

SAVOIR &
COMPRENDRE

AVANCÉES
DE LA
RECHERCHE

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 2023, 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



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
▪ Drs Isabelle Marty et Anne-
Sophie Nicot
Grenoble Institut des
Neurosciences, Inserm U1216 –
Eq. 4 C-MyPath

| | |
|--|-----------|
| Que sont les myopathies congénitales ?..... | 5 |
| Classification des myopathies congénitales..... | 5 |
| 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..... | 8 |
| Autres myopathies congénitales..... | 9 |
| À quoi les myopathies congénitales sont-elles dues ?..... | 9 |
| Près de 40 gènes impliqués dans les myopathies congénitales..... | 9 |
| Des corrélations génotype-phénotype complexes..... | 11 |
| Il reste encore des gènes à découvrir..... | 11 |
| Rôle des protéines liées aux myopathies congénitales..... | 12 |
| Couplage excitation-contraction..... | 12 |
| Les composants du sarcomère..... | 13 |
| Le transport moléculaire..... | 15 |
| Stress oxydatif..... | 15 |
| Canal ionique..... | 15 |
| Croissance et développement musculaires..... | 16 |
| Des pistes de traitement..... | 16 |
| Des pistes de thérapies génétiques..... | 18 |
| Dans les myopathies centronucléaires..... | 19 |
| Dans les myopathies à némaline..... | 19 |
| Dans les myopathies liées à RyR1..... | 19 |
| Dans les autres formes de myopathies congénitales..... | 19 |
| Les essais cliniques dans les myopathies congénitales..... | 20 |
| Les essais cliniques en cours en France..... | 20 |
| Les essais cliniques en cours dans le monde..... | 20 |
| Dans les myopathies congénitales..... | 20 |
| Dans les myopathies liées au récepteur de la ryanodine (RyR1)..... | 22 |
| Dans les myopathies centronucléaires..... | 22 |
| Des études cliniques..... | 24 |
| Dans plusieurs maladies neuromusculaires..... | 25 |
| De la consultation à distance..... | 25 |
| Dans plusieurs myopathies congénitales..... | 25 |
| Étude moléculaire et génétique des myopathies congénitales..... | 25 |
| La base CMDIR..... | 26 |
| Force musculaire et volume des muscles..... | 26 |
| Harcèlement chez les jeunes..... | 27 |
| Dans les myopathies avec cores..... | 27 |
| Une histoire naturelle néerlandaise dans les myopathies congénitales liées aux gènes <i>SELENON</i> et <i>LAMA2</i> | 27 |
| Dans les myopathies centronucléaires..... | 28 |
| MTM and CNM Registry..... | 28 |
| Étude NatHis-CNM..... | 28 |
| Prise en charge des myopathies congénitales..... | 29 |
| Une fragilité osseuse fréquente à prendre en compte..... | 29 |
| De l'utilisation d'une plateforme vibrante..... | 29 |
| Comprendre les mécanismes des myopathies congénitales..... | 29 |



| | |
|---|-----------|
| Les mécanismes d'adaptation de la longueur des filaments d'actine..... | 29 |
| Des anomalies moléculaires communes aux myopathies congénitales | 30 |
| Autres avancées dans les myopathies avec cores | 30 |
| Autres avancées dans les myopathies liées à RyR1..... | 30 |
| Corrélation phénotype-génotype | 31 |
| Des anomalies de <i>RyR1</i> sont aussi en cause dans une myopathie à agrégats tubulaires peu sévère..... | 31 |
| Myopathie liée à <i>RyR1</i> sensible à la pyridostigmine..... | 31 |
| Hyperthermie maligne et rhabdomyolyse liés à <i>RyR1</i> et symptômes neuromusculaires | 32 |
| Couplage excitation-contraction et entrée du calcium extracellulaire | 32 |
| En quête de modulateurs de RyR1 | 32 |
| Améliorer la connaissance de la structure de RyR1..... | 33 |
| À la recherche de biomarqueurs | 34 |
| De la protéomique comparée de souris RyR1 et sauvages..... | 34 |
| Autres avancées dans les myopathies liées à la sélénoprotéine N | 34 |
| Du bien-fondé de la surveillance cardiorespiratoire | 34 |
| De la nécessaire régulation du taux de sélénoprotéine N au cours du développement musculaire..... | 35 |
| Autres avancées dans les myopathies liées à la titine..... | 35 |
| Mieux connaître les caractéristiques des titinopathies..... | 35 |
| Les atouts du séquençage de troisième génération | 36 |
| Des modèles biologiques de la maladie | 36 |
| Les myopathies liées au complexe ASC1..... | 36 |
| Autres avancées dans les myopathies à némaline | 37 |
| Des approches thérapeutiques encore expérimentales | 37 |
| Mieux connaître les myopathies à némaline..... | 38 |
| Une revue de la littérature | 38 |
| Une cohorte brésilienne..... | 38 |
| L'atteinte respiratoire dans les myopathies à némaline..... | 38 |
| L'acquisition d'une alimentation orale est possible..... | 39 |
| Autres avancées dans les myopathies liées à l'actine α | 39 |
| Améliorer les connaissances sur les myopathies liées à ACTA1 | 39 |
| Des anomalies de repliement de l'actine fréquentes..... | 39 |
| Des modèles expérimentaux..... | 40 |
| Autres avancées dans les myopathies liées à la nébuline..... | 40 |
| Mieux décrire la myopathie à némaline liée à la nébuline..... | 40 |
| MuRF1 augmente le volume mais pas la force musculaire | 41 |
| Une instabilité de la myosine au repos qui augmente la consommation énergétique de la cellule | 41 |
| Du rôle de NRAP dans la myopathie liée à la nébuline | 41 |
| Autres avancées dans les myopathies liées à la tropomyosine 3 TPM3 | 42 |
| De nouvelles manifestations liées au déficit en tropomyosine 3 | 42 |
| Dévoilement du mécanisme moléculaire en jeu | 42 |
| Autres avancées dans les myopathies liées à la troponine T1 | 42 |
| Saut d'exon et myopathie à némaline liée au gène TNNT1 | 43 |
| Autres avancées dans la myopathie liée à <i>KBTBD13</i> | 43 |
| Surveiller la fonction cardiaque | 43 |
| Mieux connaître les myopathies liées à la léiomodine 3..... | 44 |
| Autres avancées dans les myopathies liées à l'alpha actinine 2..... | 44 |
| Peu de corrélation phénotype-génotype évidente..... | 44 |
| Avancées dans les myopathies centronucléaires | 44 |



| | |
|---|-----------|
| Le défaut du remodelage membranaire dans les myopathies liées à <i>DNM2</i> et à <i>BIN1</i> à la loupe | 44 |
| Preuve de concept du tamoxifène chez la souris <i>DNM2</i> ou <i>BIN1</i> | 45 |
| La dynamine 2 ubiquitaire impliquée dans les formes graves | 45 |
| La mitofusine 2 et HIF-1 α régulent la vitesse de maturation des fibres musculaires | 46 |
| Autres avancées dans la myopathie myotubulaire | 46 |
| Femmes transmettrices : une atteinte fréquente souvent méconnue | 46 |
| Connaître l'évolution de la maladie chez la souris pour accélérer le développement de candidat-médicament | 47 |
| La piste des inhibiteurs de la PI3K-C2 β | 47 |
| Une libération du calcium désynchronisée | 48 |
| L'acide valproïque améliore les souris modèles | 48 |
| Rôle de la myotubularine dans l'adaptation au jeûne | 48 |
| Autres avancées dans les anomalies de la dynamine 2 | 49 |
| Une histoire naturelle | 49 |
| Un siARN polyvalent pour éteindre le gène <i>DNM2</i> anormal quelle que soit l'anomalie | 49 |
| Autres avancées dans la myopathie liée à <i>SPEG</i> | 50 |
| Abaisser le taux de dynamine 2 | 50 |
| Avancées dans myopathie centronucléaire liée à <i>MAP3K20 (ZAK)</i> | 50 |
| Une quatrième famille | 51 |
| Avancées dans les autres myopathies congénitales | 51 |
| Autres avancées dans les myopathies avec disproportion congénitale de types de fibres | 51 |
| Autres avancées dans la myopathie liée à <i>MYH7</i> | 51 |
| Avancées dans la myopathie liée à la myosine rapide 2A | 51 |
| De nouvelles observations de forme dominantes | 51 |
| Un début de compréhension moléculaire | 52 |
| Autres avancées dans la myopathie liée <i>MYOD1</i> | 52 |
| Une nouvelle myopathie congénitale avec insuffisance respiratoire précoce liée à <i>DNAJB4</i> | 52 |



69 publications scientifiques

entre mai 2022 et mai 2023

(Source : [PubMed](#))

14 études cliniques dont 6 essais

en cours ou en préparation dans le monde au 30 mai 2023

(Source : [ClinicalTrials.gov](#))



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"). Sa 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 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 à différents stades de développement

- Certaines sont en essai clinique :
 - thérapie génique avec AAV-MTM1 ou le tamoxifène dans la myopathie myotubulaire ;
 - 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, reldesemtiv, levosimendan, omecamtiv mecarbil) dans les myopathies liées à l'actine α ou à la nébuline ;
 - l'enzymothérapie de substitution (3E10Fv-MTM1 de Valérion) dans la myopathie myotubulaire ;
 - la diminution de la quantité de dynamine 2 anormale avec un AAV-shARN ;
 - la surexpression de l'actine cardiaque pour compenser le déficit en actine musculaire squelettique ;
 - la prévention de la formation d'agrégats de protéines anormales par l'utilisation de molécule chaperonne comme le 4-phénylbutyrate.
- Certaines molécules comme le salbutamol chez des personnes atteintes de myopathies liées à RyR1, les inhibiteurs de la cholinestérase 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 utilisées avec succès.

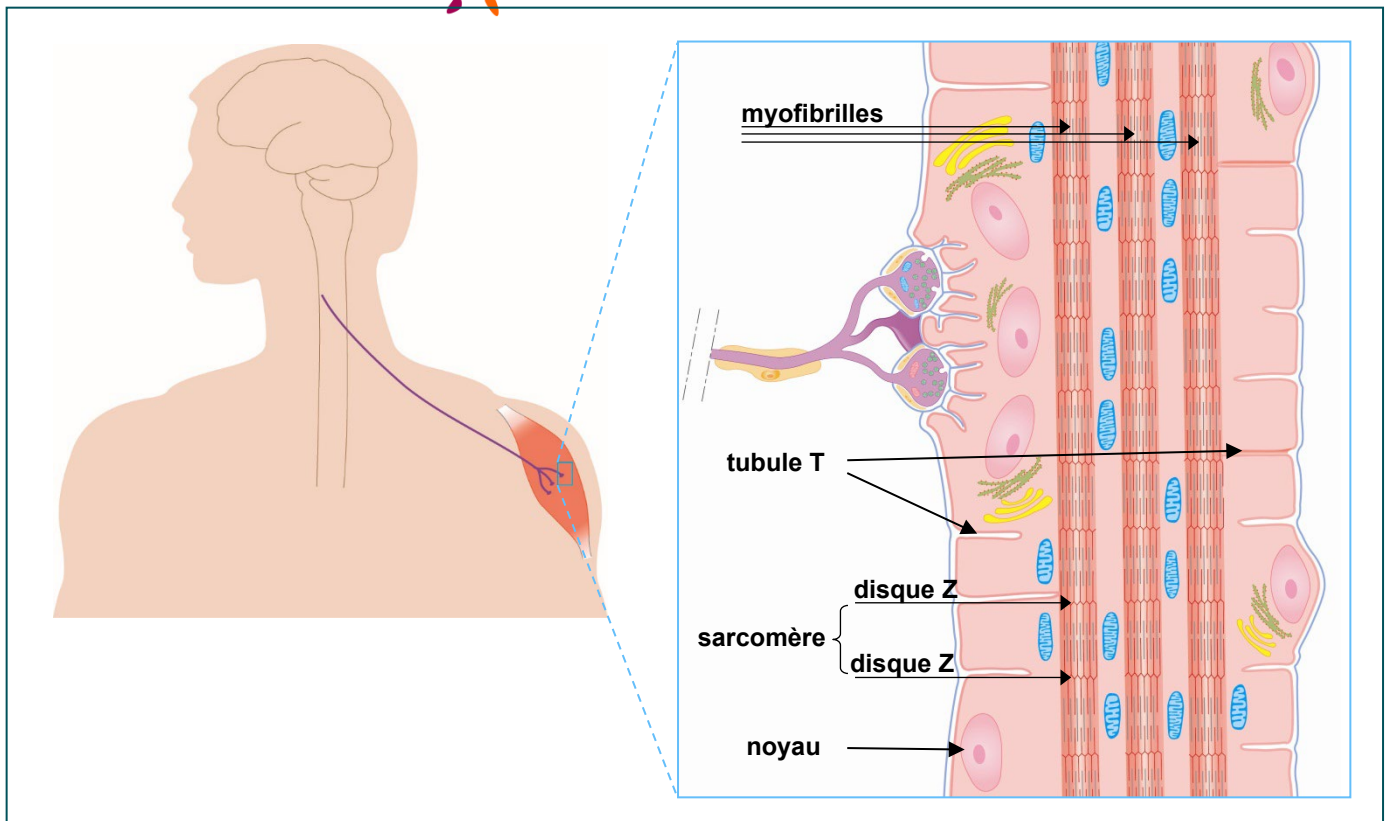
[Beaufils M et al. Curr Pharm Des. 2022](#)

[Gineste C et al. Curr Opin Pharmacol. Février 2023](#)

Classification des myopathies congénitales

Les myopathies congénitales sont classées en six 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. À 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, le récepteur de la ryanodine (RyR1), la triadine ou le récepteur de la dihydropyridine (DHPR).

La taille et la localisation des cores, observés au microscope électronique, permettent de distinguer différentes formes de ces myopathies congénitales :

- les **myopathies avec cores centraux** qui présentent, tout le long de la fibre musculaire, des cores en position centrale, ou parfois excentrés situés en périphérie sous la membrane ; 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 ; elles 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*.

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 protéiques 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.
- Quinze 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 à la base 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.

- 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 épais le long des myofilaments fins. Il en résulte la contraction des myofibrilles et en conséquence celle de la cellule musculaire.

- L'anomalie génétique en cause la plus fréquente est une anomalie récessive du gène *NEB*, la deuxième est une anomalie dominante du gène *ACTA1*. Elles sont retrouvées chez plus de 80% des personnes atteintes de myopathie à némaline.
- Au Japon, c'est le gène *ADSSL1* qui est le plus fréquemment en cause dans les myopathies à némaline.
- 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 ; elles sont parfois impliquées dans des formes très sévères de myopathie à némaline néonatale, avec ou sans atteinte cardiaque.
- Les anomalies du gène *ADSSL1* sont récessives et entraînent un déficit distal qui débute pendant l'enfance ou à l'âge adulte, avec notamment une diminution de la force de préhension après la puberté, et dans 25% des cas des anomalies cardiaques ; les fibres avec des bâtonnets sont moins nombreuses que dans les autres myopathies à némaline.
- Quant au gène *KTBD13*, 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 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, qui sont retrouvées 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 et histopathologiques.

- 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) que les fibres de type 2.

L'histopathologie utilise l'observation au microscope des tissus de l'organisme pour caractériser et identifier des anomalies en lien avec une maladie.



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 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. 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" myopathies congénitales supposées, notamment à cause de la présence de structures anormales à l'intérieur des fibres musculaires, comme les myopathies avec inclusions protéiques à types d'empreintes digitales (*fingerprint*) ou de spirales cylindriques (*cylindrical spirals*).

Ogasawara M et al. J Hum Genet. Mars 2023.

À quoi les myopathies congénitales sont-elles 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.

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.

Près de 40 gènes impliqués dans les myopathies congénitales

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

| Forme de myopathie congénitale | Mode de transmission ¹ | Gène | Protéine |
|---|-----------------------------------|---|--|
| Myopathies avec cores | | | |
| Myopathie avec cores centraux | AD, AR | <i>RYR1</i> | récepteur de la ryanodine 1 |
| Myopathie avec multiminicores ou multicores | AR | <i>SEPN1</i> | sélenoprotéine N |
| | | <i>RYR1</i> | récepteur de la ryanodine 1 |
| | | <i>MEGF10</i> | protéine membranaire jouant un rôle dans la prolifération et la différenciation cellulaires |
| | | <i>FXR1</i> | protéine de liaison à l'ARN, homologue autosomique de la protéine associée à l'X fragile de type 1 |
| | | <i>UNC45B</i> | protéine chaperonne spécifique de la myosine |
| | AD | <i>MYH7</i> | chaîne lourde de la myosine 7 |
| | | <i>ACTA1</i> | α-actine squelettique |
| | | <i>CCDC78</i> | protéine contenant une double hélice 78 |
| | | <i>MYH2</i> | chaîne lourde de la myosine de fibre IIa |
| | | <i>ACTN2</i> | actinine α2 |
| AD,AR | <i>ACTA1</i> | α-actine squelettique | |
| | <i>CCDC78</i> | protéine contenant une double hélice 78 | |
| 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 |
| Myopathies avec cores et bâtonnets | | | |
| Myopathies avec cores et bâtonnets | AD | <i>RYR1</i> | récepteur de la ryanodine 1 |
| | | <i>KBTD13</i> | protéine de la famille BTB/Kelch |
| | AR | <i>ACTA1</i> | α-actine squelettique |
| | | <i>NEB</i> | nébuline |
| | | <i>TNNT1</i> | troponine T lente |
| | | <i>CFL2</i> | cofiline 2 |

¹ autosomique dominant (AD) ; autosomique récessif (AR) ; récessif lié à l'X (RLX)



| Myopathies à némaline | | | |
|--|----------------------------------|----------------|--|
| Myopathie avec bâtonnets | AD, AR | <i>TPM3</i> | α-tropomyosine lente |
| | | <i>ACTA1</i> | α-actine squelettique |
| | AD | <i>TPM2</i> | β-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>KLHL40</i> | membre 40 de la famille de type-Kelch |
| | | <i>KLHL41</i> | membre 41 de la famille de type-Kelch |
| | | <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 |
| | | <i>MYPN</i> | myopalladine |
| Myopathies avec noyaux centraux | | | |
| 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> |
| | AD | <i>CCDC78</i> | CCDC78 |
| | AR | <i>RYR1</i> | récepteur de la ryanodine 1 |
| <i>TTN</i> | | titine | |
| Myopathies congénitales avec disproportion congénitale des types de fibres | | | |
| 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 1 |
| | | <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 sensible au voltage de type IV |
| | | <i>ZAK</i> | ZAK |
| Myopathie avec anomalie de la myosine | | | |
| 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 |
| | | <i>MYH2</i> | chaîne lourde de la myosine de fibre IIa |
| | AD | <i>MYH3</i> | chaîne lourde de la myosine embryonnaire |
| | | <i>MYH8</i> | chaîne lourde de la myosine périnatale |
| Formes rares de myopathies congénitales | | | |
| 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>ORA11</i> | canal calcium membranaire |
| | AD | <i>CASQ1</i> | calcéséquestrine 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 sensible au voltage 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> , favorise 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 I |
| 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> | chaperonne B de la myosine |

¹ autosomique dominant (AD) ; autosomique récessif (AR) ; récessif lié à l'X (RLX)



| Formes rares de myopathies congénitales (suite) | | | |
|--|----|---------|---|
| Amyotrophie congénitale | AR | CACNA1H | sous-unité alpha1H d'un canal calcium sensible au voltage de type T |
| Myopathie congénitale liée à la troponine C rapide | AD | TNNC2 | troponine C rapide |

¹ 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.

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.

Le saviez-vous ?

Les anomalies de *RYR1* sont les plus fréquentes

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

- 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.

[Goebel HH et al. Indian J Pathol Microbiol. Mai 2022.](#)

[Ogasawara M et al. J Hum Genet. Mars 2023.](#)

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 connus 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 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.

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

À 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, les interactions des filaments fins et épais induites par le calcium, bases moléculaires de la contraction musculaire, la formation du tissu musculaire (myogénèse), le trafic membranaire, le stress oxydatif, le contrôle qualité des protéines.

Les mécanismes de certaines formes de myopathies congénitales ne sont pas encore élucidés, comme ceux liés à l'actinine $\alpha 2$, à la myopalladine ou à la sous-unité α du canal sodium sensible au voltage de type 4.

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, provoquant le raccourcissement des sarcomères et donc la **contraction** de la fibre musculaire.

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



▪ 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.

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



Le changement 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** favorise le couplage mécanique indispensable entre la sous-unité CACNA1S du récepteur de la dihydropyridine (DHPR) intégré à la membrane de la cellule musculaire et celui de la ryanodine (RyR1), intégré à la membrane du réticulum endoplasmique.

▪ 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 **calésquestrine 1** est une protéine qui stocke le calcium dans le réticulum sarcoplasmique ; elle interagit avec le récepteur de la ryanodine (RyR1) et la triadine, qui l'ancre à proximité de RyR1. C'est grâce à la pompe à calcium SERCA1 que le calcium est recapté à l'intérieur du réticulum endoplasmique.

Les composants du sarcomère

▪ La **nébuline**, l'**α-actine**, l'**α-tropomyosine**, la **β-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.

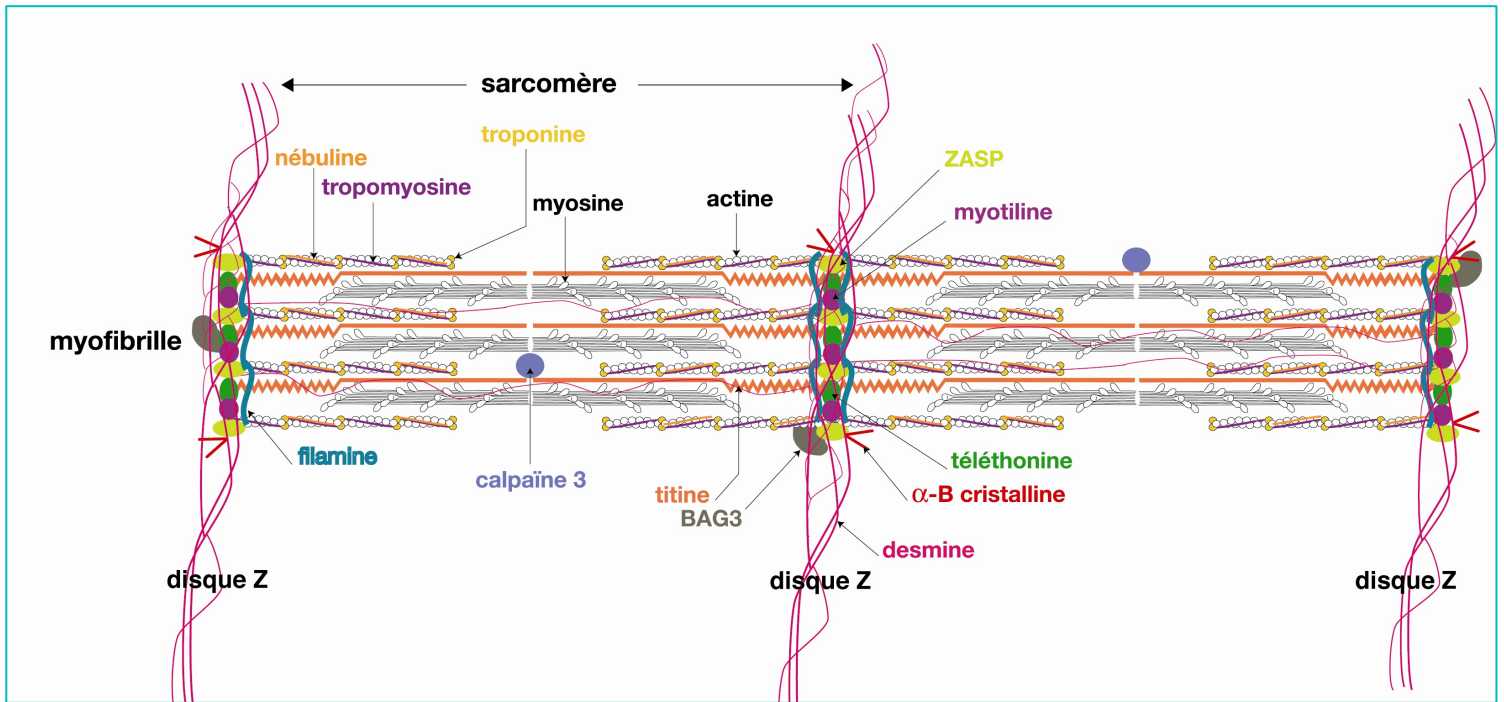
Un **canal ionique** est une protéine intégrée à la membrane d'une cellule ou d'un compartiment cellulaire et qui permet, en réponse à un signal, à certaines molécules, des ions (sodium, potassium, calcium, chlore) d'entrer ou de sortir de la cellule ou du compartiment cellulaire. Ces canaux ont un rôle 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.



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

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.

- **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'**α-actinine 2** est localisée au niveau des disques Z du muscle cardiaque et du muscle squelettique dans lesquels 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 des formes de myopathies distales avec multiminicores, une forme de myopathie congénitale, la myopathie avec cores excentrés, et des myopathies avec atteinte rétractile à prédominance axiale. 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.
- La protéine C de liaison à la myosine squelettique lente, **MYPC1**, contribue à la stabilisation des filaments épais de myosine et à la régulation des ponts actine-myosine dans le muscle strié. En 2019, une nouvelle forme de myopathie à début précoce due à une anomalie dominante de **MYBPC1** a été décrite. Elle se manifeste aussi par un tremblement myogénique de la tête et des mains dont les mécanismes moléculaires sont en voie d'élucidation.



Le transport moléculaire

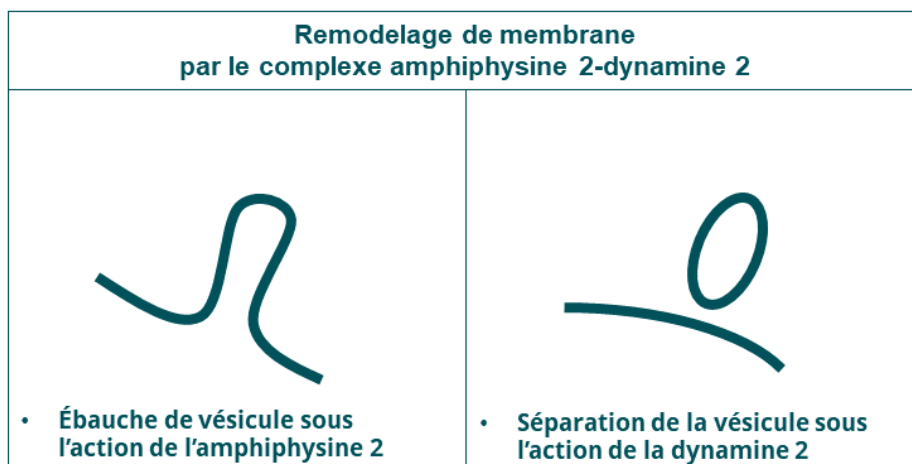
La **myotubularine**, la **dynamine 2** et l'**amphiphysine 2** jouent un rôle dans un type de transport moléculaire, interne à la cellule, appelé trafic membranaire ou transport intracellulaire.

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

Une **enzyme** est une protéine qui permet, facilite ou accélère spécifiquement telle ou telle réaction chimique dans notre organisme (digestion cellulaire, synthèse de protéines, réplication



Stress oxydatif

La **sélénoprotéine N**, codée par le gène *SELENON*, appartient à la famille des sélénoprotéines, qui ont pour 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 à la frontière avec la mitochondrie, 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 au bon fonctionnement du récepteur à la ryanodine 1.

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.

Canal ionique

- Le **canal sodique (Na⁺) 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.



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.

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

Croissance et développement musculaires

- 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.
- MEGF10** est un récepteur transmembranaire impliqué dans la différenciation et la prolifération des cellules souches musculaires, les cellules satellites. L'exercice ou un traumatisme active les cellules satellites : la surexpression de MEGF10 les transforme en cellules myogéniques c'est-à-dire en futures fibres musculaires.
- À la différence de celles présentes dans les autres tissus, les **protéines FXR1** présentes dans le muscle cardiaque et le muscle squelettique intègrent en plus un morceau de protéine codé par l'exon 15 du gène *FXR1* ; ce sont les anomalies génétiques récessives de cet exon 15 qui sont responsables d'une myopathie avec multiminicores chez l'homme.
- Les **protéines TRIP4** et **ASSC1** sont des sous-unités du complexe ASC1 qui régule la différenciation et la croissance des fibres musculaires.
- La protéine **MYOD1** est un facteur de transcription exprimé uniquement dans le muscle squelettique, qui est essentiel pour sa différenciation et sa réparation.

Des pistes de traitement

- Les différentes pistes thérapeutiques dans les myopathies congénitales consistent à :
- corriger ou améliorer le défaut génétique, essentiellement par thérapie génique,
 - normaliser les mécanismes altérés par la maladie ou traiter le déséquilibre musculaire général par des molécules pharmacologiques

| Pistes thérapeutiques explorées dans les myopathies congénitales | | | | |
|--|------------------------|---|---|-------------------------------------|
| Gène | Stratégie ¹ | Mécanisme | Composé | Stade |
| Myopathies avec cores | | | | |
| RYR1 | TG | modification de l'expression de RyR1 par saut d'exon | Oligonucléotide U7-AON | Modèle cellulaire (2013) |
| | | extinction de RYR1 | siARN | Préclinique (2012) |
| | P | diminuer le relâchement du calcium | antagonistes de RyR1 : dantrolène, stabilisateurs de FKBP12 | Essai ARM 210 RYR1-RM (NCT04141670) |
| | | diminution du stress oxydatif | N-acétylcystéine | Essai NCT02362425 (2020) |
| | | amélioration de la jonction neuromusculaire par inhibition de l'acétylcholinestérase | pyridostigmine | Étude de cas (2014) |
| | | action épigénétique : inhibition des histones désacétylase (HDAC) et de la DNA méthyltransférase (DNMT) | TMP269, 5-Aza | Préclinique (2022) |
| | | diminuer les agrégats de protéines anormales en agissant sur le stress du réticulum endoplasmique | molécule chaperonne : 4-phényl-butyrate (4-PBA) | Préclinique (2017) |
| | | amélioration de la jonction neuromusculaire par un agoniste des récepteurs adrénergiques | salbutamol | Clinique (2004) |
| inhibition de la p38MAPkinase | SB203580, SB202190 | Modèle cellulaire (2020) | | |
| SEPN1 | P | réduction du stress oxydatif | N-acétylcystéine | Essai SelNac (NCT02505087) |



| Pistes thérapeutiques explorées dans les myopathies congénitales (suite) | | | | |
|---|------------------------|---|--|--------------------------------------|
| Gène | Stratégie ¹ | Mécanisme | Composé | Stade |
| Myopathies à némaline | | | | |
| ACTA1 | TG | expression de l'actine cardiaque (ACTC) | croisement génétique | Préclinique (2013) |
| | | surexpression de la chaîne légère de myosine embryonnaire MYL4 | AAV6-MyI4 | Préclinique (2016) |
| | P | améliorer l'interaction entre les myofilaments par activation de la troponine | tirasemtiv (sensible au calcium) | Préclinique (2021) |
| | | supplémentation en acide aminé | L-tyrosine | Préclinique (2008, 2011, 2018) |
| | | inhibition de la myostatine | ActRIIB-mFc, mRK35 | Préclinique (2019) |
| NEB | P | amélioration de l'interaction entre les myofilaments par activation de la troponine | activateurs de la troponine sensible au calcium : tirasemtiv, levosimendan, CK-2066260 | Préclinique (2013, 2015, 2019) |
| | | amélioration de l'interaction entre les myofilaments par activation de la MYH7 | omecamtiv mecarbil | Préclinique (2019) |
| | | inhibition de la myostatine | ActRIIB-mFc | Préclinique (2019) |
| | | supplémentation en acide aminé | L-tyrosine, L-carnitine, taurine, créatine | Préclinique (2018) |
| TPM2/3 | P | amélioration de l'interaction entre les myofilaments par activation de la troponine | activateurs de la troponine sensibles au calcium : EMD 57033, CK-1909178 | Préclinique (2008, 2012) |
| TPM3 | P | supplémentation en acide aminé | L-carnitine | Préclinique (2021) |
| | | | L-tyrosine | Clinique (2008) |
| KLHL40 | P | amélioration de la jonction neuro-musculaire par inhibition de l'acétylcholinestérase | pyridostigmine | Rapport de cas (2016) |
| Myopathies centronucléaires | | | | |
| MTM1 | TG | augmentation de l'expression de la myotubularine par remplacement du gène | AAV8-MTM1 | Essai ASPIRO (NCT03199469) |
| | | augmentation de l'expression de la myotubularine par enzyme de remplacement | 3E10Fv-MTM1 | Préclinique (2013) |
| | | surexpression d'une myotubularine homologue | AAV9-MTMR2 | Préclinique (2017, 2018) |
| | | diminution de l'expression de la dynamine 2 | ARNi DNM2 (AAV2/9-shARN, OAS) | Essai DYN101 Unite-CNM (NCT04033159) |
| | | diminution du taux de phosphatidylinositol-3-phosphate (PI3P) | croisement génétique | Préclinique (2016) |
| | | surexpression de l'amphiphysine 2 | AAV9-BIN1 | Préclinique (2019) |
| | | inhibition de la myostatine | AAV-PropD76A | Préclinique (2017) |
| | P | inhibition des phosphatidylinositol-3-kinases (PI3K) pour diminuer le taux de PI3P | wortmannin | Préclinique (2016) |
| | | amélioration de la jonction neuromusculaire par inhibition de l'acétylcholinestérase | pyridostigmine | Clinique et préclinique (2011, 2012) |
| | | inhibition de la myostatine | ActRIIB-mFc | Préclinique (2011, 2014) |
| | | action épigénétique : inhibition des histones désacétylase (HDAC) | acide valproïque | Préclinique (2022) |
| | | inconnu | tamoxifène | Essai TAM4MTM (NCT04915846) |
| | | activation de l'autophagie | inhibiteurs de mTOR : RAD001, AZD8055 | Préclinique (2013) |
| | | | | CRISPR/Cas9 |
| DNM2 | TG | diminuer le taux de dynamine 2 | ARNi DNM2 (AAV2/9-shARN, OAS, AAV1-shARN spécifique) | Essai DYN101 Unite-CNM (NCT04033159) |
| | | surexpression de l'amphiphysine 2 | AAV9-BIN1 | Préclinique (2022) |
| | P | amélioration de la jonction neuromusculaire par inhibition de l'acétylcholinestérase | pyridostigmine | Clinique et préclinique (2013) |
| BIN1 | TG | diminuer le taux de dynamine 2 | ARNi DNM2 (OAS) | Préclinique (2022) |

¹ TG : thérapie génique ; P : pharmacologie



| Pistes thérapeutiques explorées dans les myopathies congénitales (suite) | | | | |
|--|------------------------|--|----------------------------------|---|
| Gène | Stratégie ¹ | Mécanisme | Composé | Stade |
| Autres myopathies congénitales | | | | |
| Plusieurs | P | amélioration de la jonction neuromusculaire par un agoniste des récepteurs adrénergiques | salbutamol | Essai COMPIS (NCT05099107) |
| Plusieurs | Exercice | inconnu | entraînement aérobique | Préclinique (2004) et clinique (2016, 2020) |
| TNNC2 | P | améliorer l'interaction entre les myofilaments par activation de la troponine | tirasemtiv (sensible au calcium) | Préclinique (2021) |
| STIM1 | TG | extinction de <i>ORAI1</i> | ARNi- <i>Orai1</i> (AAV9-shARN) | Préclinique (2022) |

D'après [Gineste C, Laporte J. Curr Opin Pharmacol. 2023 Feb;6:102328.](#)

¹ TG : thérapie génique ; P : pharmacologie

Des pistes de thérapies génétiques

La confirmation du diagnostic génétique des myopathies congénitales est indispensable, non seulement pour la prise en charge mais c'est aussi un prérequis à tout traitement de thérapie génétique.

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 ;

La thérapie génique par transfert de gène
 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 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.

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

- 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, à l'exemple du saut d'exon pour contourner l'anomalie génétique ou de la neutralisation d'une anomalie dominante.

Ces techniques progressent vers l'amélioration de la spécificité musculaire des oligonucléotides anti-sens, de la sécurité des AAV, des 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.

[Findlay AR, Weihl CC. Continuum \(Minneap Minn\). 2022 Dec 1;28\(6\):1800-1816.](#)



Dans les myopathies centronucléaires

- Deux essais cliniques sont en cours dans la myopathie myotubulaire liée à l'X : un essai de thérapie génique (essai ASPIRO) et un essai du tamoxifène.
- Dans les myopathies centronucléaires, un ARN interférent (ARNi) visant la dynamine mutée (R465W) s'est avéré efficace chez la souris.

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' α -actine squelettique, ce qui implique le développement d'une stratégie propre à chaque anomalie.
- La surexpression de l'alpha actine cardiaque par édition génomique CRISPR/cas9 est en cours d'étude dans les myopathies à némaline liée à *ACTA1*.
- Dans les formes récessives de myopathies à némaline, la taille des gènes *LMMOD3*, *CFL2*, *KLHL40* et *KLHL41* leur permettrait d'être insérés dans un AAV.

Fisher G et al. Expert Opin Ther Targets. Octobre 2022.

Dans les myopathies liées à RyR1

- La taille du gène *RYR1* ne permet pas son intégration à un vecteur viral, empêchant le remplacement direct du gène.
- Il n'existe pas de protéine RyR1 tronquée fonctionnelle qui permettrait de faire un transfert de gène d'une « mini-RyR1 ».
- La technique récente du « *prime editing* » permet de remplacer une base, c'est-à-dire de corriger une lettre du message génétique ; ses développements et son application aux myopathies liées à RyR1 permettraient de corriger 97% des anomalies génétiques de *RYR1* en cause.
- L'utilisation de petits ARN interférents (siARN) permettant de neutraliser l'anomalie dominante de *Ryr1* a été réalisée avec une amélioration de la performance musculaire dans deux souris modèles ;
- Le saut d'exon n'est applicable que sur un exon supplémentaire créé par l'anomalie génétique, car aucun des 106 exons du gène *RYR1* ne peut être supprimé.
- Les oligonucléotides anti-sens peuvent aussi être utilisés pour maintenir un exon anormalement éliminé du fait de l'anomalie génétique ; cela pourrait concerner 6% des anomalies de *RYR1*.
- Enfin le trans-épissage permettant de remplacer le segment d'ARN anormal par un segment d'ARN normal aurait l'avantage de s'adresser à toutes les anomalies présentes dans une même région de l'ARN ; il s'est cependant avéré peu efficace dans une souris modèle de myopathie de Duchenne.

Marty I et al. Curr Opin Pharmacol. 2023 Feb;68:102330.

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.



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 | |
| Essai ASPIRO Myopathie myotubulaire | Thérapie génique Transfert du gène <i>MTM1</i> | AT132 Recrutement terminé | | | |
| Essai Exo-NMD1 Myopathies congénitales | Exosquelette | Myosuit™ Recrutement en cours | | | Dispositif médical |
| Essai Exo-KGO1 Myopathies congénitales | Exosquelette | Keeogo™ Recrutement en cours | | | Dispositif médical |

Les essais cliniques en cours dans le monde

Dans les myopathies congénitales

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.

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 augmentent la force musculaire de personnes atteintes de myopathies congénitales. La force musculaire est évaluée en particulier par l'échelle de mesure de la fonction motrice MFM32.



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

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/)

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– Juillet 2023

NCT05200702

Essai Exo-KGO1



En France



52 participants
(18 à 70 ans)



Recrutement en cours



Suivi d'un mois



Janvier 2022– Juillet 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 ?

Stabiliser la position fermée de RyR1

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.

- *ARMGO Pharma* mène aux États-Unis un essai en ouvert de deux doses de S48168 ou ARM210, un autre Rycal, pendant 4 semaines, chez 10 personnes dont les fibres musculaires présentent une fuite du canal RyR1 qui répond à l'administration *ex vivo* du S48168.

Phase I
Tolérance

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



Aux États-Unis



10 participants (18 ans et plus)



Données en cours d'analyse



6 semaines de suivi



Août 2020 – Juin 2023

NCT04141670

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'AT132 en une perfusion intraveineuse unique chez 24 garçons atteints de myopathie myotubulaire liée à l'X, âgés de moins de 5 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 en août 2020 du fait du décès de 3 participants ayant reçu la plus forte dose d'AT132. Cependant, l'analyse de ces graves complications en concertation avec la *FDA* avait conduit fin décembre 2020 à 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. Il a été suspendu le 24 septembre 2021 par les autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration : FDA*) suite au décès d'un quatrième participant.

Communiqué de presse Astellas du 14 septembre 2021



Essai ASPIRO : transfert du gène *MTM1*



-  **26 participants (moins de 5 ans)**
-  **Recrutement suspendu**
-  **10 ans de suivi**
-  **Août 2017 – Octobre 2030**

NCT03199469

Phase I
Tolérance


Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité

- 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 (3×10^{14} vg/kg) et continuent d'être surveillés attentivement et régulièrement pendant 10 ans.

WEB www.afm-telathon.fr/

Arrêt de l'essai Unite-CNM


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

L'essai **Unite-CNM** avait 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.

- Si la première dose a été bien tolérée, la deuxième, soit la plus basse dose pour laquelle on attendait une éventuelle efficacité, a entraîné des anomalies des enzymes hépatiques et une baisse des plaquettes. C'est pourquoi en collaboration avec un comité indépendant, Dynacure a décidé d'arrêter l'essai du DYN101 en juillet 2022. Les participants sont toujours suivis et ont vu la normalisation de leurs enzymes hépatiques et de leurs plaquettes.

<https://myotubulartrust.org/dyn101-unite-cnm-anti-sense-programme-ends/>

Le tamoxifène dans la myopathie myotubulaire

 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. Novembre 2018.](#)

[Gayi E et al. Nat Commun. Novembre 2018.](#)

- L'essai TAM4MTM évalue la tolérance et l'efficacité du tamoxifène (Apo-Tamox[®]) 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.

La force musculaire est évaluée notamment grâce à l'échelle motrice MFM32 et un test de marche chronométrée sur 10 mètres.

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).

WEB mfm-nmd.org/



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

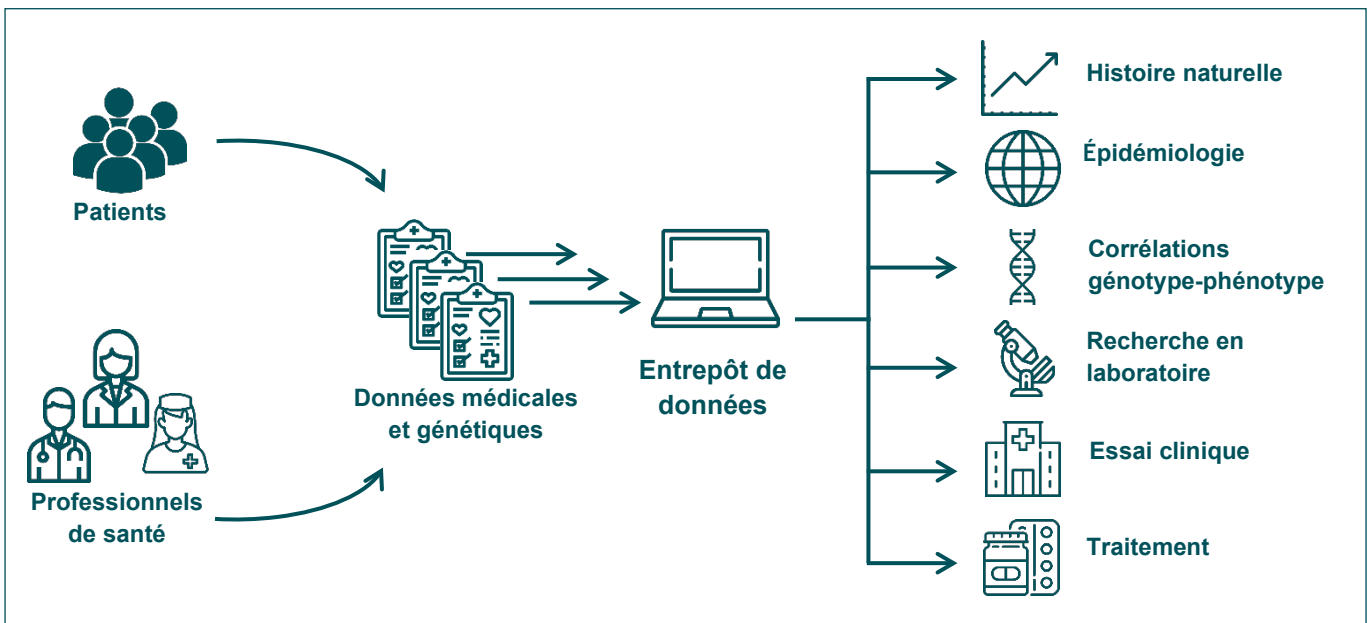
Des études cliniques

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.

Ces outils de recherche clinique collectent 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'évolution de l'atteinte musculaire, indispensables pour les essais cliniques ;
- les résultats du diagnostic génétique (génotype) et les corrélations génotype-phénotype.

*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...).*




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.



 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).

Dans plusieurs maladies neuromusculaires

De la consultation à distance

La récente crise sanitaire liée à la COVID-19 a été à l'origine de changements importants dans la relation médecin-malade grâce, notamment, aux nouvelles technologies de médecine à distance. Elle a, de fait, augmenté l'usage de la télémédecine, antérieurement réservée plutôt aux régions où il y a peu de médecins (déserts médicaux).

Un changement plutôt positif du point de vue des professionnels

Le réseau européen d'excellence pour les maladies neuromusculaire (Euro-NMD) a réalisé une enquête auprès de ses membres dont il ressort que :

- 42 centres sur les 76 ont répondu à l'étude et tous ont augmenté leur utilisation des technologies de médecine à distance,
- il s'agissait principalement de consultations par voie téléphonique ou de véritables téléconsultations (visio),
- la très grande majorité des centres étaient satisfaits de ce mode de travail alternatif,
- ces systèmes, pour utiles et satisfaisants qu'ils soient, étaient peu adaptés pour les premières consultations et pour les patients avec difficultés cognitives.

La médecine à distance doit néanmoins, de l'avis de beaucoup, être utilisée principalement pour le suivi ou la gestion administrative, rien ne remplaçant les rendez-vous médicaux en présentiel.

[*El-Hassar L et al. J Neuromuscul Dis. 2023.*](#)

Mais la préférence des patients va à la consultation en cabinet

La majorité des personnes atteintes de maladie neuromusculaire est à l'aise avec la télémédecine (consultation en visio ou par téléphone) mais la moitié préfère les consultations au cabinet médical. C'est ce que montre une enquête téléphonique menée au Canada et aux États-Unis par 10 centres spécialisés auprès de 520 personnes atteintes de maladie neuromusculaire

- Même si ni l'aspect technique (94% sont à l'aise avec la technologie), ni l'aspect financier, ni la confidentialité (84% pensent que les consultations virtuelles le sont) n'entrent en compte dans leur choix, la majorité des personnes interrogées (50%) préfère les consultations en face à face. Notamment 40% des personnes interrogées sont inquiètes du manque d'examen clinique physique et 20% du manque d'évaluation de leurs signes vitaux (pouls, fréquence respiratoire...).

Dans l'ensemble, les téléconsultations sont davantage vues comme un complément que comme un substitut des consultations en personne.

[*Hafeez K et al. Muscle Nerve. Août 2022.*](#)

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 MDA (pour *Muscular Dystrophy Association*), de lutte contre les maladies musculaires, 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 – Janvier 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 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

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 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

▪ 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.


 **Vous avez dit « harcèlement » ?**
Le harcèlement est un comportement agressif avec intention de nuire à la victime, volontiers répétitif. 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.


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




À l'étranger




29 participants
(10 à 19 ans)



Données en cours d'analyse



Questionnaire ± Entretien



Janvier 2021 – Septembre 2022

NCT04733976


Dans les myopathies avec cores

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 et d'évaluation pertinents, ainsi que le rythme optimal de suivi cardiorespiratoire.


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 – Avril 2023

NCT04478981



The Myotubular and
Centronuclear Myopathy
Patient Registry

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

Dans les myopathies centronucléaires

MTM and CNM Registry

Ce recueil de données de santé international sur les myopathies myotubulaires et 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

WEB www.muscular dystrophyuk.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.



Un questionnaire à remplir en ligne

- 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 d'alimentation, 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...
- Le recueil de données est aussi possible par les médecins qui suivent les participants.

▪ Fin janvier 2023, l'entrepôt de données avaient recueilli celles de 444 personnes dont 20% de femmes transmettrices de myopathie myotubulaire.

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 – Décembre 2022

NCT04064307

WEB mtmcmregistry.org

Étude 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* aujourd'hui terminée (NCT02057705) et 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)



Données en cours d'analyse



1 à 5 ans de suivi



Mai 2017 – Septembre 2022

NCT03351270

Prise en charge des myopathies congénitales

Une fragilité osseuse fréquente à prendre en compte

- L'analyse de la littérature sur la santé osseuse dans les myopathies congénitales a permis de retrouver 35 articles rassemblant les données de 244 enfants atteints de myopathie congénitale, âgés en moyenne de 4,1 ans.
- La qualité osseuse était diminuée chez 93 d'entre eux (37%) âgés en moyenne de 2,6 ans : diminution de la densité osseuse (n=11), fractures des os longs, congénitales (n=64) ou plus tardives (n=24). Quatre enfants recevaient un traitement contre l'ostéoporose (bisphosphonates) ou une supplémentation en vitamine D ou en calcium.

Bouman K et al. J Neuromuscul Dis. 2023.

De l'utilisation d'une plateforme vibrante

- Une équipe néo-zélandaise a testé chez 11 enfants atteints de myopathie congénitale, âgés de 11,5 ans en moyenne, la faisabilité et l'efficacité de l'utilisation d'une plateforme vibrante sur leur santé musculaire, osseuse et respiratoire. Après 3 mois de séances de 9 minutes quatre fois par semaine, la performance motrice et la vitesse pour se lever d'une chaise étaient améliorées.
- Cette étude pilote encourage les auteurs à explorer les bienfaits potentiels de cette thérapie dans les myopathies congénitales sur une durée plus longue et avec plus de participants.

Adaikina A et al. Neuromuscul Disord. Octobre 2022.

Comprendre les mécanismes des myopathies congénitales

Les mécanismes d'adaptation de la longueur des filaments d'actine

Le saviez-vous ?

Une longueur qui détermine l'intensité de la force produite

- Les filaments fins constituent avec les filaments épais l'appareil contractile des myofibrilles.
- Pour que l'efficacité de la contraction soit optimum, il est nécessaire que la longueur des filaments fins, le long desquels glissent les filaments épais lors de la contraction, soit adaptée à l'importance de la force que le muscle doit générer.



Une équipe hongroise a fait la synthèse de ce qui est connu sur les mécanismes moléculaires régulant la longueur des filaments fins constitués d'actine, de tropomyosine et de troponine.

- Les filaments d'actine sont constitués par un alignement de molécules d'actine qui se rajoutent ou s'enlèvent selon les conditions physiologiques.
- La tropomoduline, en se fixant sur l'extrémité libre du filament d'actine, empêche l'ajout (élongation du filament fin) ou l'enlèvement (raccourcissement du filament fin) de molécule d'actine. A l'inverse, la léiomodine favorise l'élongation des filaments fins.
- Si la longueur des filaments fins varie selon les muscles, elle est uniforme dans un sarcomère. La nébuline servirait de gabarit à la longueur des filaments fins. La protéine Lasp, une protéine de la famille des nébulines mais qui ne comporte que deux motifs répétés (la nébuline en comporte entre 22 et 29), jouerait un rôle dans l'adaptation fine de la longueur des filaments fins.
- Une autre hypothèse serait que l'espace entre les disques Z, déterminé par la taille de la titine, fixerait la longueur des filaments fins.

[*Szikora S et al. Int J Mol Sci. Mai 2022.*](#)

Des anomalies moléculaires communes aux myopathies congénitales

Une équipe internationale est allée à la recherche d'anomalies communes dans l'expression de micro-ARN (miARN) et d'ARN messagers dans le muscle de personnes atteintes de différentes myopathies congénitales (rhabdomyolyse et myopathies récessives ou dominantes liées à *RYR1*, myopathie multiminicore liées à *SELENON*, myopathie à némaline liée à *KBTBD13*, myopathie myotubulaire liée à *MTM1*). Elle a trouvé que dans toutes les myopathies congénitales, il y avait une diminution de l'expression de *RYR1*, *ATP2B2* et du miARN-22, mais pas d'anomalie d'expression en cas de rhabdomyolyse.

[*Bachmann C et al. Brain Commun. Septembre 2022.*](#)


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 némaline, sont aussi en cause dans des myopathies avec cores.

Autres avancées dans les myopathies liées à RyR1

Les anomalies du récepteur de la ryanodine de type 1 (RyR1) peuvent entraîner une susceptibilité à l'hyperthermie maligne, une myopathie à cores centraux, une myopathie à multi-minicores, une myopathie avec disproportion congénitale du type de fibres ou encore une myopathie centronucléaire.

Les myopathies liées à *RYR1* représentent 30% des cas de myopathie congénitale.

 **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, entraînant une libération massive du calcium en réponse à des agents halogénés, utilisés lors d'anesthésie générale, dans l'hyperthermie maligne (HTM) ;

- une fuite du canal aboutissant à une déplétion du calcium des stocks du réticulum sarcoplasmique dans les myopathies avec cores centraux associée à une hyperthermie maligne ;

- un découplage de l'excitation/contraction du fait d'un canal incapable de provoquer la libération du calcium hors du réticulum sarcoplasmique dans les myopathies avec cores centraux isolées sans hyperthermie maligne ;

- une diminution de la quantité de canaux RyR1 dans la membrane du réticulum sarcoplasmique dans les myopathies liées à RyR1 (myopathie multiminicore, myopathie centronucléaire, myopathie avec disproportion congénitale des types de fibres).

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.

Corrélation phénotype-génotype

- Les données médicales, génétiques ainsi que la structure du récepteur de la ryanodine (RyR1) anormal ont été étudiées chez 33 personnes atteintes d'une myopathie liée à *RYR1*, 21 dominantes et 12 récessives avec une histoire familiale dans 10 cas.
- Les anomalies dominantes de *RYR1* entraînant des myopathies avec cores centraux se retrouvent dans trois régions distinctes (exons 1 à 17, 39 à 46, 90 à 103) du gène, tandis que les anomalies récessives sont dispersées sur toute sa longueur et sont associées à différentes formes de myopathies congénitales (centronucléaire, multiminicore, disproportion congénitale du type de fibres).

[*Chang X et al. Front Neurol. Mai 2022.*](#)

Des anomalies de *RYR1* sont aussi en cause dans une myopathie à agrégats tubulaires peu sévère

- Une équipe italienne rapporte les observations de deux hommes non apparentés, âgés de 30 et 39 ans se plaignant d'une raideur musculaire après une activité physique soutenue ou une exposition au froid accompagnée d'une élévation des CPK.

La biopsie musculaire a mis en évidence la présence d'agrégats tubulaires sous membranaires dans les fibres de type 2, sans autre anomalie histologique, de type core notamment.

Un séquençage de nouvelle génération a permis d'identifier deux anomalies considérées jusqu'à présent comme pathogènes dans l'hyperthermie maligne.

[*Vattemi GNA et al. Eur J Neurosci. Juin 2022.*](#)

Myopathie liée à *RYR1* sensible à la pyridostigmine

- Une équipe danoise rapporte le cas d'un jeune homme de 17 ans atteint d'une myopathie congénitale avec des signes ressemblant à ceux de la myasthénie : faiblesse musculaire, fatigabilité, chute des paupières, paralysie des muscles oculaires. Un traitement par pyridostigmine, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase utilisé dans le traitement de la myasthénie, a amélioré les symptômes de ce jeune homme.

Les auteurs concluent sur le fait qu'une myopathie congénitale liée à *RYR1* peut aussi ressembler à une myasthénie et qu'alors, il peut être judicieux de proposer un traitement par pyridostigmine.

[*Lester EB et al. Eur J Med Genet. Mars 2023.*](#)



Hyperthermie maligne et rhabdomyolyse liés à *RYR1* et symptômes neuromusculaires

- Les personnes avec des anomalies génétiques de *RYR1* entraînant une susceptibilité à l'hyperthermie maligne et/ou des épisodes de rhabdomyolyse d'effort ont plus de douleurs musculaires ou de crampes, que les personnes sans atteinte musculaire. La plupart ont une force musculaire normale lorsqu'elles sont jeunes, mais certaines peuvent développer une faiblesse musculaire des membres inférieurs ultérieurement.

van den Bersselaar LR et al. Brain Commun. Novembre 2022.

Couplage excitation-contraction et entrée du calcium extracellulaire

Maintien du niveau des stocks cellulaires de calcium

- Le calcium nécessaire à la contraction musculaire est stocké dans le réticulum sarcoplasmique à partir duquel il est libéré, couplant l'excitation membranaire (qui déclenche sa libération) à la contraction (provoquée par sa libération dans le cytoplasme). Après la contraction, le calcium est recapté par le réticulum sarcoplasmique grâce à une « pompe à calcium » appelée SERCA1, pour *Sarco-Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase*.
- Les stocks de calcium du réticulum endo ou sarcoplasmique sont aussi reconstitués par une entrée de calcium provenant de l'extérieur de la cellule appelée SOCE pour *Store-Operated Calcium Entry*.

- Un article fait la synthèse des anomalies moléculaires touchant ces deux grands mécanismes et des myopathies congénitales qu'elles entraînent :

- *RYR1*, *CACNA1S*, *STAC3* pour le couplage contraction-excitation
- *STIM1* et *ORAI1* pour l'entrée du calcium extra-cellulaire.

Il conclut sur le fait que d'autres protéines sans lien avec les mouvements du calcium peuvent être impliquées dans ces myopathies congénitales et qu'il est nécessaire de mieux comprendre leurs mécanismes pour en améliorer la classification et identifier de nouveaux candidats médicaments éventuels.

Rossi D et al. J Gen Physiol. Septembre 2022.

En quête de modulateurs de RyR1

Une revue fait le point sur les composés pharmacologiques à l'étude permettant de corriger l'activité du récepteur de la ryanodine RyR1, ainsi que sur les outils de recherche mis au point pour découvrir ces composés à grande échelle (plateformes de criblage moléculaire à haut débit).

Le saviez-vous ?

Deux modes de libération de calcium par RyR1 :

- celui induit par la dépolarisation membranaire ;
- celui induit directement par la présence de calcium.

- Différentes approches thérapeutiques consistant à corriger directement l'activité de RyR1 par des molécules chimiques (composés pharmacologiques) sont à l'étude :

- les **inhibiteurs de la libération du calcium induite par le calcium**, comme le dantrolène, sont de potentiels candidats pour traiter l'hyperthermie maligne (HM) ou la myopathie avec cores centraux associée à l'HM ;
- les **activateurs de RyR1**, à l'inverse, seraient utiles en cas de myopathie avec cores centraux par perte de fonction de RyR1 ;



- quant aux myopathies liées à RyR1, elles bénéficieraient au mieux d'une **augmentation de l'expression de RyR1**, même si les activateurs de RyR1 pourraient avoir un effet.



Les modulateurs de RyR1 connus

- le **dantrolène** en interagissant directement avec RyR1 empêche la libération du calcium, mais il entraîne une faiblesse musculaire prolongée, récemment résolue par une modification de sa formulation (suspension nanocristalline de dantrolène : Ryanodex®)
- les **Rycals** sont des dérivés des benzodiazépines qui empêchent la dissociation de RyR1 et de FKBP12, une molécule qui maintient RyR1 fermé ([essai ARM210](#))

- Le criblage moléculaire à haute densité permet de tester de milliers voire des millions de composés chimiques, sous réserve d'avoir une plateforme appropriée. Mais les techniques habituelles ne sont pas applicables car RyR1 est un canal situé à l'intérieur de la cellule.
- Deux approches de criblage moléculaire spécifique de l'activité de libération du calcium induite par le calcium ont été développées :
 - l'une a permis d'identifier parmi 727 composés testés que la céfatrizine, le disulfirame, l'ebseven et le tacrolimus augmentent l'activité de RyR1, tandis que la chlorotoxine diminue son activité ;
 - l'autre, sur 1535 composés testés, a trouvé trois nouveaux inhibiteurs potentiels de RyR1 : l'acide oxolinique, la 9-aminoacridine et l'alexidine, ainsi que plus de 50 potentiels activateurs.

À noter qu'une équipe a synthétisé un composé dérivé de l'acide oxolinique, qui inhibe sélectivement RyR1 de façon encore plus importante. Ce composé a empêché une hyperthermie maligne dans une souris modèle et a l'avantage de ne pas entraîner d'effet prolongé sur la force musculaire.

- Ce n'est que récemment que des chercheurs ont réussi à élaborer une plateforme reconstituant la libération du calcium induite par la dépolarisation membranaire qui permettra d'étudier le couplage excitation-contraction.

[Murayama T et al. J Gen Physiol. Décembre 2022.](#)

- Les progrès récents de la cryomicroscopie électronique ont permis d'identifier les sites de liaisons de RyR1 à ses potentiels modulateurs, accélérant ainsi l'optimisation de leur structure chimique pour aboutir plus rapidement au développement d'un médicament.

[Murayama T et al. Curr Opin Pharmacol. Avril 2023.](#)

Améliorer la connaissance de la structure de RyR1

- Une revue fait le point sur les connaissances structurales des récepteurs de la ryanodine et de leurs interactions avec les molécules qui régulent leur fonctionnement : quels sont les mécanismes de déclenchement de l'ouverture et de la fermeture des différents récepteurs de la ryanodine, comment ils sont régulés par de multiples modulateurs (ions, petites molécules, protéines régulatrices...), comment les anomalies en cause dans les maladies affectent leur structure et leurs fonctions.



Les récepteurs de la ryanodine

- Les récepteurs de la ryanodine sont des canaux ioniques géants qui changent de conformation (ouvert ou fermé) et jouent un rôle crucial dans le couplage excitation-contraction musculaire, l'excitabilité des neurones, la différenciation et l'apoptose cellulaires.

L'apoptose est une mort cellulaire physiologique, qui se déroule de manière ordonnée en plusieurs étapes au terme desquelles l'ensemble de la cellule et de son contenu est éliminé ou recyclé sans que les cellules avoisinantes soient endommagées. L'apoptose est en équilibre constant avec la multiplication des cellules pour assurer le renouvellement cellulaire.



- Principalement présent dans la membrane du réticulum endoplasmique et du réticulum sarcoplasmique dans le muscle, il permet la libération du calcium dans le cytoplasme.
- Il existe trois formes de récepteurs de la ryanodine : RyR1 est prédominant dans le muscle squelettique, RyR2 est majoritaire dans le muscle cardiaque et RyR3, identifié initialement dans le cerveau, est distribué partout, y compris dans le muscle mais à un faible niveau.

- L'article décrit aussi l'apport de ces connaissances structurelles dans le développement de molécules pharmacologiques, comme un analogue du dantrolène plus facile à utiliser et avec moins d'effet secondaires, mais aussi de nouveaux composés prometteurs.

Hadiatullah H et al. Front Pharmacol. Mai 2022.

- Une étude en cryomicroscopie électronique a révélé le site où le Rycal **ARM210**, une molécule en développement, se lie en coopération avec l'ATP pour stabiliser le récepteur de la ryanodine RyR1 en position fermée.

Melville Z, et al. Structure. Juillet 2022.

- L'étude d'une anomalie, la mutation Y523S, de RyR1 en cause dans la myopathie avec cores centraux et l'hyperthermie maligne, a révélé qu'elle provoque une pré-activation du canal augmentant près de 20 fois sa sensibilité d'ouverture au calcium.

Iyer KA et al. Proc Natl Acad Sci U S A. Juillet 2022.

À la recherche de biomarqueurs

- Une équipe chinoise a identifié que quatre gènes spécifiques du tissu musculaire, *MYH1* (qui code la chaîne lourde 1 de la myosine adulte), *TNNT3* (qui code la troponine T3 rapide), *MYLPP* (qui code la chaîne de myosine légère 11) et *ATP2A1* (qui code la pompe à calcium du réticulum sarcoplasmique SERCA1) sont de potentiels biomarqueurs pertinents pour le diagnostic des myopathies liées à *RYR1*.

Wang X et al. Dis Markers. Mai 2022.

De la protéomique comparée de souris RyR1 et sauvages

- Une équipe suisse a trouvé que, comparé à des souris normales, des souris modèles porteuses d'anomalies récessives de *RYR1* présentent non seulement une quantité diminuée de RyR1 dans le muscle, mais que le niveau d'expression de 1130 protéines dans un muscle de la patte et 967 protéines dans les muscles des globes oculaires était modifié. Il s'agissait de protéines jouant un rôle dans la signalisation cellulaire du calcium, la matrice extracellulaire, le contrôle qualité des protéines du réticulum endoplasmique et la synthèse des protéines.

Eckhardt J et al. Elife. Mars 2023.

Autres avancées dans les myopathies liées à la sélénoprotéine N

La sélénoprotéine N est codée par le gène *SELENON* et localisée dans la membrane du réticulum endoplasmique dans une région en contact avec les mitochondries. Sensible au niveau 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 : les SERCA.

Du bien-fondé de la surveillance cardiorespiratoire

- Une équipe de chercheurs de l'université Radboud aux Pays-Bas a rassemblé et analysé tous les cas de myopathies liées à *SEPN1* (192 cas,



âgés de 19 ans en moyenne) décrits dans la littérature avec des informations concernant l'état de la fonction cardiaque.

- Quinze pour cent de ces personnes (âgées en moyenne de 20 ans) avaient des signes d'atteinte cardiaque.
- Cette étude confirme l'importance du dépistage cardiologique dès l'enfance, et les auteurs conseillent la combinaison d'un électrocardiogramme (incluant un holter) et d'une échocardiographie tous les deux ans pour une surveillance optimale des personnes sans signes cardiologiques.

[Bouman K et al. Neuromuscul Disord. Août 2022.](#)

De la nécessaire régulation du taux de sélénoprotéine N au cours du développement musculaire

- La sélénoprotéine N maintient l'équilibre oxydo-réducteur et la concentration du calcium à l'intérieur du réticulum sarcoplasmique tout au long du processus de différenciation des myoblastes en cellules musculaires matures (myotubes).
- Le taux de sélénoprotéine N est élevé aux stades de myoblastes précoces et diminue progressivement au cours de la formation des myotubes, suggérant une régulation fine de l'expression de la sélénoprotéine N, qu'une équipe japonaise est parvenue à décrypter.

[Noda Y et al. Nat Commun. Mai 2022.](#)

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 cores, une dystrophie musculaire distale à début tardif et/ou des cardiomyopathies...

Mieux connaître les caractéristiques des titinopathies

- L'étude rétrospective de 103 cas (dont 93 publiés) de titinopathies sévères a permis à une équipe internationale de retrouver des corrélations entre les manifestations (immobilité fœtale, arthrogrypose, anomalies faciales...) et des anomalies récessives du gène *TTN* entraînant la formation d'une titine tronquée. La titine s'avère ainsi cruciale pour le développement fœtal.

[Di Feo MF et al. J Med Genet. Mars 2023.](#)

- Une autre équipe a pu faire la corrélation entre une anomalie génétique concernant une partie du gène *TTN* exprimée seulement pendant la vie fœtale et une forme grave de titinopathie se manifestant par une hypotonie néonatale, une atrophie musculaire et des rétractions articulaires (arthrogrypose) prédominant aux membres supérieurs et sur les articulations des extrémités. Les rétractions se sont améliorées avec le temps, mais seuls deux enfants sur les cinq ont acquis la marche avec une aide à l'âge de 3 et 5 ans.

[Averdunk L et al. Neuropediatrics. Octobre 2022.](#)

- Une équipe française a décrit, chez un homme de 35ans, une myopathie congénitale se manifestant par de multiples rétractions, une colonne vertébrale rigide, une faiblesse musculaire non progressive et due à une nouvelle anomalie du gène *TTN* uniquement dans un exon métatranscrit. Des études de quantification de la titine à partir de la biopsie musculaire ont démontré de façon inattendue une titine normale.

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.



Les études des fibres musculaires suggèrent que la faiblesse n'est pas liée à des anomalies des sarcomères mais qu'elle est due à l'hypotrophie. La sensibilité accrue au calcium observée lors de la génération de force pourrait contribuer aux manifestations rétractiles et à la rigidité de la colonne vertébrale.

[*Cardone N et al. Acta Neuropathol Commun. 2023 Mar 21;11\(1\):48.*](#)

Les atouts du séquençage de troisième génération

La grande hétérogénéité clinique des titinopathies combinée à la très grande taille du gène *TTN* (il contient 364 exons) est à l'origine de nombreuses énigmes diagnostiques.

- Le séquençage à haut débit, dit de troisième génération, en permettant de lire des séquences d'ADN beaucoup plus longues, est particulièrement adapté à la recherche d'anomalies génétiques dans les zones très répétées du gène *TTN*. Plusieurs situations diagnostiques complexes, y compris dans le cadre de diagnostics prénataux de titinopathie, ont ainsi été résolues.

[*Perrin A et al. J Mol Diagn. Juillet 2022.*](#)

Des modèles biologiques de la maladie

Le rôle de la titine ainsi que les mécanismes en jeu dans les myopathies et les cardiomyopathies liées à la titine sont loin d'être complètement élucidés. Avoir des modèles animaux bien caractérisés comportant différentes anomalies de la titine est indispensable pour étudier les propriétés structurales et mécaniques des différents domaines de la titine.

- Un article décrit les principaux modèles animaux de titinopathies caractérisés jusqu'à présent (huit souris modèles et trois poissons modèles) et leurs apports dans la connaissance de ces maladies complexes.
- La culture en trois dimensions de cellules de personnes atteintes de titinopathies qui commence à se développer représentera à terme aussi un outil de modélisation de ces maladies.

[*Marcello M et al. J Cell Mol Med. Octobre 2022.*](#)

- Une équipe sud-coréenne est parvenue à établir des lignées cellulaires de cellules souches pluripotentes induites (iPSC) déficitaires en titine grâce au système d'édition du génome CRISPR/Cas9. Ces cellules constituent un modèle pour mieux comprendre le rôle de la titine.

[*Kang JY et al. Stem Cell Res. Octobre 2022.*](#)

Les myopathies liées au complexe ASC1

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

Les **cellules souches pluripotentes induites** (cellules iPS) sont des cellules capables de se multiplier à l'infini (cellules souches) et de se différencier dans tous les types de cellules (pluripotentes), produites par reprogrammation de cellules adultes (induites).

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 saviez-vous ?

ASC1, 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.

Depuis, d'autres cas de myopathies ont été décrits en lien avec des anomalies de *TRIP4* entraînant un déficit en ASC1. Les manifestations allaient de formes néonatales létales à des formes modérées chez des personnes adultes ayant la capacité de marcher. Elles comprenaient une



faiblesse musculaire axiale et proximale d'installation précoce, une colonne vertébrale enraidie, des anomalies faciales, une atteinte cutanée et une insuffisance respiratoire. Une cardiomyopathie dilatée a été retrouvée chez les personnes les plus âgées.

Les biopsies musculaires ont montré des anomalies diverses : multiminicores, bâtonnets, inclusions cytoplasmiques, caps, centralisation nucléaire...

▪ Une équipe internationale de chercheurs a identifié quatre nouvelles personnes atteintes de myopathie liée à *TRIP4*.

Marais A et al. Eur J Med Genet. Août 2022.

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.

À ce jour, on a identifié une quinzaine de gènes impliqués dans la survenue d'une myopathie à némaline : *NEB*, *ACTA1*, *TPM2*, *TPM3*, *TNNT1*, *KBTBD13*, *CFL2* (*COFILIN2*), *KLHL40*, *KLHL41*, *LMOD3*, *MYO18B*, *MYPN*, *RYR3*, *MYH2* et *CAP2*.



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, ont une structure en treillis similaire et 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.

Des approches thérapeutiques encore expérimentales

Une petite douzaine d'approches thérapeutiques sont ou ont été explorées dans les myopathies à némaline sur des cellules humaines ou de souris.

▪ La taille de la majorité des gènes en cause dans les myopathies à némaline ne permet pas de les introduire dans un vecteur AAV.

▪ Une thérapie génique visant à éteindre la production de troponine T anormale dans une souris modèle est en cours d'expérimentation dans des modèles de souris de myopathie à némaline liée à *TNNT1*.

▪ Le saut d'exon par oligonucléotides ou par un système de trans-épissage de l'ARNm sont encore à des stades d'études très préliminaires.

▪ La surexpression de l'alpha actine cardiaque grâce à l'édition génomique CRISPR/cas9 est en cours d'étude dans les myopathies à némaline liée à *ACTA1*.

▪ Des données encourageantes de la surexpression d'une forme embryonnaire de myosine légère ont été obtenues dans des souris modèles de myopathie à némaline liée à *ACTA1* mais pas dans celles atteintes de myopathie liée à *NEB*.

▪ Des approches ciblant la myostatine ont été étudiées dans les myopathies à némaline liées à *ACTA1* ou à *NEB* avec des résultats mitigés.

▪ Les activateurs de la troponine rapide sous certaines conditions améliorent en partie la force et la contractilité musculaires avec cependant peu d'effet fonctionnel. Ils pourraient tout de même représenter un moyen d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de myopathie à némaline.

Un oligonucléotide anti-sens (OAS) 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 pyridostigmine a pu apporter des améliorations dans certaines formes de myopathie à némaline.
 - Les effets de la L-tyrosine et de la L-carnitine sont variables.
- Cependant la rareté et l'hétérogénéité de ces maladies, ainsi que le manque d'information sur leur histoire naturelle augmentent la difficulté du passage du stade préclinique à la recherche clinique chez l'Homme.

Fisher G et al. Expert Opin Ther Targets. Octobre 2022.

Mieux connaître les myopathies à némaline

La rareté des myopathies à némaline fait que la description de chaque cas apporte des informations qui permettent de mieux cerner ces maladies.

Une revue de la littérature

Une équipe américaine a analysé les observations de 101 personnes atteintes de ces maladies issues de 23 pays, publiées parmi les 385 articles parus entre janvier 2010 et décembre 2020 sur les myopathies à némaline.

- Un quart présentait une anomalie du gène *NEB*, tandis qu'une anomalie du gène *ACTA1* était en cause dans 22% des cas.
- Une description de la biopsie musculaire était disponible dans près de 2/3 des cas. Les 3/4 comportaient des bâtonnets ou des inclusions à némaline dans le cytoplasme, un peu moins de 10% des bâtonnets dans le noyau. Quarante pour cent montraient une variation dans la taille des fibres.
- Une hypotonie néonatale a concerné 64% des cas, une défaillance respiratoire précoce 36% des cas et une scoliose a été notée dans 37% des observations. Quelques cas de myopathies liées à *MYO18B*, *TNNT1* ou *ACTA1* ont présenté une atteinte cardiaque. Cinquante-six pour cent des personnes avaient une faiblesse ou une insuffisance respiratoire.
- La faiblesse touchait la musculature axiale et proximale dans 31% des cas, et la musculature distale dans 23%. Une faiblesse des muscles du visage a été notée dans près d'un tiers des cas.
- Dans tous les cas, la prise en charge a été pluridisciplinaire.

Christophers B et al. J Child Neurol. Juin 2022.

Une cohorte brésilienne

L'analyse des données cliniques et génétiques de 30 personnes brésiliennes issues de 25 familles et atteintes de myopathie congénitale à némaline confirme l'hétérogénéité complexe de ces maladies :

- seize familles (64%) présentaient une anomalie dans le gène *NEB*, cinq (20%) dans le gène *ACTA1*, deux (8%) dans le gène *KLHL40*, une (4%) dans le gène *TPM2* et une (4%) dans le gène *TPM3* ;
- la forme "typique" était la plus fréquente (24/30) et était due à des anomalies dans les différents gènes ;
- trois personnes présentaient une forme modérée et trois autres une forme néonatale sévère ;
- une hétérogénéité des manifestations a été retrouvée parmi les personnes portant des anomalies sur le même gène, en particulier *NEB* et *ACTA1* ;
- l'atteinte respiratoire était fréquente et souvent plus marquée que la faiblesse des membres 8/30 étant sous ventilation assistée alors qu'ils avaient la capacité de marcher.

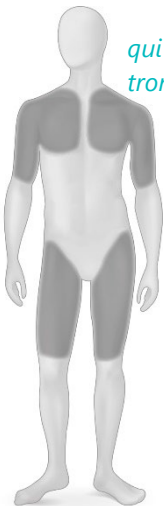
Gurgel-Giannetti J et al. Int J Mol Sci. Octobre 2022.

L'atteinte respiratoire dans les myopathies à némaline

- La fonction respiratoire de 44 personnes atteintes de différentes formes de myopathie à némaline a été étudiée en détails : onze présentaient une

Les **muscles axiaux** sont les muscles situés le long de l'axe du corps humain qu'est la colonne vertébrale.

Les **muscles proximaux** sont les muscles qui sont proches du tronc. Ils sont situés aux racines des membres : muscles des épaules et des bras pour les membres supérieurs, muscles des hanches et des cuisses pour les membres inférieurs.



Les **muscles distaux** sont les muscles qui sont éloignés du tronc. Ils sont situés aux extrémités des membres : muscles des avant-bras et des mains pour les membres supérieurs, muscles des jambes et des pieds pour les membres inférieurs.





forme typique, sept une forme modérée et 24 un début dans l'enfance avec lenteur des mouvements.

- Il en ressort qu'il existe une faiblesse des muscles respiratoires dans toutes les formes de myopathie à némaline, y compris dans celles à début dans l'enfance et lenteur des mouvements, et ce, quelle que soit l'importance de l'atteinte motrice.
- Les auteurs de conclure à l'importance de surveiller systématiquement la fonction respiratoire chez les personnes atteintes de myopathie à némaline. [van Kleef ESB et al. Neuromuscul Disord. 2022 Aug;32\(8\):654-663.](#)

L'acquisition d'une alimentation orale est possible

À l'instar d'une amélioration de la fonction respiratoire aboutissant à la fermeture de la trachéotomie chez certains enfants atteints de myopathie à némaline, les difficultés pour avaler sont susceptibles de s'améliorer sous réserve de soins de rééducation oropharyngée accompagnant les progrès de l'enfant.

- C'est ainsi qu'une équipe coréenne rapporte l'observation de deux enfants atteints de myopathie à némaline et présentant des difficultés pour avaler ayant conduit à la pose d'une sonde naso-gastrique pour les alimenter. Une rééducation, basée sur des bilans réguliers de la déglutition en vidéofluoroscopie et démarrée à 15 mois pour l'un et à 42 semaines pour l'autre, leur a permis d'acquérir une alimentation orale exclusive.
 - Les séances de rééducation deux fois par semaine utilisaient des massages de la région de joues, des lèvres, de la gorge, des stimulations pour provoquer un réflexe de déglutition, un renforcement des muscles antérieurs du cou pour une meilleure tenue de la tête, des muscles des joues et des muscles masticateurs...
- [Yoo YJ et al. Children \(Basel\). Août 2022.](#)

Une sonde naso-gastrique est un tube souple très fin introduit par une narine jusque dans l'estomac. Elle est utilisée pour apporter une alimentation liquide enrichie ou des médicaments directement dans l'estomac..

Autres avancées dans les myopathies liées à l'actine α

Améliorer les connaissances sur les myopathies liées à ACTA1

Les anomalies du gène *ACTA1* sont responsables de la moitié des cas de myopathie à némaline. Une collaboration internationale coordonnée par l'Institut de Myologie de Paris a décrit en détails dix nouveaux cas sporadiques de forme sévère de myopathie à némaline.

- Une hypotonie musculaire générale et des difficultés à respirer étaient présentes à la naissance. Sept enfants n'ont pas survécu à leurs trois ans. Outre des caractéristiques habituelles retrouvées dans les myopathies à némaline, les biopsies musculaires ont révélé des anomalies de l'espace qui entoure les noyaux cellulaires.
- Le taux d' α actine cardiaque dans le muscle squelettique des enfants qui ont survécu au-delà de la période néonatale était significativement plus élevé que celui des enfants morts précocement, ce qui suggère que l'alpha-actine cardiaque jouerait un rôle de compensation du déficit en actine musculaire et en atténuerait la gravité.

[Labasse C et al. Acta Neuropathol Commun. Juillet 2022.](#)

Des anomalies de repliement de l'actine fréquentes

Afin de mieux comprendre les mécanismes de la maladie, une équipe russe a étudié la distribution de 78 anomalies de l'actine responsables d'une myopathie à némaline.

Une maladie sporadique est une maladie qui touche des individus isolés, par opposition aux maladies qui sévissent de façon constante dans une région (maladies endémiques) ou aux maladies qui touchent en même temps un grand nombre d'individus (maladies épidémiques) ou encore aux maladies qui touchent plusieurs membres d'une même famille (maladies génétiques héréditaires)..



- Ces anomalies sont distribuées sur toute la longueur du gène *ACTA1*. La majorité des anomalies (54/78) se situe dans la partie du gène qui préside au repliement de l'actine.

Glyakina AV et al. Biophys Rev. Décembre 2022.

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.

- Une équipe franco-australienne, à partir de lignées de globules blancs immortalisés de deux nourrissons âgés d'un et trois mois, a mis au point deux modèles cellulaires de myopathie à némaline liée à *ACTA1*, l'un pour une forme récessive sévère et l'autre pour une forme intermédiaire dominante.

Clayton JS et al. Stem Cell Res. Août 2022.

Suleski IS et al. Stem Cell Res. Août 2022.



Des cellules pour l'étude des phénomènes précoces

▪ 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 α .

- Une équipe américaine a mis au point un autre modèle cellulaire de myopathie à némaline en créant, par édition du génome, une anomalie ponctuelle dans le gène *ACTA1* dans des cellules souches pluripotentes induites dérivées de cellules musculaires. La comparaison de ce qui se passe dans les cellules avec l'anomalie et dans celles sans anomalie permettra de mieux comprendre les mécanismes moléculaires en jeu dans la cellule musculaire en cas de déficit en actine α 1.

Gartz M et al. Exp Cell Res. Mars 2023.

Autres avancées dans les myopathies liées à la nébuline

Mieux décrire la myopathie à némaline liée à la nébuline

L'étude de l'état de santé de 33 personnes atteintes de myopathie à némaline due à une anomalie du gène *NEB* suggère une certaine stabilité de la déglutition et de la force musculaire tandis que l'atteinte respiratoire et la scoliose tendent à s'aggraver avec le temps.

- Parmi ces 33 personnes âgées de deux à 59 ans, plus de la moitié (55%) pouvait marcher sans aide et 18 étaient sous ventilation assistée.
- Le début de la maladie avait été congénital dans la très grande majorité des cas (94%). Toutes les personnes présentaient un palais haut et étroit (ogival), une conformation fréquente dans les myopathies à némaline, et seize une déformation de la colonne vertébrale (scoliose le plus souvent, colonne vertébrale raide beaucoup plus rarement).
- L'assistance ventilatoire a été démarrée entre trois et 15 ans et pour six personnes dans les premiers jours de vie ; cinq (16%) avaient besoin d'une ventilation permanente.
- Dans près de la moitié des cas où elle a été examinée, la langue présentait une atrophie modérée ou marquée, corrélée à la présence de troubles de déglutition. Près d'un tiers des personnes avaient une gastrostomie.

La **gastrostomie** consiste à mettre en place, par une petite opération chirurgicale, une sonde dans l'estomac à travers la paroi abdominale. Elle permet de rééquilibrer les apports nutritionnels en introduisant les aliments directement dans l'estomac en contournant les difficultés pour avaler



▪ La scoliose et l'atteinte respiratoire étaient plus fréquentes chez les adultes, tandis que la déglutition et la fonction motrice étaient similaires dans les différents groupes d'âges (enfant, adolescent, adulte), suggérant des évolutions propres des différentes fonctions.

Moreno CAM et al. Neurol Genet. 2023 Jan 25;9(1):e200056.

MuRF1 augmente le volume mais pas la force musculaire

Le saviez-vous ?

MuRF1 et atrophie musculaire

L'atrophie musculaire est fortement liée à la surexpression de MuRF1, une ligase E3 qui dirige les protéines vers la dégradation par le protéasome.

▪ Des chercheurs ont découvert que MuRF1 est augmenté tant chez les patients atteints de myopathie à némaline liée à la nébuline que dans les souris modèle de la maladie. Ils ont donc créé un déficit en MuRF1 dans une souris modèle d'une forme typique de myopathie à némaline liée à la nébuline ainsi que dans un modèle de forme grave. Si ce déficit a entraîné une augmentation du poids des muscles des souris, il n'a pas amélioré leur force musculaire.

Lindqvist J et al. Int J Mol Sci. Juillet 2022.

Une instabilité de la myosine au repos qui augmente la consommation énergétique de la cellule

▪ Différentes investigations biologiques, biophysiques, protéomiques..., réalisées sur les fibres musculaires de personnes atteintes de myopathie à némaline liée à la nébuline et dans des souris modèles, ont permis de découvrir une altération significative de l'état super-relâché de la myosine, une conformation stable de la myosine. La perte de cet état stable entraîne une augmentation de la consommation d'énergie de la cellule (ATP) au repos, expliquant les apparentes anomalies des protéines du métabolisme énergétique dans la myopathie à némaline liée à la nébuline.

▪ Les auteurs suggèrent d'étudier un potentiel effet bénéfique de molécules ciblant l'activité et/ou la conformation de la myosine dans la myopathie à némaline liée à la nébuline.

Ranu N et al. Acta Neuropathol Commun. Décembre 2022.

Du rôle de NRAP dans la myopathie liée à la nébuline

Le saviez-vous ?

L'ancre NRAP

NRAP, pour « *Nebulin-Related Anchoring Protein* », est une protéine d'ancrage apparentée à la nébuline, qui relie les filaments d'actine terminaux des myofibrilles aux complexes protéiques situés sous la membrane de la fibre musculaire.

▪ Dans la myopathie à némaline liée à la nébuline, il existe une surexpression de la NRAP. La suppression de NRAP dans un poisson modèle de déficit en nébuline restaure l'organisation sarcomérique, diminue les agrégats protéiques et améliore la motricité. Ces résultats suggèrent que NRAP est un modificateur de la myopathie à némaline liée à la nébuline et pourrait représenter une piste thérapeutique quelle que soit l'anomalie génétique du gène *NEB*.

Casey JG et al. Hum Mol Genet. Janvier 2023.

Le **protéasome** est un complexe enzymatique responsable de la dégradation des protéines mal repliées, dénaturées ou obsolètes pour la cellule. Les protéines à dégrader sont marquées par une protéine appelée ubiquitine. Il faut une chaîne d'au moins quatre ubiquitines pour que le protéasome reconnaisse la protéine à dégrader.



Autres avancées dans les myopathies liées à la tropomyosine 3 TPM3

Les anomalies du gène de la tropomyosine 3 (TPM3) sont responsables notamment de myopathies à némaline autosomiques dominante et récessive, de myopathie congénitale avec disproportion des types de fibres musculaires et de myopathie à casquette (cap).



La tropomyosine

- C'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.

De nouvelles manifestations liées au déficit en tropomyosine 3

- Une équipe franco-chilienne rapporte le cas d'un homme de 47 ans présentant une augmentation anormale de la quantité de globules dans le sang (polyglobulie), une capacité vitale diminuée nécessitant une ventilation non invasive, associées à un palais haut et étroit (palais ogival) et à une faiblesse musculaire diffuse axiale et des membres. La biopsie du muscle deltoïde a montré des lésions combinant une disproportion des types de fibres et des caps. Cette observation élargit la diversité des manifestations liées à des anomalies de la tropomyosine 3.

[*Bevilacqua JA et al. Neuromuscul Disord. Août 2022.*](#)

- Une équipe israélienne décrit le cas d'un enfant atteint d'une forme de myopathie congénitale sévère avec pieds bots bilatéraux dès la naissance. À l'âge de trois ans, il ne tenait pas assis, était trachéotomisé et présentait des fasciculations de la langue. L'imagerie cérébrale a découvert une atrophie du cerveau possiblement en lien avec la myopathie congénitale liée à des anomalies récessives du gène *TPM3*.

[*Yogev Y et al. Mol Diagn Ther. Septembre 2022.*](#)

Dévoilement du mécanisme moléculaire en jeu

- Une équipe russe révèle que le démasquage des sites de liaison actine-myosine (ce qui génère la force) par la tropomyosine se fait de proche en proche assurant la transition d'une liaison faible à une liaison forte entre la myosine et l'actine. Chaque position de la tropomyosine détermine l'équilibre entre les molécules d'actine actives et celles inactives.
- Basée sur le même dispositif expérimental, l'analyse d'une anomalie de la tropomyosine a montré qu'en situation de relâchement (faible concentration de calcium), la tropomyosine anormale continue d'activer des molécules d'actine et qu'à l'inverse en situation de contraction (forte concentration de calcium) elle diminue les liaisons fortes entre la myosine et l'actine.

[*Karpicheva OE et al. Int J Mol Sci. Mars 2023.*](#)

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.



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

- 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.
- 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.

Saut d'exon et myopathie à némaline liée au gène TNNT1

- Une équipe chinoise décrit une forme de myopathie à némaline liée à TNNT1 modérée, sans déformation thoracique, ni atteinte respiratoire chez une fille présentant une anomalie du gène *TNNT1* entraînant la perte de l'exon 9. La biopsie musculaire montrait la présence résiduelle d'une troponine T tronquée, ce qui suggère la possibilité d'un traitement éventuel à base de saut de l'exon 9 dans certaines myopathies à némaline liées à *TNNT1*.

[Wang G et al. J Hum Genet. Février 2023.](#)

Autres avancées dans la myopathie liée à *KBTBD13*

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

Bien que l'expression de *KBTBD13* dans le muscle cardiaque se situe à peu près au même niveau que celle dans le muscle squelettique, aucune atteinte cardiaque n'a été décrite jusqu'à présent chez les personnes atteintes de myopathie à némaline liée à *KBTBD13*.

Surveiller la fonction cardiaque

- Alertée par la survenue d'une défaillance cardiaque chez une personne atteinte de myopathie à némaline liée à *KBTBD13* avec des antécédents familiaux de mort subite, une équipe de médecins néerlandais a réévalué la situation cardiologique de 65 membres de trois familles concernées par l'anomalie génétique fondatrice néerlandaise du gène *KBTBD13*.
- Soixante pour cent d'entre eux présentaient des anomalies cardiologiques. De même des souris modèle déficientes en *Kbtbd13* présentent des dysfonctionnements cardiaques modérés.
- Les auteurs concluent à la nécessité de considérer les anomalies du gène *KBTBD13* comme une cause de cardiomyopathie et d'instaurer une surveillance cardiologique régulière en cas de myopathie à némaline liée à *KBTBD13*.

[de Winter JM et al. Hum Mutat. Décembre 2022.](#)



Mieux connaître les myopathies liées à la léiomodine 3

Alors que les myopathies à némaline liées à des anomalies de *LMOD3* sont le plus souvent des formes congénitales sévères, une forme modérée, ayant débuté par des chutes fréquentes dans l'enfance, a été décrite chez deux adultes membres de la même famille en Espagne. La faiblesse musculaire, prédominante du visage et modérée des quatre membres, était due à une anomalie génétique qui n'interrompt pas la synthèse de la léiomodine 3.

Segarra-Casas A et al. Neuromuscul Disord. Avril 2023.

Autres avancées dans les myopathies liées à l'alpha actinine 2

Les premières anomalies du gène *ACTN2* découvertes étaient en lien avec des maladies cardiaques. Ce n'est que depuis 2019 que certaines anomalies se sont avérées impliquées dans des myopathies congénitales et/ou distales. Les personnes présentant ces myopathies liées à *ACTN2* ne présentent en général pas d'atteinte cardiaque.



L'actinine $\alpha 2$

- C'est une protéine de structure du muscle cardiaque et du muscle squelettique, codée par le gène *ACTN2*.
- Localisée au niveau de la strie Z du sarcomère, elle constitue un lien entre deux filaments d'actine.
- Elle se lie aussi à une extrémité de la titine contribuant ainsi à la stabilité du sarcomère.

Peu de corrélation phénotype-génotype évidente

- Le recensement de toutes les anomalies génétiques du gène *ACTN2* connues a montré que celles situées dans les deux derniers exons du gène *ACTN2* entraînent une faiblesse musculaire des jambes et du visage.
- Aucune autre corrélation claire entre les manifestations de la maladie (phénotype) et le type d'anomalie génétique en cause (génotype), particulièrement en ce qui concerne l'atteinte cardiaque, n'a pu être établie.
- Un suivi cardiologique régulier des personnes avec une myopathie liée à l'actinine $\alpha 2$ est recommandé au cas où une atteinte cardiaque apparaîtrait au cours de l'évolution.

Ranta-Aho J et al. Hum Mutat. Décembre 2022.

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* ou de *CCDC78*.

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.

Le défaut du remodelage membranaire dans les myopathies liées à *DNM2* et à *BIN1* à la loupe

Un article de synthèse passe en revue ce que l'on sait sur le rôle de la dynamine 2 et de l'amphiphysine 2 dans la formation des tubules T au cours du développement du muscle squelettique, ainsi que sur les mécanismes moléculaires en jeu dans les défauts du remodelage membranaire provoqués par les anomalies génétiques de *DNM2* ou de *BIN1*.

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. Les tubules T permettent d'amener le signal électrique de dépolarisation de la membrane au plus près des stocks de calcium du réticulum endoplasmique et assurent ainsi la synchronisation de la libération du calcium à toute la fibre responsable de la contraction synchrone des myofibrilles de la fibre musculaire..



- Lors de la formation de vésicules, l'amphiphysine 2 entraîne une incurvation de la membrane pour former une excroissance (future vésicule membranaire) puis la dynamine 2 provoque la séparation de la vésicule par la fission de la membrane.
- L'amphiphysine 2 est aussi indispensable au maintien des tubules T : en inhibant l'activité de fission de la dynamine 2, elle permet aux molécules de dynamine 2 entourant en hélice les tubules de stabiliser leur conformation.
- En cas d'anomalie du gène *DNM2*, l'activité de fission membranaire de la dynamine 2 est augmentée altérant les tubules T et le fonctionnement du couplage excitation-contraction.
- Il y aurait une corrélation entre l'importance de la suractivité de fission membranaire de la dynamine 2 anormale et la gravité des manifestations des myopathies centronucléaires.

Fujise K et al. Int J Mol Sci. Juin 2022.

Preuve de concept du tamoxifène chez la souris *DNM2* ou *BIN1*



Le tamoxifène

C'est un médicament couramment employé pour traiter le cancer du sein. Il a déjà montré des effets encourageants dans des modèles animaux d'autres myopathies, comme la myopathie myotubulaire ou la myopathie de Duchenne.

Une équipe strasbourgeoise, soutenue par l'AFM-Téléthon a étudié les effets de cinq semaines de tamoxifène dans des souris modèles de deux myopathies centronucléaires : l'une liée au gène *BIN1* (*CNM-BIN1*) et l'autre au gène *DNM2* (*CNM-DNM2*).

- La prise de tamoxifène améliore la force musculaire des souris *CNM-DNM2* de 80%, tandis que les souris *CNM-BIN1* recouvrent une force musculaire similaire, voire supérieure à celle des souris non malades.
- En revanche, quel que soit le modèle animal, le tamoxifène ne permet pas de réduire l'atrophie musculaire.
- Le tamoxifène corrige complètement la désorganisation de la fibre musculaire dans les souris *CNM-BIN1* mais pas dans les souris *CNM-DNM2*
- Bien que la réponse au traitement soit différente selon l'anomalie en cause, ces résultats montrent le potentiel thérapeutique du tamoxifène dans les myopathies centronucléaires, à début précoce comme tardif.

L'essai clinique TAM4MTM en cours testant l'innocuité et l'efficacité du médicament dans la myopathie myotubulaire fournira des éléments supplémentaires concernant son applicabilité chez les patients atteints de myopathie centronucléaire.

Gineste C et al. Brain. Décembre 2022.

La dynamine 2 ubiquitaire impliquée dans les formes graves

Le saviez-vous ?

Les deux formes de dynamine 2

- Deux formes de dynamine 2 coexistent dans le muscle : une spécifiquement musculaire, la M-DNM2, et l'autre, l'Ub-DNM2, présente aussi dans d'autres tissus.
- Les anomalies présentes dans la dynamine 2 ubiquitaire, mais pas celles de la dynamine 2 musculaire, augmentent la fission membranaire.

- La surexpression de la dynamine 2 ubiquitaire est corrélée aux formes graves de myopathie centronucléaire, tandis que celle de la forme musculaire de dynamine 2 serait en lien avec les formes modérées.



- De même, la surexpression de la dynamine 2 ubiquitaire aggrave les manifestations de la myopathie myotubulaire.

[Gómez-Oca R et al. Nat Commun. Novembre 2022.](#)

La mitofusine 2 et HIF-1α régulent la vitesse de maturation des fibres musculaires

- Des chercheurs américains ont découvert que le passage des fibres musculaires du stade néonatal au stade adulte est contrôlé par la mitofusine 2 (Mfn2) qui accélère le processus et par le facteur induit par l'hypoxie 1α (HIF-1α) qui ralentit le processus.
- Dans les myopathies centronucléaires, le taux HIF-1α est élevé et les fibres musculaires ont un aspect immature. Cette découverte ouvre la perspective d'agir sur la maturation des fibres musculaires en inhibant HIF-1α, afin d'accélérer la régénération des fibres musculaires en cas de blessure ou d'enclencher leur maturation en cas de myopathie centronucléaire.

[Wang X et al. J Clin Invest. Décembre 2022.](#)

[Salekeen R, Kyba M. J Clin Invest. Décembre 2022.](#)

Autres avancées dans 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 qui apparaît avant (prénatale) ou au moment de la naissance (néonatale) et associe hypotonie sévère, atrophie musculaire, faiblesse généralisée, insuffisance respiratoire avec mise en route immédiate d'une ventilation assistée, et 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 anti-sens ([UNITE-CNM](#)) ;
 - le tamoxifène ([essai TAM4MTM](#)).

Femmes transmettrices : une atteinte fréquente souvent méconnue

- Une enquête publiée en 2021, à laquelle 76 femmes transmettrices de la myopathie myotubulaire britanniques, allemandes et néerlandaises ont répondu en ligne, avait montré que :
 - 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 ;
 - les 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. Août 2021.](#)

- Cette enquête s'est poursuivie aux Pays-Bas où 21 femmes transmettrices de myopathie myotubulaire ont été examinées. Dix-huit d'entre elles avaient participé à l'enquête de 2021.

Âgées de 44 ans en moyenne (22 à 62 ans), il s'agissait en grande majorité de mères (52%), mais aussi de sœurs (10%), filles (10%), grand-mère (5%),



cousine (5%) et tante (5%) de personne atteinte de myopathie myotubulaire. Près de la moitié (10/21) n'avaient pas de symptôme.

- Parmi les femmes symptomatiques : deux avaient des manifestations sévères (pas de capacité de marche autonome), deux des signes modérés (marche sur courte distance ou avec aide), trois des manifestations bénignes (faiblesse du tronc ou des membres sans perte de la marche) et quatre des signes minimes (atteinte faciale uniquement). Trois d'entre elles, une avec des signes modérés et deux des manifestations bénignes, n'avaient pas été diagnostiquées jusqu'alors comme transmettrices symptomatiques.

- La faiblesse musculaire prédominait aux muscles proximaux des membres (épaules/bras, bassin/cuisse), et une faiblesse asymétrique des muscles du visage était fréquente (73% des femmes symptomatiques). Trois avaient des antécédents de pneumothorax (décollement de la plèvre, qui enveloppe des poumons).

Cette étude confirme que plus de la moitié des femmes transmettrices de myopathie myotubulaire présentent une faiblesse musculaire qui n'est pas toujours diagnostiquée, ni prise en charge.

[Franken DK et al. Neurology. Novembre 2022.](#)

Connaître l'évolution de la maladie chez la souris pour accélérer le développement de candidat-médicament

▪ L'équipe de l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) de Strasbourg a modélisé l'évolution de la myopathie myotubulaire d'une souris modèle. Elle a pu ainsi montrer qu'un oligonucléotide anti-sens qui réduit la quantité de dynamine 2 empêche ou ralentit, de façon significative et proportionnelle à la dose, l'évolution de la maladie dans la souris modèle.

[Buono S et al. Dis Model Mech. Juillet 2022.](#)

▪ Une équipe canadienne a réalisé une histoire naturelle détaillée de la myopathie myotubulaire d'un modèle de souris afin de mieux décrypter les mécanismes de la maladie. Outre l'évolution des signes de la maladie au cours du temps, les chercheurs ont étudié les modifications de la structure du muscle, de l'expression des protéines et des ARN... Cette description détaillée du processus pathologique au cours du temps pourra servir de référence lors des études précliniques d'un candidat médicament.

[Sarikaya E et al. Dis Model Mech. Juillet 2022.](#)

La piste des inhibiteurs de la PI3K-C2β

La découverte de la fonction d'une enzyme, la kinase PI3K-C2β, ouvre la perspective d'une nouvelle piste thérapeutique pharmacologique dans la myopathie myotubulaire.

🔍 ▪ La **myotubularine** est une enzyme qui enlève une molécule de phosphate (c'est une phosphatase) à un phosphoinositide.
 ▪ La **phosphatidylinositol 3-kinase C2β** (PI3K-C2β) ajoute une molécule de phosphate (c'est une kinase) à un phosphoinositide.
 ▪ Les **phosphoinositides** (PI) sont des lipides constituant la membrane cellulaire qui jouent un rôle dans la régulation du trafic membranaire.

▪ Une équipe allemande, avec la participation d'un chercheur de l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) de Strasbourg, avait montré dans un modèle cellulaire que la kinase PI3K-C2β a une action inverse de la myotubularine sur les mécanismes d'adhésion membranaire.

*La recherche dans les maladies neuromusculaires est à la fois **fondamentale** (physiologie du muscle, identification des causes immunologiques/génétiques et des mécanismes de chacune des différentes formes de maladie neuromusculaire...), **pré-clinique** (expérimentation/exploration (exploration de pistes thérapeutiques éventuelles sur des modèles biologiques), **clinique** (histoire naturelle de la maladie, amélioration du diagnostic et de la prise en charge, essais de traitements potentiels pharmacologiques ou de biothérapie).*



- Six mois plus tard, l'équipe de l'IGBMC avec des chercheurs de l'Université Toulouse 3 et de l'*UCL Cancer Institute* de Londres, montrent que l'inactivation sélective de l'activité kinase de la PI3K-C2 β suffit à prévenir l'atrophie et la faiblesse musculaires ainsi que la désorganisation des sarcomères et des triades dans une souris modèle déficiente en myotubularine.

Samsó P et al. Proc Natl Acad Sci U S A. Octobre 2022.

Massana-Muñoz X et al. JCI Insight. Mars 2023.

Une libération du calcium désynchronisée

Le saviez-vous ?

Le déficit en myotubularine perturbe le fonctionnement des tubules T et entraîne un retard de la libération du calcium par le réticulum endoplasmique.

- En utilisant une modélisation mathématique de la dépolarisation membranaire de la fibre musculaire, des chercheurs hongrois en collaboration avec l'Institut NeuroMyoGène de Lyon et de Généthon (Évry), ont montré que l'altération du réseau d'invagination membranaire, les tubules T, est suffisante pour expliquer les désordres de l'excitation-contraction.
- Ainsi, le premier évènement critique en jeu dans la myopathie myotubulaire est la désorganisation de la propagation de la dépolarisation membranaire, responsable d'une désynchronisation de la libération du calcium par le réticulum sarcoplasmique au sein de la fibre musculaire.

Szentesi P et al. J Physiol. Janvier 2023.

L'acide valproïque améliore les souris modèles

- Le passage au crible de 1280 molécules sur des poissons zèbre modèles de myopathie myotubulaire liée à l'X (XLMTM) a montré que les inhibiteurs des histone désacétylases (HDAC) comme l'acide valproïque ou la trichostatine A améliorent leur vitesse de nage de façon proportionnelle à la dose. De même, des souris modèles *Mtm1^{-f/y}* voient leur survie prolongée et leurs capacités motrices améliorées par ces molécules, en particulier l'acide valproïque.

- Cet antiépileptique corrige aussi l'augmentation anormale de la méthylation de l'ADN des souris modèles.

- L'analyse d'échantillons sanguins de 19 personnes atteintes de myopathie myotubulaire a mis en évidence des anomalies de méthylation de l'ADN, similaires à celles retrouvées dans les modèles animaux, anomalies qui s'avèrent être spécifiques et propres à cette maladie.

Volpatti JR et al. Acta Neuropathol. Septembre 2022.

Rôle de la myotubularine dans l'adaptation au jeûne

La cellule s'adapte à la situation de jeûne notamment en modifiant la forme et la dynamique de ses mitochondries mais aussi de ses lysosomes.

Le saviez-vous ?

La myotubularine joue un rôle dans la formation de structures membranaires de la cellule, vésiculaires comme les endosomes et les lysosomes ou formant un réseau de citernes comme le réticulum endoplasmique.

- Une équipe allemande a découvert le rôle précoce de la myotubularine et des phosphoinositides 3 phosphate dans le remodelage du réticulum endoplasmique et des mitochondries en situation de jeûne. Cela pourrait

Les **lysosomes** sont de petits sacs (vésicules) à l'intérieur des cellules dont le rôle est de digérer des éléments issus du fonctionnement cellulaire en petites molécules. Celles-ci sont soit évacuées et éliminées comme déchets, soit recyclées et réutilisées par la cellule. Les lysosomes dégradent et recyclent aussi bien des matériaux en provenance de l'extérieur de la cellule (hétérophagie) ou ceux de la cellule (autophagie), grâce à un grand nombre d'enzymes différentes capables de digérer de grosses molécules.



expliquer la fréquente apparence dénutrie des personnes atteintes de myopathie myotubulaire.

Jang W et al. Science. Décembre 2022.

Autres avancées dans les anomalies de la dynamine 2

La myopathie centronucléaire autosomique dominante liée à la dynamine 2 touche près de 550 personnes au total en Europe, aux États-Unis, en Australie et au Japon. Elle se manifeste de façon variable, de formes sévères à début néonatal à des formes plus modérées débutant à l'âge adulte.



Prédominance fonctionnelle de la dynamine 2 anormale

- Plus de 35 anomalies différentes du gène *DNM2* sont impliquées dans la myopathie centronucléaire autosomique dominante.
- Elles entraîneraient la formation d'une dynamine 2 anormale plus stable et dont l'activité est supérieure à celle de la dynamine normale.

Une histoire naturelle

Une étude rétrospective de l'évolution de 42 personnes atteintes de myopathie congénitale centronucléaire liée à la dynamine 2 confirme que cette myopathie est moins grave que la myopathie myotubulaire liée à l'X.

- Les difficultés de marche apparaissent dans l'enfance (38% ont eu des premiers signes avant l'âge de deux ans) ou à l'âge adulte, voire après 50 ans. Sur les 42 personnes, sept ont perdu la marche à un âge allant de 10 à 71 ans.
- Près de la moitié des personnes (47%) ne présentait pas d'atteinte respiratoire. Les autres avaient une atteinte ne conduisant pas, le plus souvent, à une assistance ventilatoire. Quarante pour cent avaient des difficultés à mastiquer et/ou à avaler. Seuls quatre enfants étaient sous assistance nutritionnelle.
- Plus de la moitié des participants était autonome dans ses activités quotidiennes, un quart avait besoin d'aide de temps à autre tandis qu'un cinquième avait besoin d'une aide permanente.
- La sévérité de l'évolution de la maladie paraît corrélée à la localisation de l'anomalie génétique : certaines entraînent une forme plus grave et plus précoce, tandis que d'autres sont responsables de forme tardive et peu évolutive. L'anomalie génétique la plus fréquente semble être en cause dans une forme d'évolution lente avec peu d'atteinte respiratoire ou de l'alimentation.

Hayes LH et al. Neurol Genet. Octobre 2022.

Un siARN polyvalent pour éteindre le gène *DNM2* anormal quelle que soit l'anomalie

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, une équipe du Centre de recherche de l'Institut de Myologie (Paris) a montré qu'une injection unique d'un produit de thérapie génique spécifique de l'anomalie du gène *DNM2* (un AAV-shARN) et 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.

[*Trochet D. et al. Mol Ther Nucleic Acids. Février 2022.*](#)

- En août 2022, les mêmes chercheurs ont développé de petits ARN interférents (*siRNA* pour *small interferent RNA*) polyvalents utilisables quelle que soit l'anomalie en cause. Ces siARN se sont montrés efficaces dans des lignées cellulaires dérivées de patients présentant différentes anomalies. Ces données suggèrent que quelques siARN permettraient de cibler la grande majorité des patients porteurs de mutations ou surexprimant la dynamine 2.

[*Dudhal S et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2022 Aug 13;29:733-748.*](#)

Autres avancées dans la myopathie liée à SPEG

Les anomalies du gène *SPEG* entraînent soit une myopathie centronucléaire, avec ou sans cardiomyopathie dilatée, soit une cardiomyopathie isolée. 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.



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.

- 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.

Abaisser le taux de dynamine 2

- Une équipe américaine, associée à l'équipe de l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) de Strasbourg, a découvert que la protéine *SPEGβ* interagit avec la dynamine 2 et que comme dans les autres myopathies centronucléaires liées à *DNM2*, *BIN1* et *MTM1*, le déficit en protéine *SPEG* entraîne une augmentation du taux de dynamine 2.

- La réduction du taux de dynamine 2 dans une souris modèle déficitaire en *Speg* augmente son poids et sa durée de vie ; elle améliore les performances motrices de la souris mais pas son atteinte cardiaque.

[*Li Q et al. JCI Insight. Août 2022.*](#)

Avancées dans myopathie centronucléaire liée à MAP3K20 (ZAK)

La myopathie liée à *MAP3K20* (ou *ZAK*) a été décrite pour la première fois en 2017 dans trois familles non apparentées. Elle se transmet sur le mode autosomique récessif et se manifeste par une faiblesse musculaire précoce lentement évolutive. Elle associe une hypotonie à la naissance, un retard du développement moteur et des difficultés à la marche. La faiblesse prédomine à la racine dans membres supérieurs (épaules, bras) et aux extrémités des membres inférieurs (chevilles, pieds). Elle peut s'accompagner d'une scoliose ou d'une insuffisance respiratoire modérée.

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.



Une quatrième famille

▪ Une équipe germano-pakistanaise rapporte l'observation d'une famille consanguine dont sept membres présentent une myopathie congénitale lentement évolutive en lien avec une nouvelle anomalie de *MAP3K20* (ou *ZAK*) détectée par un séquençage de l'exome entier.

[*Ahmad I et al. J Hum Genet. Février 2023.*](#)

Avancées dans les autres myopathies congénitales

Autres avancées dans les myopathies avec disproportion congénitale de types de fibres

La myopathie avec disproportion congénitale de type de fibres est caractérisée par une taille des fibres de type 1 plus petite que celle des fibres de type 2. Plusieurs gènes différents peuvent être en cause dans cette forme de myopathie congénitale.

▪ Récemment des anomalies du gène *HACD1*, qui code la déshydratase 1 du 3-hydroxyacyl-coenzyme A, ont été associées à cette maladie. Une nouvelle anomalie de ce gène vient d'être retrouvée chez une petite fille iranienne de douze ans, qui présentait depuis l'âge de quatre mois des signes de myopathie congénitale.

[*Jabbarpour N et al. J Genet. 2023.*](#)

Autres avancées dans la myopathie liée à *MYH7*

Les myopathies associées au gène *MYH7* sont extrêmement rares. Le plus souvent, il s'agit de myopathie distale en lien avec des anomalies de la partie linéaire de la myosine.

▪ Une équipe allemande a découvert chez deux garçons non apparentés que des anomalies qui touchaient la tête de la myosine entraînaient une myopathie axiale et proximale et/ou une raideur avec atteinte respiratoire.

[*Bader I et al. Orphanet J Rare Dis. Juillet 2022.*](#)

Avancées dans 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.

De nouvelles observations de forme dominantes

Si la myopathie récessive liée à la chaîne lourde de la myosine MyHC IIa a été décrite dans de nombreux cas, la forme dominante n'a été observée que dans une famille et deux cas sporadiques.

▪ Une équipe suédoise a retrouvé chez une sœur et deux frères âgés de 54, 56 et 66 ans, une faiblesse musculaire apparue aux membres inférieurs quand ils étaient jeunes adultes et qui s'est généralisée aux racines des membres, sans atteinte des muscles oculomoteurs, mais affecte leur capacité de marche. La biopsie musculaire a retrouvé une prédominance de fibre de type 1 et le séquençage du génome entier a mis en évidence des anomalies du gène *MYH2*.

[*Hedberg-Oldfors C et al. BMC Neurol. Novembre 2022.*](#)

▪ Une équipe américaine a mis en évidence une nouvelle anomalie dominante du gène *MYH2* chez trois membres d'une famille où des individus sur quatre générations sont atteints d'une myopathie à prédominance proximale lentement évolutive. Là non plus, les personnes

Les **muscles oculomoteurs** sont ceux qui font bouger les yeux..



atteintes ne présentaient ni rétractions congénitales, ni atteinte des muscles oculomoteurs.

[*Cassini TA et al. Neuromuscul Disord. Mars 2023.*](#)

Un début de compréhension moléculaire

- Les anomalies génétiques du gène *MYH2* entraînant une production de chaînes lourdes de myosine de type IIa raccourcies impactent la présence ou les fonctionnalités de la myosine dans les cellules de muscle humain adulte en perturbant l'activité ATPase et la liaison actine-myosine.

[*Sonne A et al. Am J Physiol Cell Physiol. Mars 2023.*](#)

Autres avancées dans la myopathie liée *MYOD1*

La myopathie congénitale liée à *MYOD1* a été décrite dans trois familles jusqu'à présent. C'est une myopathie sévère qui se manifeste par une faiblesse musculaire généralisée, une atteinte des muscles respiratoires, en particulier du diaphragme, d'anomalies rénales et de déformations du visage et des doigts

- Une équipe australienne rapporte l'observation d'une forme modérée de myopathie congénitale liée à *MYOD1*, puisqu'elle a été découverte chez une femme de 38 ans, pendant sa grossesse, du fait d'une aggravation de ses difficultés respiratoires apparues six ans auparavant et peu évolutives.

[*Ashton C et al. J Neuromuscul Dis. 2022.*](#)

Une nouvelle myopathie congénitale avec insuffisance respiratoire précoce liée à *DNAJB4*



Un chaperon indispensable

DNAJB4 est une protéine présente au niveau du sarcomère, dont elle maintient la structure notamment pendant les contractions musculaires. D'autres protéines de la famille des *DNAJB* sont connues pour être associées à différentes myopathies, comme la *DNAJB6* en cause dans la myopathie des ceintures de type D1.

- Une équipe internationale de médecins et de chercheurs décrit, chez quatre personnes issues de deux familles, une nouvelle « chaperonopathie », associée au gène *DNAJB4*, caractérisée par une désorganisation de la structure de la myofibrille, une rigidité vertébrale et une insuffisance respiratoire due à une faiblesse du diaphragme.

[*Weihl CC et al. Acta Neuropathol. Janvier 2023.*](#)

*
* *

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