubles de la coagulation à surveiller systématiquement

▪ Une équipe américaine rapporte la survenue d'une hémorragie intracrânienne fatale en lien avec un déficit en vitamine K, survenue chez un nouveau-né de six mois atteint d'une myopathie myotubulaire. Le déficit en vitamine K serait dû à une atteinte hépatique à bas bruit et à la difficulté de l'enfant à prendre du poids, à cause de sa myopathie. Les auteurs insistent sur l'importance de faire systématiquement un bilan hépatique, de la coagulation et nutritionnels, même en l'absence de signe d'appel.

[Neese JM. et al. \*Neuromuscul Disord.\* 2021 Jul;31\(7\):651-655.](#)

### Une atteinte hépatique fréquente et mal connue

L'observation de certains garçons présentant des formes moins graves de myopathie myotubulaire laisse penser que les manifestations de la maladie ne concernent pas seulement les muscles. Une atteinte du foie et de la vésicule biliaire (hépato-biliaire) est présente chez près de 10 à 17% des cas de myopathie myotubulaire décrits jusqu'à présent.

▪ Les effets secondaires hépatiques graves survenus lors de l'essai de thérapie génique ASPIRO ont incité une équipe italienne à s'intéresser à l'atteinte hépato-biliaire chez 12 enfants et adolescents atteints de myopathie myotubulaire, âgés de 7 mois à 19 ans.

Elle a retrouvé l'existence d'une atteinte du foie chez plus de la moitié d'entre eux (7/12), et de calculs biliaires dans cinq cas, dont quatre sans manifestation.

Seuls quatre jeunes n'avaient aucun signe d'atteinte hépato-biliaire, notamment celui âgé de 19 ans.

Les auteurs concluent à l'importance de mieux comprendre les mécanismes qui président à l'apparition de cette atteinte du foie dans la perspective des programmes de thérapie génique en cours ou à venir.

[D'Amico A. et al. \*Orphanet J Rare Dis.\* 2021 Oct 12;16\(1\):425.](#)

▪ Dans un article publié en janvier 2022, un consortium international de cliniciens s'est intéressé aux données cliniques, génétiques et biologiques de cinq patients atteints de myopathie myotubulaire ayant présenté une diminution de la sécrétion de la bile (ou cholestase) intra-hépatique. Celle-ci se manifeste par des démangeaisons, une augmentation dans le sang des transaminases hépatiques et de la bilirubine. L'un d'entre eux en est même décédé, à l'âge de douze mois, des suites d'une cirrhose du foie. Les poussées de cholestase étaient souvent liées à des infections respiratoires. Les auteurs insistent sur la normalité, quasi-constante, du dosage des gamma-GT (une autre enzyme hépatique) et sur la nécessité d'un suivi régulier des fonctions hépatiques chez ces patients.

[Molera C. et al. \*J Neuromuscul Dis.\* 2022;9\(1\):73-82.](#)

### Des femmes transmettrices plus symptomatiques que ce qui était connu

▪ Soixante-seize femmes transmettrices de la myopathie myotubulaire, recrutées par des associations de malades, des centres médicaux et à partir des bases de données du Royaume-Uni, d'Allemagne et des Pays-Bas, ont répondu à un questionnaire en ligne.



- Plus de la moitié d'entre elles (51%) présentaient une faiblesse musculaire : bénigne pour 39% (marche autonome), modérée pour 9% (marche avec aide) et sévère dans 3% des cas (dépendante du fauteuil roulant). Soixante-dix pour cent se plaignaient de fatigue et 49% d'intolérance à l'exercice. Ces femmes transmettrices symptomatiques souffraient aussi de limitations dans leurs activités quotidiennes, de douleurs et d'une diminution de la qualité de vie.

[Reumers SFI. et al. Neurology. 2021 Aug 3;97\(5\):e501-e512.](#)

### Autres avancées dans les anomalies de la dynamine 2

Les myopathies centronucléaires autosomiques dominantes liées à la dynamine 2 touchent près de 550 personnes au total en Europe, aux États-Unis en Australie et au Japon. Elles se manifestent de façon variable allant de formes sévères à début néonatal à des formes plus modérées débutant à l'âge adulte.

#### Le saviez-vous ?

Plus de 35 anomalies différentes du gène *DNM2* sont impliquées. Elles entraîneraient la formation d'une dynamine anormale plus stable et dont l'activité est supérieure à celle de la dynamine normale.

Huit modèles animaux (mouche, poisson, souris) permettent d'étudier les mécanismes en jeu dans la myopathie centronucléaire autosomique dominante liée à la dynamine 2.

#### Un modèle cellulaire de pseudo-tubules T pour étudier les anomalies de *DNM2*

En utilisant un système de reconstitution de pseudo-tubules T dans des cellules en culture, une équipe japonaise a pu déterminer systématiquement et quantitativement l'aspect pathologique des variations de *DNM2* retrouvées chez 17 personnes suspectées d'être atteintes d'une maladie musculaire sur 3933.

- L'existence de tubules T plus courts dans ce modèle cellulaire était hautement corrélée avec les caractéristiques de gain de fonction de la dynamine 2 anormale et les manifestations cliniques et histologiques des personnes malades.

Cette méthode pourrait permettre de mieux comprendre les mécanismes en jeu dans les anomalies de formation des tubules T.

[Fujise K. et al. Hum Mutat. 2022 Feb;43\(2\):169-179.](#)

#### Un neuvième modèle chez le chien

Une équipe française a découvert un chien Border Collie qui présente une intolérance à l'exercice et des signes de myopathie centronucléaire à la biopsie musculaire. L'anomalie génétique en cause s'est avérée être la même que l'anomalie du gène *DNM2* la plus fréquente chez l'homme.

Ce nouveau modèle animal, fidèle à la maladie humaine, permettra de mieux étudier l'évolution de la myopathie centronucléaire autosomique dominante liée à la dynamine 2 et représente un outil complémentaire pour valider des traitements innovants qui auraient fait leur preuve dans des modèles de souris.

[Böhm J. et al. Dis Model Mech. 2022 Apr 1;15\(4\):dmm049219.](#)

#### Surexprimer l'amphipysine 2 régule la suractivité de la dynamine 2

Les chercheurs, qui avaient déjà montré chez la souris que la surexpression de *BIN1* empêchait la progression de la myopathie myotubulaire par déficit





en myotubularine, une forme de myopathie centronucléaire récessive liée à l’X, ont cherché à faire la même chose dans des souris modèles de myopathies centronucléaires modérée et sévère. Cette surexpression a permis d’une part d’améliorer la force des souris et de corriger les anomalies du muscle de la forme modérée et d’autre part de transformer la forme sévère en forme modérée, avec notamment un allongement de la durée de vie. La surexpression de *BIN1* apparaît donc aussi comme une piste thérapeutique possible pour la myopathie congénitale centronucléaire liée à *DNM2*.

[\*Lionello VM. et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Mar 1;119\(9\):e2109576119.\*](#)

[\*Lionello VM. et al. Sci Transl Med. 2019 Mar 20;11\(484\):eaav1866.\*](#)

### Efficacité prolongée d’une thérapie génique chez la souris

- Une équipe du Centre de recherche de l’Institut de Myologie (Paris) avait démontré début 2018, sur des souris et des cellules humaines en culture, la faisabilité et l’efficacité d’un traitement de thérapie génique « neutralisant » l’exemplaire du gène *DNM2* qui présente l’anomalie responsable de l’apparition de la myopathie centronucléaire.

#### Le saviez-vous ?

- Dans une maladie récessive comme la dystrophie musculaire de Duchenne ou certaines myopathies des ceintures, la thérapie génique consiste à apporter un exemplaire normal du gène.
- Dans une maladie dominante, il faut empêcher l’exemplaire du gène anormal d’agir, laissant alors l’autre exemplaire, lui-même normal, libre de fonctionner.

- En février 2022, cette même équipe a montré qu’une injection unique d’un produit de thérapie génique spécifique de l’anomalie (un AAV-shRNA) l’empêchant de s’exprimer, permet aux souris modèles traitées tôt de retrouver une force et une taille des fibres musculaires normales qui persistent à plus d’un an de l’injection.

Cette stratégie s’avère inefficace lorsqu’elle est appliquée à des souris malades plus âgées, même à des doses dix fois supérieures.

[\*Trochet D. et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2022 Feb 13;27:1179-1190.\*](#)

[\*Trochet D. et al. EMBO Mol Med. 2018 Feb;10\(2\):239-253.\*](#)

### Autres avancées dans les myopathies liées à l’amphiphysine 2

#### Le point sur les mécanismes en cause

Les anomalies du gène *BIN1*, provoquent selon leur localisation, une diminution de la capacité de la membrane à former des vésicules (tubulation) ou une altération de la capacité de l’amphiphysine 2 à se lier à la dynamine 2, à la myotubularine ou à N-WASP, une protéine qui joue un rôle dans la formation des filaments d’actine.

- L’étude de modèles animaux a permis de mieux comprendre que l’amphiphysine 2 est indispensable à la maturation du muscle squelettique et qu’elle est nécessaire au fonctionnement musculaire et à sa régénération à l’âge adulte. Certains chiens « Dogues allemands » appelés aussi « Grands Danois » présentent spontanément une myopathie liée à l’amphiphysine 2.

[\*Gómez-Oca R. et al. Advances. Int J Mol Sci. 2021 Oct 21;22\(21\):11377\*](#)

#### Une avancée prometteuse

Une équipe française démontre la faisabilité d’un traitement par oligonucléotide antisens dans la myopathie congénitale centronucléaire liée à l’amphiphysine 2.



Un **oligonucléotide anti-sens** est un fragment d'ARN, généralement synthétisé en laboratoire, qui peut se lier spécifiquement à un ARN messager naturel : la séquence nucléotidique (sa formule chimique) de l'oligonucléotide anti-sens est complémentaire de celle de l'ARN messager qu'il cible. Il peut ainsi modifier l'ARN messager (saut ou incorporation d'exon(s) en intervenant à l'étape de sa maturation (l'épissage).

Une **triade** est la structure cellulaire où se joue le couplage excitation-contraction de la cellule musculaire. Elle est formée par un tubule T et deux citernes du réticulum sarcoplasmique.

- L'équipe de l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) de Strasbourg a mis au point un modèle viable de myopathie centronucléaire de souris ayant un déficit du gène *BIN1* sélectivement dans les muscles et qui reproduit fidèlement la majorité des signes moteurs et des caractéristiques histologiques et structurales de la CNM.

L'injection d'un oligonucléotide antisens ciblant le gène *DNM2* améliore la force musculaire et normalise les anomalies du tissu musculaire des souris traitées.

[Silva-Rojas R. et al. Mol Ther. 2022 Feb 2;30\(2\):868-880.](#)

### Autres avancées dans la myopathie liée à SPEG

La protéine kinase SPEG, exprimée préférentiellement dans le muscle strié, est un membre de la famille des kinases des chaînes légères de la myosine. Les anomalies du gène *SPEG*, qui la code, entraîne soit une myopathie centronucléaire avec ou sans cardiomyopathie dilatée soit une cardiomyopathie isolée.

#### Quatre formes de protéines SPEG

Le gène *SPEG* donne lieu à la fabrication de quatre types de protéine SPEG : une exprimée préférentiellement dans l'aorte, l'autre dans le cerveau, ainsi que deux autres, *SPEGα* et *SPEGβ*, exprimées préférentiellement dans les muscles squelettiques et cardiaque.

### Un article de synthèse fait le point

Depuis la première description en 2014 d'une myopathie liée à SPEG, une vingtaine d'observations de personnes avec une anomalie du gène *SPEG* ont été rapportées.

- Les personnes avec des anomalies touchant à la fois *SPEGα* et *SPEGβ* présentaient toutes une atteinte cardiaque. Cinq sont décédées prématurément et une avait besoin d'une assistance ventilatoire.
- Les anomalies qui touchent *SPEGβ* entraînent des manifestations cliniques moins sévères sans atteinte cardiaque, suggérant que *SPEGα* peut compenser en partie la perte de fonction de *SPEGβ*.
- Dans le muscle squelettique, la protéine SPEG est localisée au niveau des triades dans l'alignement des citernes terminales du réticulum sarcoplasmique. Elle joue un rôle important dans le maintien de la structure et du nombre de triades ainsi que dans le développement et la régénération musculaires.
- La protéine SPEG interagit avec la myotubularine et avec la desmine sans que l'on sache encore pourquoi.

[Luo S. et al. Int J Mol Sci. 2021 May 27;22\(11\):5732.](#)

### De nouvelles observations

- Une équipe turque rapporte le cas d'un garçon de sept ans qui présente une hypotonie modérée, une faiblesse musculaire ne lui ayant pas permis d'acquérir la marche, un retard du développement moteur, une paralysie des muscles oculomoteurs, un déficit intellectuel modéré sans atteinte cardiaque, liés à une nouvelle anomalie du gène *SPEG*.

[Yildirim M. et al. Intractable Rare Dis Res. 2021 Aug;10\(3\):220-222.](#)

- Des chercheurs brésiliens rapportent l'observation d'une famille avec deux fillettes, âgées de 6 et 13 ans, atteintes d'une myopathie à révélation précoce liée à SPEG. La biopsie musculaire montrait une disproportion marquée de la taille des fibres musculaires sans centralisation nucléaire.



Chez la sœur la plus âgée, une cardiomyopathie rapidement évolutive a nécessité une transplantation cardiaque à l'âge de 13 ans.

[Gurgel-Giannetti J. et al. Neuromuscul Disord. 2021 Nov;31\(11\):1199-1206.](#)

## Avancées dans les autres myopathies congénitales

### Autres avancées dans la myopathie liée à MYBPC1

La protéine C de liaison à la myosine squelettique lente (sMyBP-C) est codée par le gène *MYBPC1*.

*MYBPC1* donne lieu à la fabrication de 14 formes (isoformes) de protéine C de liaison à la myosine squelettique lente (MYPC1) qui sont exprimées en différentes quantités et selon diverses combinaisons à la fois dans les fibres musculaires lentes et dans les fibres musculaires rapides.

#### Les protéines C de liaison à la myosine

- Les protéines C de liaison à la myosine contribuent à la stabilisation des filaments épais de myosine et à la régulation des ponts actine-myosine.
- Il en existe trois grands types : cardiaque, squelettique rapide et squelettique lent.

En 2019, une nouvelle forme de myopathie à début précoce due à une anomalie dominante de *MYBPC1* a été décrite. Elle se manifeste par une hypotonie, une faiblesse musculaire, des déformations du squelette et un tremblement lors du maintien d'une posture qui semble d'origine musculaire.

- L'établissement d'un modèle de souris reproduisant fidèlement la pathologie humaine a permis de montrer que c'est la perte de l'alignement de sarcomères contenant des fragments de membranes aberrants qui entraîne une diminution de force et l'initiation d'un tremblement.

[Geist Hauserman J. et al. JCI Insight. 2021 Oct 8;6\(19\):e147612.](#)

- En 2022, l'observation d'un nouveau cas de myopathie congénitale avec tremblement, due à une anomalie génétique de *MYBPC1*, a été rapporté par une équipe japonaise.

[Shiraishi K. et al. Pediatr Int. 2022 Jan;64\(1\):e15061](#)

### Mieux décrire la myopathie liée à la myosine rapide 2A

Le gène *MYH2* code la myosine squelettique rapide 2A. Ses anomalies entraînent faiblesse musculaire, rétractions articulaires et paralysie des muscles oculomoteurs. A la biopsie musculaire, il existe une augmentation des fibres de type 2A et des vacuoles sont parfois présentes chez des adultes avec une maladie en évolution.

- Une équipe rapporte le cas d'un nouveau-né présentant une hypotonie, des troubles de déglutition, des malformations et, à la biopsie musculaire, la présence de vacuoles. Ni ces deux dernières manifestations, ni les anomalies génétiques en cause n'avaient été décrites dans les myopathies liées à *MYH2*.

[Oatmen K. et al. J Neonatal Perinatal Med. 2022;15\(1\):63-68.](#)



- Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans les maladies neuromusculaires sur le site de l'AFM-Téléthon :

**WEB** [www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr)