

# AVANCÉES dans les syndromes myasthéniques congénitaux

- > *SMC synaptiques*
- > *SMC pré-synaptiques*
- > *SMC post-synaptiques*
- > *SMC avec un déficit en glycosylation*
- > *syndrome du canal lent*
- > *myasthénie infantile familiale*

SAVOIR &  
COMPRENDRE

AVANCÉES  
DE LA  
RECHERCHE



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 de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2018, présente les actualités de la 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](http://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

<b>Des évènements médico-scientifiques .....</b>	<b>5</b>
Congrès international de la <i>World Muscle Society</i> .....	5
<b>La base de données du réseau français « Syndromes myasthéniques congénitaux » .....</b>	<b>5</b>
<b>Des essais cliniques .....</b>	<b>6</b>
La 3,4-diaminopyridine .....	6
<b>D'autres avancées médico-scientifiques.....</b>	<b>6</b>
Un nouveau gène impliqué dans une forme de syndrome myasthénique congénital présynaptique .....	6
Un effet fondateur d'une anomalie du gène <i>CHRNE</i> au Brésil .....	7
Une étude des effets du salbutamol dans des modèles animaux de SMC .....	7
Un traitement par agrine se révèle efficace dans des modèles de SMC lié à <i>MYO9A</i> .....	7



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 (pré-synaptique) transmet l'influx nerveux à la cellule en aval (post-synaptique).

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**, c'est-à-dire la zone de contact (synapse) 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. La jonction neuromusculaire est la zone de transmission au muscle de l'ordre de contraction du nerf moteur.

- D'origine génétique, ils sont liés au déficit ou à la formation anormale d'une protéine importante pour le fonctionnement et/ou la structure de la jonction neuromusculaire.

- 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 SMC liés à des gènes codant des protéines 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.



SMC pré-synaptiques		
Gène	Protéine	Fonction
<i>ChAT</i>	Choline acétyltransférase	Synthèse de l'acétylcholine
<i>SLC5A7</i>	Transporteur pré-synaptique de la choline	Synthèse de l'acétylcholine
<i>PREPL</i>	Prolyl endopeptidase-like	Libération de l'acétylcholine
<i>SNAP25B</i>	SNAP25B	Libération de l'acétylcholine
<i>SYT2</i>	Synaptotagmine 2	Libération de l'acétylcholine
<i>SLC18A3</i>	Transporteur vésiculaire de l'acétylcholine	Libération de l'acétylcholine
<i>SYB1</i> (ou <i>VAMP1</i> )	Synaptobrevine 1	Libération de l'acétylcholine
<i>RPH3A</i>	Rabphiline 3a	Libération de l'acétylcholine et recyclage des vésicules synaptiques

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

SMC post-synaptiques		
Gène	Protéine	Fonction
<i>CHRNA</i> , <i>CHRNA</i> , <i>CHRNB</i> , <i>CHRND</i> , <i>CHRNE</i> , <i>CHRNG</i>	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
<i>RAPSN</i>	Rapsyne	Regroupement des récepteurs de l'acétylcholine
<i>MuSK</i>	Récepteur tyrosine kinase spécifique du muscle	Formation et maintien de la jonction neuromusculaire
<i>DOK-7</i>	DOK-7	
<i>LRP4</i>	LRP4	
<i>COL13A1</i>	Chaîne $\alpha$ du collagène 13	
<i>SCN4A</i>	Canaux sodium Nav1.4	Contraction de la fibre musculaire
<i>PLEC</i>	Plectine	Liaison des composants de la cellule à la membrane

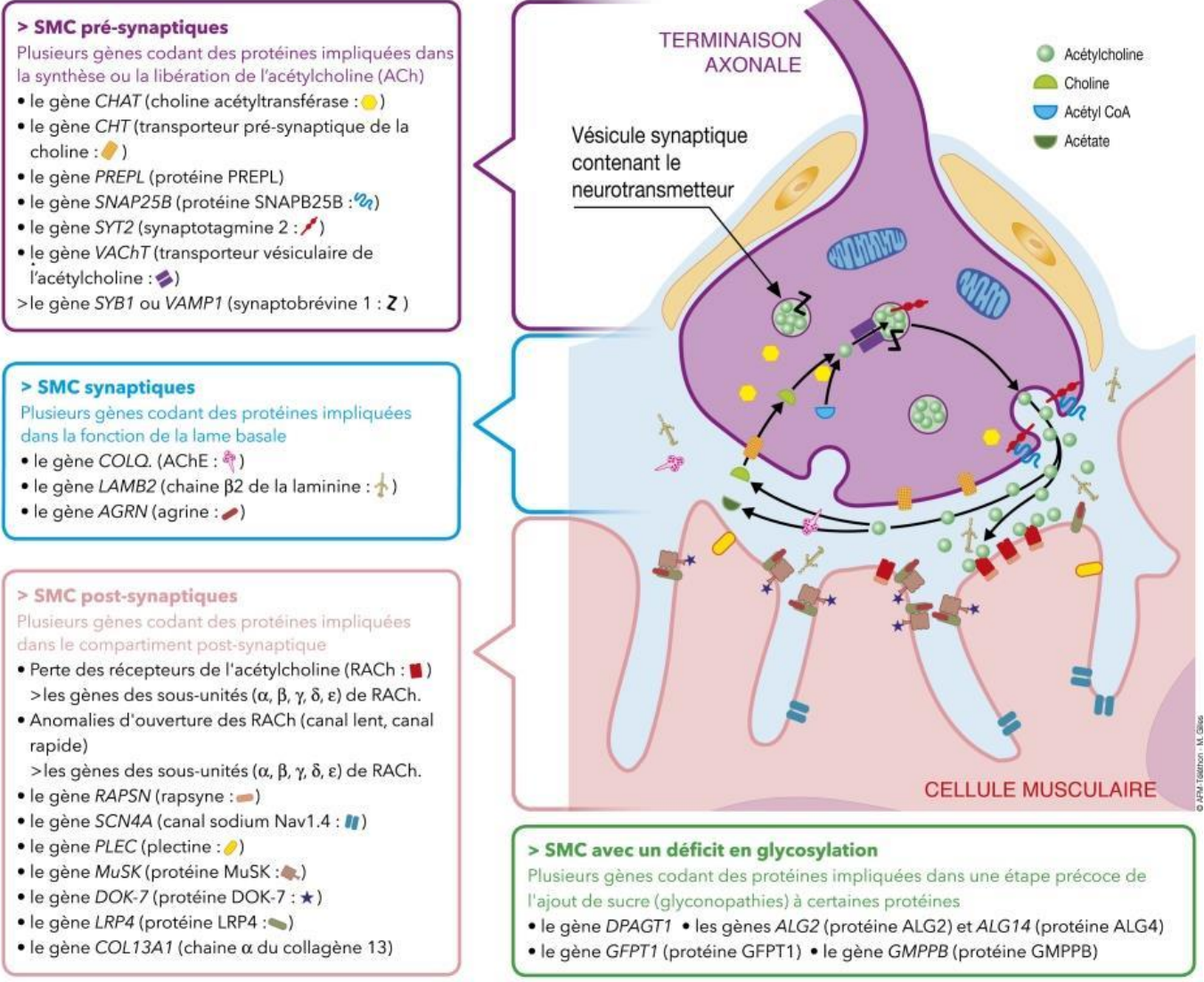
SMC avec un déficit en glycosylation		
Gène	Protéine	Fonction
<i>GFPT1</i>	GFPT1	Étape précoce de l'ajout de sucre (glycosylation) de certaines protéines
<i>DPAGT1</i>	DPAGT1	
<i>ALG2</i>	ALG2	
<i>ALG14</i>	ALG14	
<i>GMPPB</i>	GMPPB	

Autres SMC		
Gène	Protéine	Fonction
<i>BIN1</i> , <i>DNM2</i> , <i>MTM1</i>	Amphiphysine, dynamine2, myotubularine...	SMC associé à des myopathies congénitales
<i>SLC25A1</i>	SLC25A1	Transporteur de métabolites à travers la membrane de la mitochondrie
<i>MYO9A</i>	Myosine non conventionnelle	



**Jonction neuromusculaire et syndromes myasthéniques congénitaux.**

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



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. Si ces traitements sont disponibles, leur efficacité est variable selon les formes de SMC, et même parfois selon les personnes présentant une même forme de SMC.

Traitement	Action	Indications
<b>Anti-cholinestérasiques</b>	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 lié au déficit en acétylcholinestérase (COLQ), - SMC en laminine β2 - SMC à Dok7 - Syndrome du canal lent



Traitement	Action	Indications
<b>3,4-diaminopyridine (3,4-DAP)</b>	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
<b>Quinidine et fluxétine</b>	Réduire le temps d'ouverture des récepteurs de l'acétylcholine	- Syndrome du canal lent
<b>Éphédrine</b>	Mécanisme inconnu	- SMC lié à Dok7 - SMC synaptiques
<b>Salbutamol</b>	Mécanisme inconnu	- SMC lié à Dok7 ou COLQ - SMC synaptiques

## Des évènements médico-scientifiques

### Congrès international de la *World Muscle Society*

Le Congrès international de la *World Muscle Society (WMS)* est un congrès annuel de référence sur les maladies neuromusculaires.

À l'occasion de sa 22<sup>ème</sup> édition (*WMS 2017*) qui s'est déroulé à Saint Malo, du 3 au 7 octobre 2017, des discussions ont porté sur la formation et le maintien de la jonction neuromusculaire.

### La base de données du réseau français « Syndromes myasthéniques congénitaux »

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, d'établir des corrélations génotype/phénotype et de faciliter le recrutement de patients dans les essais cliniques.

La base de données du réseau français « Syndromes myasthéniques congénitaux » a été créée en 2001 par 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 ces SMC.

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

*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 traitement.*

**Les bases de corrélations génotype/phénotype** recherchent l'existence de liens entre les caractéristiques génétiques, le génotype, et les caractéristiques s'exprimant de façon apparente, le phénotype (taille, couleur et forme des yeux, couleur des cheveux, manifestation d'une maladie...). On peut ainsi identifier une relation plus ou moins étroite entre la présence d'une anomalie génétique et les manifestations d'une maladie génétique.





## 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.

### La 3,4-diaminopyridine

La 3,4-diaminopyridine (ou 3,4-DAP ou amifampridine phosphate ou Firdapse®) est un médicament qui permet une libération accrue de vésicules d'acétylcholine.

- Plusieurs essais de cette molécule sont menés dans les SMC.

Essai à long terme				
Évaluer l'efficacité et les effets secondaires du 3,4-diaminopyridine (Promoteur : Lahey Clinic)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	25 (plus de 18 ans)	États-Unis	1 à 10 ans	Juin 2001 – Juin 2020

Essai de phase III				
Évaluer la sécurité d'évaluation et l'efficacité du 3,4-diaminopyridine (Promoteur : Catalyst Pharmaceuticals)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	20 (2 à 70 ans)	Canada, États-Unis	8 semaines	Janvier 2016 – Décembre 2018

Au cours d'un **essai clinique de phase III**, un médicament, pour lequel on a déterminé lors d'essais antérieurs l'innocuité et le dosage optimum (essais de phase I et II), est administré à un grand groupe de malades, sur une longue durée, dans le but d'évaluer son efficacité thérapeutique en la comparant à celle d'un traitement de référence ou un placebo.

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

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 standard.

**Séquencer l'ADN** permet de déterminer l'ordre (la séquence) des nucléotides successifs constituant l'ADN. En comparant les séquences d'une personne atteinte d'une maladie génétique et d'une personne indemne, on peut mettre en évidence une anomalie génétique.

L'**exome** est l'ensemble des exons du génome qui codent des protéines.

## D'autres avancées médico-scientifiques

### Un nouveau gène impliqué dans une forme de syndrome myasthénique congénital présynaptique

Ces dernières années, de nouvelles techniques de diagnostic génétiques ont été mises au point. Ces techniques de séquençage dites de nouvelle génération permettent de séquencer simultanément des centaines de gènes, voir l'exome ou le génome entier.

- Elles ont permis d'identifier, chez une petite fille de 11 ans présentant une forme modérée de SMC associée à des manifestations neurologiques, des anomalies dans le **gène RPH3A**. Ce gène code la rabphiline 3a, une protéine qui régule la transmission des neurotransmetteurs dans les neurones présynaptiques et le recyclage des vésicules synaptiques. Un traitement par salbutamol s'est montré efficace chez la petite fille.

Ce gène n'ayant été mis en cause que chez une seule personne jusqu'à présent, son implication devra être confirmée chez d'autres personnes atteintes de SMC.

#### Presynaptic congenital myasthenic syndrome with altered synaptic vesicle homeostasis linked to compound heterozygous sequence variants in RPH3A.

Maselli RA, Vázquez J, Schrupf L, Arredondo J, Lara M, Strober JB, Pytel P, Wollmann RL, Ferns M.

*Mol Genet Genomic Med.*, 2018 (Fév).



## Un effet fondateur d'une anomalie du gène *CHRNE* au Brésil

La moitié des formes de SMC sont dues à des anomalies du gène *CHRNE*. Plusieurs anomalies dans ce gène ont été décrites et certaines d'entre elles ont été plus particulièrement retrouvées dans certains pays. En particulier, une étude avait mis en évidence une anomalie du gène retrouvée chez un tiers des familles atteintes de SMC dans une région du Sud du Brésil.

▪ Une nouvelle étude réalisée dans d'autres régions du Brésil a permis de retrouver cette anomalie chez 32 personnes sur 84 personnes atteintes de SLC étudiées. Cela confirme la **forte fréquence de cette anomalie génétique au Brésil** et laisse supposer un effet fondateur.

### *A common CHRNE mutation in Brazilian patients with congenital myasthenic syndrome.*

Estephan EP, Sobreira CFDR, Dos Santos ACJ, Tomaselli PJ, Marques W Jr., Ortega RPM, Costa MCM, da Silva AMS, Mendonça RH, Caldas VM, Zambon AA, Abath Neto O, Marchiori PE, Heise CO, Reed UC, Azuma Y, Töpf A, Lochmüller H, Zanoteli E. *J Neurol*, 2018 (Mars).

## Une étude des effets du salbutamol dans des modèles animaux de SMC

Parmi les traitements actuels des SMC figure le **salbutamol**, une molécule utilisée dans le traitement de l'asthme et capable d'augmenter le volume des muscles mais dont le mécanisme d'action dans les SMC n'est pas encore connu.

▪ Des chercheurs ont étudié les effets du salbutamol dans deux modèles de poisson zèbre présentant soit un déficit en Dok7 ou soit un déficit en MuSK. Dans les 2 modèles, le salbutamol semble agir sur la formation de la jonction neuromusculaire et sur les récepteurs de l'acétylcholine au niveau de la membrane post-synaptique. A l'état embryonnaire ou larvaire, le salbutamol améliore les défauts de mobilité des poissons zèbres.

### *The Beta-Adrenergic Agonist Salbutamol Modulates Neuromuscular Junction Formation in Zebrafish Models of Human Myasthenic Syndromes.*

McMacken G, Cox D, Roos A, Müller J, Whittaker R, Lochmüller H. *Hum Mol Genet.*, 2018 (Fév).

## Un traitement par agrine se révèle efficace dans des modèles de SMC lié à *MYO9A*

Les formes de SMC liées à des anomalies du gène *MYO9A* n'ont été identifiées que depuis 2016.

▪ En utilisant un modèle de cellules n'exprimant pas *MYO9A*, une équipe européenne a mis en évidence une altération du transport intracellulaire de protéines et plus spécifiquement celui de l'agrine.

Un traitement par agrine d'un modèle de poisson zèbre exprimant peu de *MYO9A* a corrigé les défauts de croissance des neurones et a **amélioré leur mobilité**.

### *MYO9A deficiency in motor neurons is associated with reduced neuromuscular agrin secretion.*

O'Connor E, Phan V, Cordts I, Cairns G, Hettwer S, Cox D, Lochmüller H, Roos A. *Hum Mol Genet.*, 2018 (Fév).



▪ Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans les maladies neuromusculaires sur :

**WEB** [www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr) > Voir toutes les actus > Maladies

*On parle d'effet fondateur lorsque, dans une population donnée, l'anomalie génétique en cause dans une maladie génétique est identique et issue d'un ancêtre commun, chez toutes les personnes atteintes de cette maladie.*

*Le poisson-zèbre est un modèle animal très utilisé en biologie du développement. Son rythme de vie est adapté au travail de recherche en laboratoire et ses embryons sont totalement transparents, ce qui permet d'observer directement le développement des organes sans recourir à des techniques longues ou sophistiquées.*