

SAVOIR &
COMPRENDRE

AVANCÉES
DE LA
RECHERCHE



AVANCÉES dans les syndromes myasthéniques congénitaux

- > SMC synaptiques
- > SMC pré-synaptiques
- > SMC post-synaptiques
- > syndrome du canal lent
- > myasthénie infantile familiale

Les syndromes myasthéniques congénitaux sont des maladies rares, d'origine génétique. Ils se caractérisent par une faiblesse musculaire, localisée ou généralisée. Cette faiblesse prédomine très souvent au niveau des muscles de la tête et du cou. Elle évolue de manière plus ou moins fluctuante, avec une tendance nette à s'aggraver à l'effort.

Ce document, publié à l'occasion des Journées des Familles 2015 de l'AFM-Téléthon, présente les actualités de recherche dans les syndromes myasthéniques congénitaux : colloques internationaux, 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 syndromes myasthéniques congénitaux :

WEB www.afm-telethon.fr > Concerné par la maladie > [Syndrome myasthénique congénital](#)



Sommaire

Rédaction

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

Validation

▪ Pr. Bruno Eymard
Institut de Myologie, Hôpital
Pitié-Salpêtrière, Paris

Des évènements médico-scientifiques.....	6
Des études cliniques	6
Des bases de données	6
Le réseau français « Syndromes myasthéniques congénitaux »	6
Des essais cliniques	6
Le salbutamol	6
D'autres avancées médico-scientifiques.....	7
Deux nouveaux gènes impliqués dans les SMC présynaptiques.....	7
Mise en évidence d'un syndrome myasthénique congénital associé à des anomalies d'un transporteur mitochondrial	7
Les rôles de l'agrine et de LRP4 se précisent	8
Effet neuroprotecteur à long terme de la fluoxétine dans une souris modèle du syndrome du canal lent.....	8
Nécessité de réaliser des essais contrôlés, randomisés, pour évaluer les effets de l'éphédrine dans les SMC.....	8
Le transfert du gène <i>DOK7</i> par thérapie génique augmente la taille de la jonction neuromusculaire des souris modèles de SMC lié à <i>DOK7</i>	9



*La **jonction neuromusculaire** est la zone de communication entre le nerf par qui le signal de contraction (influx nerveux) arrive et le muscle qui se contracte sous l'impulsion de l'influx nerveux.*

*Les **maladies** (d'origine) **génétiques** 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.

Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont des maladies rares (environ 1 personne sur 250 000).

Ce sont des **maladies de la jonction neuromusculaire**, la zone de transmission de l'ordre de contraction du nerf moteur qui commande, au muscle qui agit.

D'origine génétique, ils sont liés au déficit ou à la formation anormale d'une protéine donnée.

Les SMC sont classés en fonction de la localisation de l'élément perturbé au niveau de la jonction neuromusculaire.

On distingue ainsi

- les **SMC pré-synaptiques** (en amont de la synapse, à l'extrémité du nerf),
- les **SMC synaptiques** (au niveau de la fente synaptique, dans l'espace entre le nerf et le muscle)
- les **SMC post-synaptiques** (en aval de la synapse, au niveau de la membrane musculaire).
- D'autres gènes en cause de SMC codent des protéines qui participent à l'ajout de sucre sur certaines protéines de la jonction neuromusculaire (**glycosylation**).



- De nouveaux gènes restent encore à découvrir puisque 40 à 50% des personnes atteintes de SMC n'ont aucune anomalie dans les gènes connus dans les SMC.

La **synapse** est la zone de contact entre deux cellules nerveuses ou entre une cellule nerveuse et une autre cellule (musculaire, récepteur sensoriel...), par laquelle la cellule en amont (présynaptique) transmet l'influx nerveux à la cellule en aval. (post-synaptique).

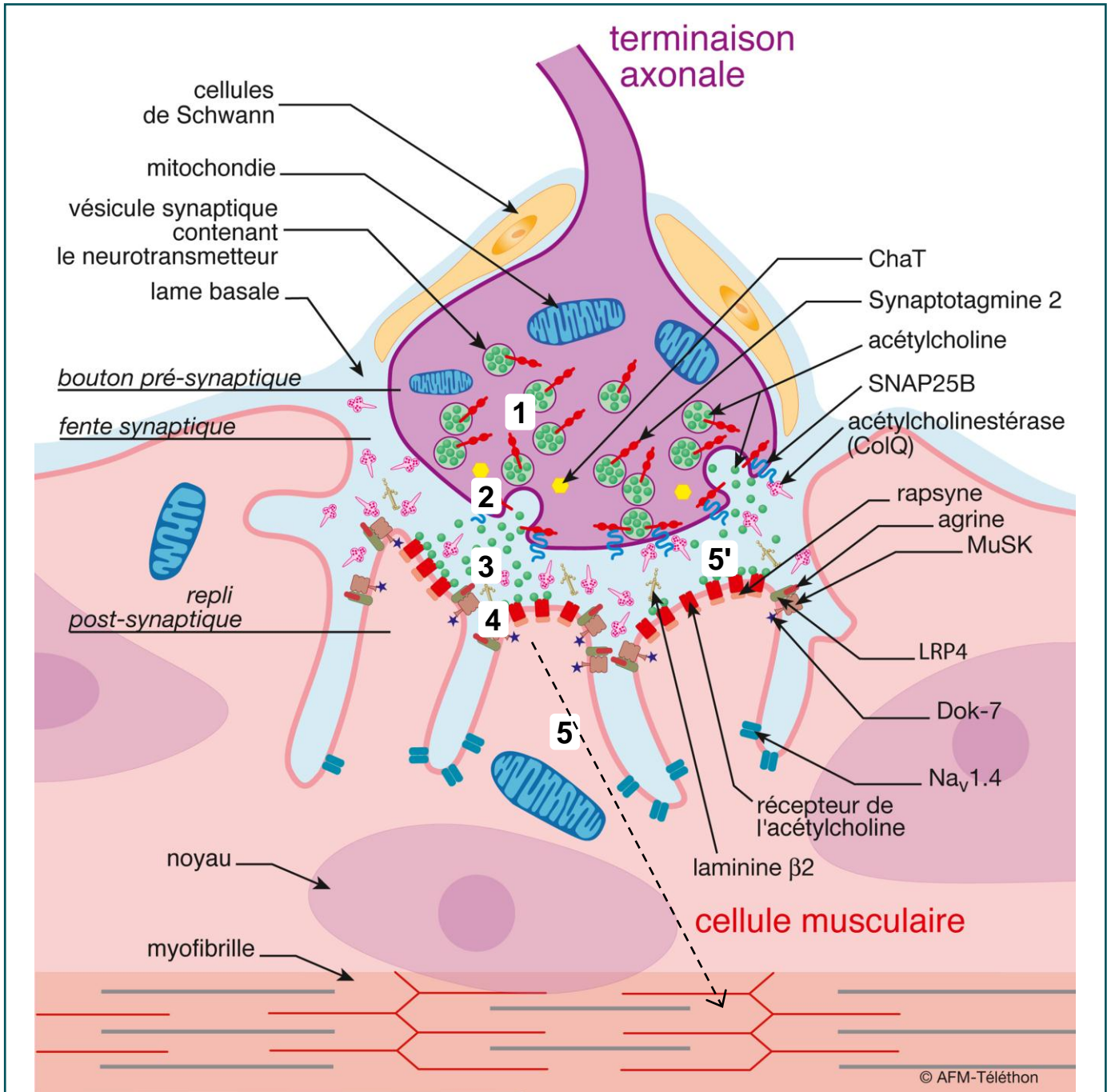
SMC pré-synaptiques		
Gène	Protéine	Fonction
CHAT	Choline acétyltransférase	Synthèse de l'acétylcholine
SNAP25B	SNAP25B	Libération de l'acétylcholine
SYT2	Synaptotagmine 2	Libération de l'acétylcholine
PREPL	Prolyl endopeptidase-like	Libération de l'acétylcholine

SMC synaptiques		
Gène	Protéine	Fonction
COLQ	Collagène Q	Ancrage de l'acétylcholinestérase à la lame basale synaptique
LAMB2	Chaîne bêta 2 de la lamine	Composant essentiel de la lame basale synaptique
AGRN	Agrine	Composant essentiel de la lame basale synaptique. Formation et maintien de la jonction neuromusculaire

SMC post-synaptiques		
Gène	Protéine	Fonction
CHRNA, CHRNA, CHRND, CHRNE CHRNG	Récepteur de l'acétylcholine (5 sous-unités)	Canal ionique à la membrane de la fibre musculaire qui joue un rôle primordial dans la transmission neuromusculaire
RAPSN	Rapsyne	Regroupement des récepteurs de l'acétylcholine
MuSK	Récepteur tyrosine kinase spécifique du muscle	Formation et maintien de la jonction neuromusculaire
DOK-7	DOK-7	
LRP4	LRP4	
SCN4A	Canaux sodium Nav1.4	Contraction de la fibre musculaire

SMC avec un déficit en glycosylation		
Gène	Protéine	Fonction
GFPT1	GFPT1	Étape précoce de l'ajout de sucre (glycosylation) de certaines protéines
DPAGT1	DPAGT1	
ALG2	ALG2	
ALG14	ALG14	

Autres SMC		
Gène	Protéine	Fonction
BIN1, DNM2, MTM1	Amphiphysine, dynamine2, myotubularine...	SMC associé à des myopathies congénitales
SLC25A1	SLC25A1	Transporteur de métabolites à travers la membrane de la mitochondrie



© AFM-Téléthon

La transmission synaptique à la jonction neuromusculaire

Le mouvement volontaire est déclenché par un influx nerveux qui chemine le long des nerfs et arrive au niveau de la jonction entre le nerf et le muscle.

1 : Dans la terminaison axonale du nerf (élément pré-synaptique), le neurotransmetteur acétylcholine est stocké dans des vésicules synaptiques.

2 : L'arrivée de l'influx nerveux à la terminaison nerveuse entraîne la fusion des vésicules avec la membrane pré-synaptique.

3 : Les vésicules libèrent l'acétylcholine dans la fente synaptique.

4 : Les molécules d'acétylcholine libérées vont se fixer sur la membrane de la cellule musculaire (membrane post-synaptique) au niveau des récepteurs de l'acétylcholine.

5 : Cette fixation entraîne un passage d'ions à travers la membrane de la fibre musculaire, qui par une cascade de réactions chimiques aboutit à la contraction des myofibrilles et donc de la fibre musculaire.

5' : Dans le même temps, les molécules d'acétylcholine présentes dans la fente synaptique sont soit recaptées par la membrane pré-synaptique, soit détruites par l'acétylcholinestérase.

La machinerie de la transmission synaptique est alors prête à un nouveau cycle de transmission synaptique.



Les **traitements actuels** des syndromes myasthéniques congénitaux reposent sur les connaissances acquises concernant le fonctionnement de la jonction neuromusculaire et le déroulement de la transmission.

Traitement	Action	Type de SMC
Anti-cholinestérasiques	Augmenter la quantité d'acétylcholine disponible en inhibant l'action de l'acétylcholinestérase, l'enzyme qui dégrade l'acétylcholine au niveau de la fente synaptique.	La plupart des SMC sauf : - SMC liés au déficit en acétylcholinestérase, - SMC en laminine β 2 - SMC à Dok7 - Syndrome du canal lent où ils sont contre-indiqués
3,4-diaminopyridine (3,4-DAP)	Favoriser la libération accrue de vésicule d'acétylcholine	- SMC pré-synaptiques avec réduction de la libération de l'acétylcholine - SMC post-synaptiques (déficit en récepteurs de l'acétylcholine, en rapsyne et en MuSK) - Parfois efficace sur les SMC lié à Dok7 ou à un déficit en acétylcholinestérase
Quinidine et la fluxétine	Réduire le temps d'ouverture des récepteurs de l'acétylcholine	Syndrome du canal lent
Éphédrine	Mécanisme inconnu	- SMC lié à Dok7 - SMC synaptiques
Salbutamol	Mécanisme inconnu	- SMC lié à Dok7 - SMC synaptiques



Des événements médico-scientifiques

▪ Le **13^e Congrès international des maladies neuromusculaires**, soutenu par l'AFM-Téléthon, a réuni plus de mille médecins et chercheurs à Nice du 5 au 10 juillet 2014. Il a été l'occasion de faire le point sur la recherche fondamentale et clinique dans ces maladies, y compris dans les syndromes myasthéniques congénitaux.

Des études cliniques

Des bases de données

Le développement de bases de données de patients permet d'effectuer un recensement des personnes atteintes d'une même maladie, de préciser l'histoire naturelle de celle-ci et d'établir des corrélations génotype/phénotype.

Le réseau français « Syndromes myasthéniques congénitaux »

La base de données du réseau français « Syndromes myasthéniques congénitaux » a été créée en 2001 par des médecins et des chercheurs de l'Institut de Myologie (Paris). Il rassemble des experts médico-scientifiques qui travaillent sur les syndromes myasthéniques congénitaux.

▪ Sur les 300 personnes atteintes de SMC suivies par le réseau français, près de la moitié ont un diagnostic génétique moléculaire connu.

La répartition des différents gènes retrouvés est similaire à d'autres études internationales : les gènes *CHNRE*, *RAPSN*, *COLQ* et *DOK7* sont les plus fréquemment impliqués dans les SMC.

Ce que les médecins appellent l'histoire naturelle d'une maladie est la description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de tout traitement (médicaments, kinésithérapie, chirurgie...).

Les études de corrélations génotype/phénotype recherchent l'existence de liens entre les caractéristiques génétiques, le génotype, et les caractéristiques s'exprimant de façon apparente, le phénotype (taille, couleur et forme des yeux, couleur des cheveux, manifestation d'une maladie...).

On peut ainsi identifier une relation plus ou moins étroite entre la présence d'une anomalie génétique de tel ou tel type et celle de telles ou telles manifestations d'une maladie génétique.

Base de données du réseau français « Syndromes myasthéniques congénitaux » Rechercher des nouveaux gènes, développer des modèles animaux, de nouveaux traitements		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	France	2001

Des essais cliniques

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

Le salbutamol

Le salbutamol (aussi appelé albutérol) est une molécule utilisée dans le traitement de l'asthme, capable d'augmenter le volume des muscles.



Essai de phase I Évaluer l'efficacité de l'albutérol (Promoteur : Mayo Clinic)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée	Début - Fin
Essai terminé. Données en cours d'analyse	21 (2 ans et plus)	États-Unis	3 ans	Septembre 2010 – Août 2013

Au cours d'un essai clinique de **phase I** un médicament dont l'intérêt thérapeutique a été montré sur des modèles animaux et/ou cellulaires (essais précliniques) est administré pour la première fois à un petit groupe de volontaires sains, plus rarement à des malades, afin d'évaluer leur tolérance à la substance en fonction de la dose (Comment le futur traitement est-il absorbé et éliminé ? Comment se fait sa répartition dans les organes ? Est-il toxique et à quelles doses ? Existe-t-il des effets secondaires ?).

➤➤ [Essais cliniques et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

D'autres avancées médico-scientifiques

Deux nouveaux gènes impliqués dans les SMC présynaptiques

Grâce aux techniques de séquençage de nouvelle génération, deux nouveaux gènes impliqués dans les SMC présynaptiques ont été identifiés. Il s'agit du **gène codant la synaptotagmine 2** et du **gène codant la SNAP25B**, deux protéines qui interviennent dans le processus de libération de l'acétylcholine.

Dans les 2 cas, les vésicules contenant l'acétylcholine ne fusionnent pas avec la membrane pré-synaptique. L'acétylcholine n'est alors pas libérée dans la fente synaptique.

Mutant SNAP25B causes myasthenia, cortical hyperexcitability, ataxia, and intellectual disability

Shen XM, Selcen D, Brengman J, Engel AG. *Neurology*. 2014 (Déc). 83(24) : 2247-55.

Synaptotagmin 2 mutations cause an autosomal-dominant form of Lambert-eaton myasthenic syndrome and nonprogressive motor neuropathy.

Herrmann DN, Horvath R, Sowden JE, Gonzalez M, Sanchez-Mejias A, Guan Z, Whittaker RG, Almodovar JL, Lane M, Bansagi B, Pyle A, Boczonadi V, Lochmüller H, Griffin H, Chinnery PF, Lloyd TE, Littleton JT, Zuchner S. *Am J Hum Genet.*, 2014 (Sept). 95(3) : 332-9.

Mise en évidence d'un syndrome myasthénique congénital associé à des anomalies d'un transporteur mitochondrial

Des anomalies dans le gène *SLC25A1* ont été découvertes chez deux frères atteints de SMC. Le gène *SLC25A1* code une protéine (transporteur) qui permet à certaines molécules de traverser la membrane des mitochondries.

Le transporteur ne fonctionne pas convenablement et des anomalies de la jonction neuromusculaire ont été observées chez ces deux personnes.

Mutations in the Mitochondrial Citrate Carrier SLC25A1 are Associated with Impaired Neuromuscular Transmission

Chaouch A, Porcelli V, Cox D, Edvardson S, Scarcia P, De Grassi A, Pierri CL, Cossins J, Laval SH, Griffin H, Muller JS, Evangelista T, Topf A, Abicht A, Huebner A, von der Hagen M, Bushby K, Straub V, Horvath R, Elpeleg O, Palace J, Senderek J, Beeson D, Palmieri L, Lochmüller H. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 2014 (Juin).

Les **techniques de séquençage de nouvelle génération** permettent de rechercher de nouveaux gènes ou d'identifier de nouvelles anomalies génétiques dans des gènes connus. Elles sont plus rapides et plus précises que les techniques standards.

La **jonction neuromusculaire** est la zone de communication entre le nerf par qui le signal de contraction (influx nerveux) arrive et le muscle qui se contracte sous l'impulsion de l'influx nerveux.



Les rôles de l'agrine et de LRP4 se précisent

La jonction neuromusculaire est une zone importante pour le déclenchement de la contraction musculaire. Sa formation nécessite l'interaction de l'agrine avec la protéine LRP4 pour activer le récepteur MuSK. Une fois activé, MuSK interagit à l'intérieur de la cellule avec la protéine Dok7, qui, elle, active des molécules importantes pour la formation de la jonction neuromusculaire.

Ce complexe dans lequel toutes ces protéines sont impliquées joue un rôle crucial : des anomalies dans un gène codant l'une de ces protéines sont à l'origine de SMC post-synaptiques.

▪ Deux articles, publiés en octobre et novembre 2014, apportent des précisions quant aux **rôles de la protéine LRP4 et de l'agrine** au niveau de la jonction neuromusculaire.

L'agrine joue un rôle essentiel dans le maintien de la jonction neuromusculaire spécialement après la naissance.

LRP4 régule la stabilité de l'agrine et, de ce fait, est aussi essentielle au maintien de la jonction neuromusculaire.

LRP4 is critical for neuromuscular junction maintenance.

Barik A, Lu Y, Sathyamurthy A, Bowman A, Shen C, Li L, Xiong WC, Mei L. *J Neurosci.* 2014 (Oct). 34(42) : 13892-905.

The MuSK activator agrin has a separate role essential for postnatal maintenance of neuromuscular synapses.

Tezuka T, Inoue A, Hoshi T, Weatherbee SD, Burgess RW, Ueta R, Yamanashi Y. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2014 (Nov). 111(46) : 16556-61.

Effet neuroprotecteur à long terme de la fluoxétine dans une souris modèle du syndrome du canal lent

Dans un article publié en octobre 2014, une équipe américaine rapportent les effets bénéfiques de la fluoxétine, un antidépresseur, dans des souris modèles du syndrome du canal lent. Non seulement un traitement prolongé de fluoxétine exerce un **effet neuroprotecteur à long terme** mais il **améliore** aussi **les performances motrices de ces souris**.

Fluoxetine is neuroprotective in slow-channel congenital myasthenic syndrome.

Zhu H, Grajales-Reyes GE, Alicea-Vázquez V, Grajales-Reyes JG, Robinson K, Pytel P, Báez-Pagán CA, Lasalde-Dominicci JA, Gomez CM. *Exp Neurol.*, 2014 (Oct).

Nécessité de réaliser des essais contrôlés, randomisés, pour évaluer les effets de l'éphédrine dans les SMC

Une revue Cochrane faisant une analyse critique des articles scientifiques relatifs aux essais cliniques concernant l'éphédrine dans les syndromes myasthéniques congénitaux a été publiée en décembre 2014.

Les auteurs ont recensé **37 études de l'effet de l'éphédrine** chez des participants atteints de SMC mais n'ont recensé **aucun essai contrôlé, randomisé**.

Cette revue Cochrane conclut au besoin de réaliser des essais contrôlés, randomisés, pour évaluer les effets de l'éphédrine dans les syndromes myasthéniques congénitaux.

Ephedrine for myasthenia gravis, neonatal myasthenia and the congenital myasthenic syndromes.

Vrinten C, van der Zwaag AM, Weinreich SS, Scholten RJ, Verschuuren JJ. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2014 (Dec).12 : CD010028.

Une **revue Cochrane** a pour but d'identifier quelles pratiques de soins sont efficaces, celles qui ne marchent pas et celles qui éventuellement sont néfastes. Elle repose sur une compilation et une analyse exhaustive de la littérature médicale et scientifique sur un sujet donné. Le processus suit une méthodologie rigoureuse : recensement des études publiées, sélection de celles qui sont méthodologiquement recevables, analyse de leurs données combinées (méta-analyse). Le résultat de cette méta-analyse fait généralement autorité.

Un **essai contrôlé** est un essai qui compare l'efficacité de la substance testée à celle d'un placebo ou d'une substance active connue : une partie des participants prend un placebo ou une autre substance active et constitue un groupe "contrôle".

Dans un **essai randomisé**, les participants sont répartis par tirage au sort dans les différents groupes.



Le transfert du gène *DOK7* par thérapie génique augmente la taille de la jonction neuromusculaire des souris modèles de SMC lié à *DOK7*.

Dans le SMC lié à des mutations dans le gène *DOK7*, les jonctions neuromusculaires sont 2 fois plus petites que la normale.

Pour augmenter la taille des jonctions neuromusculaires, une équipe japonaise a injecté un virus adéno-associé (AAV) transportant le gène *DOK7* à des souris modèles de SMC lié à *DOK7*.

▪ Les résultats publiés en septembre 2014 ont mis en évidence une augmentation de la taille des jonctions neuromusculaires et une restauration de l'activité motrice. **La survie des souris ainsi traitées atteignait plus d'un an**, alors qu'elle ne dépassait pas 10 jours pour les souris non traitées.

Neuromuscular disease. *DOK7* gene therapy benefits mouse models of diseases characterized by defects in the neuromuscular junction.

Arimura S, Okada T, Tezuka T, Chiyo T, Kasahara Y, Yoshimura T, Motomura M, Yoshida N, Beeson D, Takeda S, Yamanashi Y.

Science. 2014 (Sept).345(6203) : 1505-8.

Le virus adéno-associé (AAV pour adeno-associated virus) est un petit virus à ADN, qui peut infecter l'être humain. Toutefois, il ne provoque pas de maladie et n'entraîne qu'une réponse immunitaire de défense modérée. Une fois à l'intérieur des cellules, l'AAV, comme tous les virus, incorpore ses gènes dans l'ensemble des gènes de la cellule infectée. Il est utilisé en génie génétique comme vecteur pour la thérapie génique.



Pour en savoir plus sur la recherche dans [la maladie neuromusculaire] vous pouvez consulter le *Zoom sur...la recherche dans la [maladie neuromusculaire]* qui présente les connaissances scientifiques et les pistes thérapeutiques dans la [maladie neuromusculaire].

»» [Zoom sur... la recherche dans les syndromes myasthéniques congénitaux](#)

Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans les maladies neuromusculaires sur **WEB** www.afm-telathon.fr > Voir toutes les actus > Maladies