

JUIN 2024

SAVOIR &
COMPRENDRE

AVANCÉES
DE LA
RECHERCHE



Avancées 2024 dans les myopathies congénitales



Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2024, présente les actualités de la recherche de ces 12 derniers mois concernant les myopathies congénitales : essais ou études cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...





Sommaire

Rédaction

▪ Hélène Rivière - 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

4 faits marquants de ces 12 derniers mois	3
Les myopathies congénitales	4
Avancées dans les myopathies congénitales	6
Pistes des modulateurs du sarcomère	6
Des essais cliniques en cours dans le monde	7
Des études cliniques en cours dans le monde	8
Des recommandations issues de l'expérience des participants	10
Avancées dans les myopathies avec cores	10
Avancées dans les myopathies liées à <i>RYR1</i>	10
Avancées dans les myopathies liées à <i>CACNA1S</i>	14
Avancées dans la myopathie liée à <i>STAC3</i>	15
Avancées dans les myopathies liées à la sélénoprotéine N	16
Avancées dans les myopathies liées à la titine	17
Avancées dans la myopathie liée au complexe ASC1	19
Avancées dans les myopathies liées à <i>MEGF10</i>	19
Avancées dans les myopathies à némaline	20
Avancées dans les myopathies à némaline liées à la nébuline	22
Avancées dans les myopathies liées à l'actine α	23
Avancées dans la myopathie liée à <i>TPM3</i>	24
Avancées dans les myopathies liées à la tropomyosine 2	26
Avancées dans les myopathies liées à la troponine T1	27
Avancées dans la myopathie liée à <i>KLHL40</i>	27
Autres avancées dans la myopathie liée à <i>KBTBD13</i>	29
Avancées dans les myopathies liées à la léiomodine 3	29
Avancées dans les myopathies liées à <i>ADSSL1</i>	29
Avancées dans les myopathies centronucléaires	30
Avancées dans la myopathie centronucléaire liée à <i>DNM2</i>	31
Avancées dans la myopathie centronucléaire liée à <i>BIN1</i>	33
Avancées dans la myopathie myotubulaire	34
Avancées dans la myopathie liée à <i>SPEG</i>	37
Une nouvelle forme de myopathie centronucléaire liée à <i>PLN</i> ?	38
Avancées dans les myosinopathies	38
Avancées dans la myopathie liée à <i>MYH7</i>	39
Avancées dans la myopathie liée à la myosine rapide 2A	40
Avancées dans la myopathie liée à <i>MYBPC1</i>	40
Avancées dans les myopathies à agrégats tubulaires	41
Myopathie à agrégats tubulaires liée à <i>STIM1</i>	42
Avancées dans des myopathies congénitales ultra-rares et atypiques	42
Myopathie liée à <i>MYOD1</i>	42
Myopathie congénitale avec rhabdomyolyse liée à <i>DNMT3</i>	43
Myopathie congénitale liée à <i>SOX8</i>	43
Myopathie congénitale liée à <i>JPH1</i>	43
Myopathie congénitale liée à <i>SRPK3</i>	44



4

faits marquants de ces 12 derniers mois

**Des descriptions de nouveaux cas, voire de nouvelles maladies**

- Les myopathies congénitales sont des maladies rares, souvent mal connues et mal reconnues. De nouvelles formes de myopathie congénitale, encore plus exceptionnelles, sont diagnostiquées grâce **aux nouvelles techniques de génétique moléculaire**.

**Des modèles expérimentaux indispensables**

- Des nouveaux modèles cellulaires ou animaux ont été mis au point pour mieux comprendre les mécanismes en jeu dans les myopathies congénitales et tester de nouvelles molécules en laboratoire : **des lignées cellulaires** obtenues à partir de cellules de patients comme dans des myopathies congénitales liées à *RYR1* ; **des modèles de poissons-zèbre** développés pour la myopathie liée à *CACNA1S* et cinq formes de myopathie à némaline liées à différentes anomalies du gène *NEB*.

**Plusieurs stratégies thérapeutiques à l'étude chez l'animal**

- De nouvelles pistes thérapeutiques continuent d'être explorées comme **l'édition génomique de base** dans la myopathie liée à *RYR1*, des petites molécules **activatrices de la troponine** dans la myopathie à némaline liée à *ACTA1*, des **activateurs de la myosine** dans la myopathie à némaline liée à *NEB* ou des **inhibiteurs de la myosine** dans les myopathies liées à *TPM2*, *TPM3* ou *TNNT1*.
- **L'acide tauro-urso-désoxycholique** (TUDCA) dans la myopathie liée à *SELENON* et les **inhibiteurs du SOCE** dans les myopathies liées à *STIM1* ou *ORAI1* donnent également des résultats précliniques encourageants.
- Une nouvelle piste à l'étude dans la myopathie myotubulaire consiste à **inhiber l'enzyme PI3K-C2β** dont l'action est inverse de celle de la myotubularine.

**Des essais chez l'homme**

- Un médicament en développement aux États-Unis, de la **famille des rycal**, a donné des premiers résultats encourageants chez l'homme dans les myopathies liées à *RYR1* avec fuite calcique.
- Des résultats de l'essai de **thérapie génique** dans la myopathie myotubulaire contrastés : sur les 24 enfants traités, quatre sont décédés mais 16 sont capables de respirer sans assistance, 20 sont en capacité de tenir assis, 12 peuvent se lever seuls et 8 marcher sans aide.



Les myopathies congénitales



Ensemble hétérogène de maladies génétiques rares du muscle (myopathie), se manifestant le plus souvent dès la naissance ou dans les premiers mois de vie (congénitale) et classées selon les anomalies structurales de la fibre musculaire.

Myopathies à cores

Les plus fréquentes. Présence de zones anormales, les « cores », à l'intérieur des fibres musculaires : cores centraux, multi-minicores, cores et bâtonnets.

Myopathies à némaline

Présence anormale d'agrégats de protéines en forme de bâtonnets (mais aussi de « casquette ») dans les fibres musculaires.

Myopathies centronucléaires

Localisation inhabituelle des noyaux au centre des fibres musculaires : myopathie centronucléaire et myopathie myotubulaire.

Myosinopathies

Présence à l'intérieur des fibres musculaires d'amas de protéines contenant de la myosine anormale.

Myopathies à agrégats tubulaires

Présence d'agencements réguliers de tubules de membranes centraux ou sous la membrane en particulier des fibres de type 2.

Myopathies avec disproportion de types de fibres

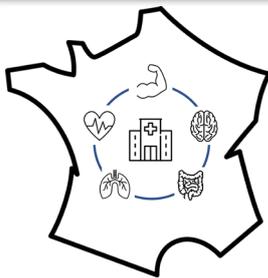
Fibres musculaires de type 1 plus petites (hypotrophie) que les fibres de type 2.

Myopathies congénitales ultrarares

Principaux symptômes

-  Faiblesse musculaire, manque de tonus musculaire (hypotonie) entraînant des difficultés motrices et respiratoires
-  Rétractions musculaires ou enraidissements articulaires.
-  Atteinte cardiaque ou risque d'hyperthermie maligne possible.
-  Très variables selon les personnes et selon le début de la maladie : plus la maladie apparaît tôt, plus elle tend à être sévère, bien que dans certains cas une amélioration n'est pas exclue.

Prise en charge



- Traiter les différents symptômes avec une prise en charge pluridisciplinaire dans les Centres de références ou de compétence.
- Prévenir les éventuelles complications.
- Améliorer la qualité de vie.

Diagnostic



Diagnostic clinique

Examen clinique par le médecin : localiser le déficit musculaire



Diagnostic génétique

Analyse de sang : définir le gène en cause



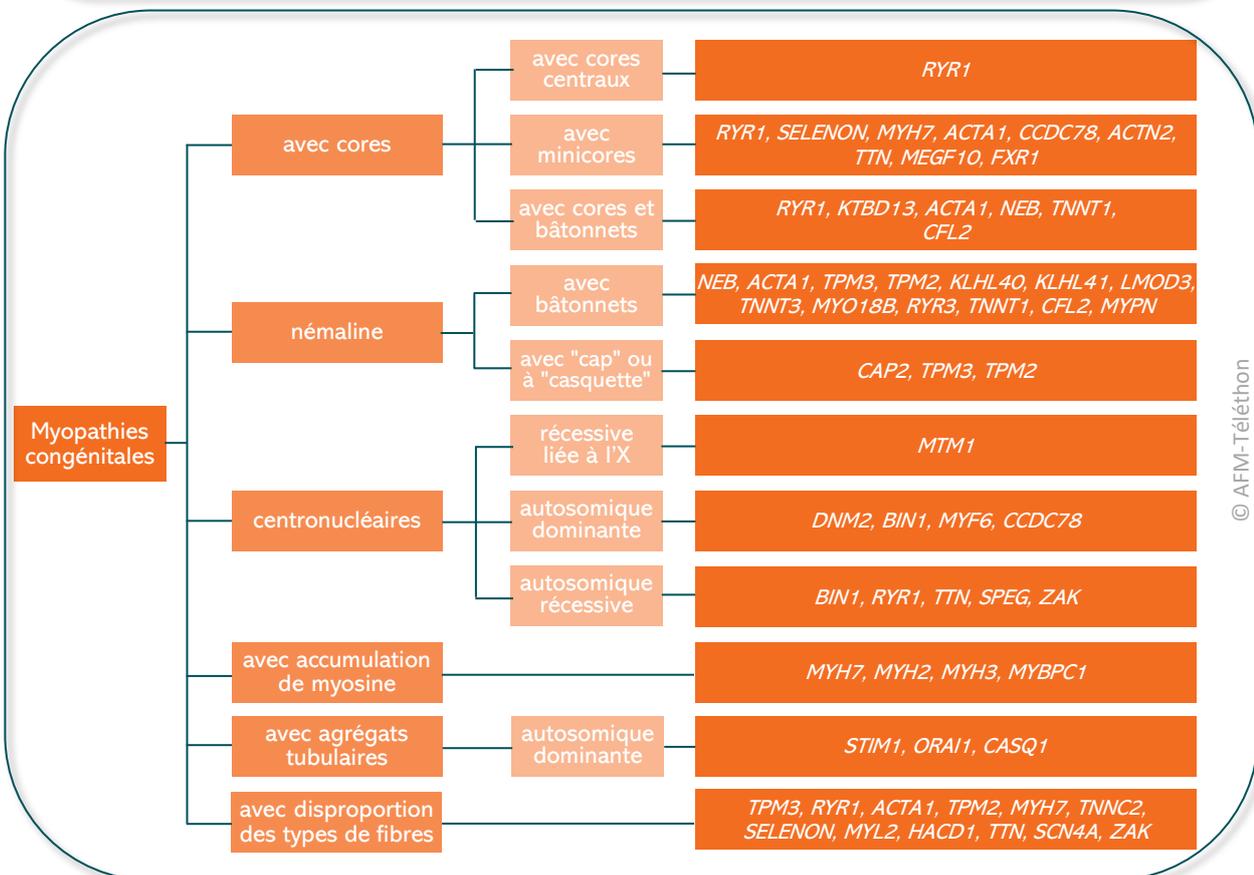
Diagnostic histologique

Étude du tissu musculaire : caractériser les anomalies structurales dans la fibre musculaire



À quoi sont-elles dues ?

- **Près de 40 gènes impliqués** codant des protéines qui interviennent dans le fonctionnement ou la structure du muscle comme :
 - le déclenchement de la contraction musculaire (couplage excitation-contraction) : myopathies liées à *RYR1*, *CACNA1S* ou *STAC3* ;
 - le maintien des stocks de calcium touché : myopathies liées à *STIM1*, *ORAI1* ou *CASQ1* ;
 - les interactions des filaments fins et épais qui génèrent la contraction musculaire : la plupart des gènes impliqués dans les myopathies à némaline, et myosinopathies ;
 - le transport de matériel à l'intérieur de la cellule ou la formation et le maintien des triades : myopathie myotubulaire liée à *MTM1* ou myopathies centronucléaires liées à *DNM2* et *BIN1* ;
 - le stress oxydatif : myopathie à multiminicores due à un déficit en sélénoprotéine N, laquelle a un effet protecteur contre le stress oxydatif.
- Transmission **autosomique dominante, récessive ou récessive liée à l'X**



En chiffres



1,5 personnes atteintes sur 100 000



115 articles scientifiques publiés entre mai 2023 et mai 2024 (PubMed)

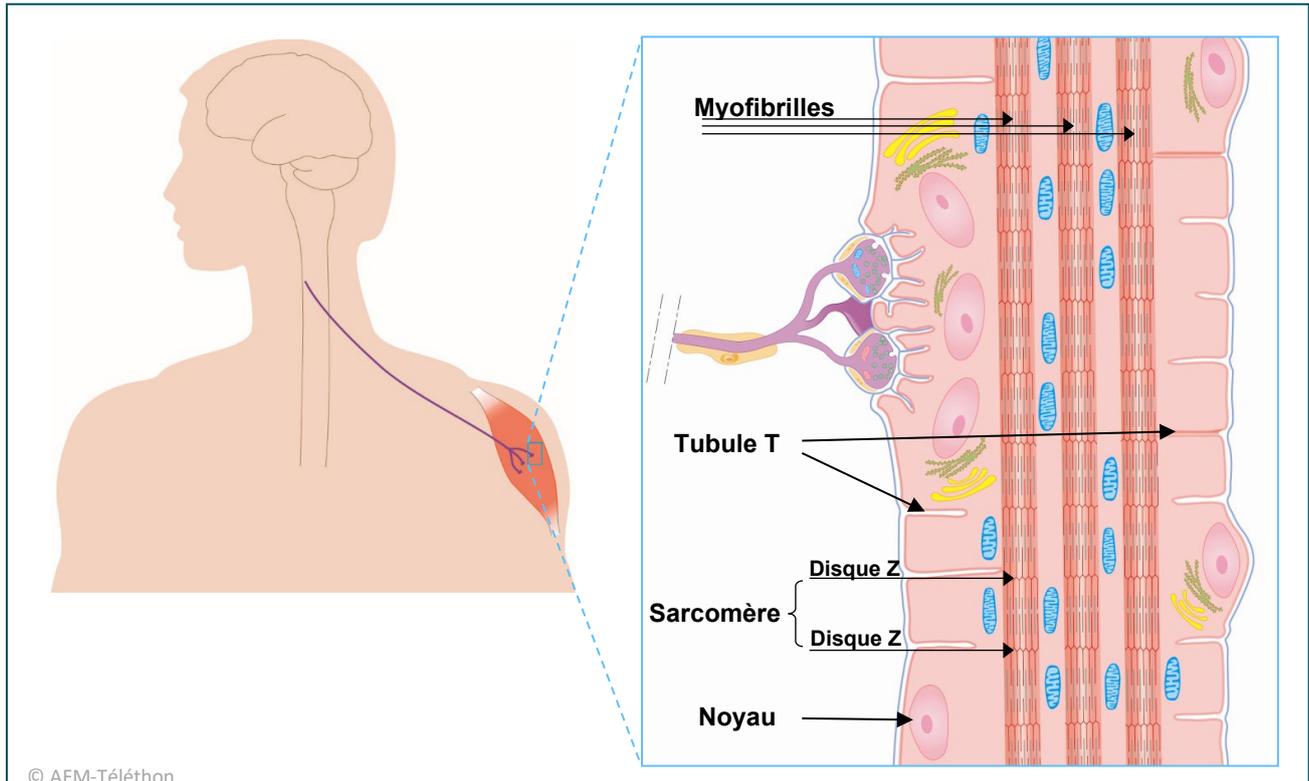


5 essais cliniques et **11** études cliniques (ClinicalTrials.gov au 31/05/24)

Pour en savoir plus sur les myopathies congénitales www.afm-telathon.fr/fr/fiches-maladies/myopathies-congenitales



Avancées dans les myopathies congénitales



© AFM-Téléthon

Les myofibrilles sont constituées d'une succession de sarcomères

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

Pistes des modulateurs du sarcomère

De petites molécules qui agissent sur les constituants du sarcomère ont été développées ces dernières années pour traiter des maladies caractérisées par une diminution de force ou une atteinte de la relaxation du muscle cardiaque ou squelettique, comme certaines myopathies congénitales.

Sensibilisateurs du calcium

Des molécules comme le tirasemtiv ou le reldesemtiv prolongent la fixation du calcium à la troponine augmentant ainsi le nombre de ponts actine-myosine pour une même concentration de calcium.

- Le **tirasemtiv**, un activateur de la troponine rapide des muscles squelettiques, améliore la production de force dans des souris modèles de myopathie à némaline liée à l'actine avec une diminution de la fatigabilité.
- Le **reldesemtiv** est un activateur de la troponine rapide des muscles squelettiques de 2^{ème} génération ; plus actif sur ces muscles, il a moins d'effets secondaires (nausées, sensation d'ébriété...) que le tirasemtiv. S'il a été essayé avec un certain succès dans l'amyotrophie spinale infantile, il n'a fait l'objet d'aucun essai dans les myopathies congénitales.

Activateurs de la myosine

Une autre piste consiste à améliorer la formation des ponts actine-myosine en modulant le fonctionnement des filaments épais.



- En cours de développement, l'**EMD-57033** améliore la contractilité et la fonction cardiaque sans augmenter les besoins métaboliques dans des modèles animaux. Des premières expériences sur des cellules musculaires de personnes atteintes de myopathies liées à la tropomyosine montrent que l'EMD-57033 restaure complètement les capacités de contraction.
- L'**omecantiv mercabil** se fixe sur la chaîne lourde de bêta-myosine cardiaque. En prolongeant l'interaction actine-myosine, il augmente le nombre de ponts actine-myosine, ainsi que la force générée par des fibres musculaires de souris modèles de myopathie à némaline liée à la nébuline.
- Le **danicantiv** est un nouvel activateur de myosine développé récemment. On ne connaît pas encore ses effets sur le muscle squelettique.

Inhibiteurs de la myosine

Ces molécules sont essentiellement étudiées sur le muscle cardiaque, dont elles visent à diminuer l'hypercontractilité. L'inhibition de la myosine pourrait être utile dans les myopathies s'accompagnant de raideur et d'hypercontractilité comme celles liées au gènes *TPM2* (tropomyosine 2), *TPM3* (tropomyosine 3) ou *TNNT1* (troponine1). Cette famille compte :

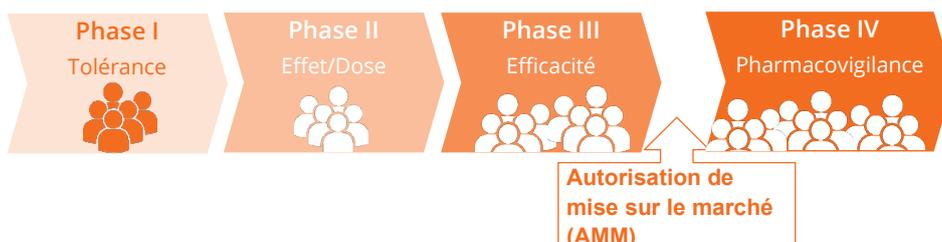
- la **blebbistatine** et ses dérivés, encore en développement ;
- le **MPH-220**, à l'essai chez des volontaires sains ;
- l'**EDG-5506**, à l'essai dans les myopathies de Duchenne et de Becker ;
- le **mavacamten**, objet d'un essai de phase III dans la cardiomyopathie hypertrophique obstructive ; son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la myosine cardiaque, une protéine motrice essentielle dans le muscle cardiaque. D'autres molécules analogues sont en cours de développement mais aucune recherche sur leurs effets musculaires squelettiques n'a été entreprise jusqu'à présent.

[Claassen WJ et al. Am J Physiol Cell Physiol. 2023](#)

Des essais cliniques en cours dans le monde

- Les essais cliniques consistent à évaluer un traitement potentiel (candidat-médicament, dispositif médical...) afin de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans une maladie.
- Le candidat est alors testé au cours d'essais successifs, correspondant à différentes phases (I, II, III, IV) qui vont donner des réponses spécifiques sur le produit : est-il bien toléré ? Quelle est la dose optimale ? Est-il efficace et sur quels critères (marche, fonctions motrices, respiration...).
- Après la mise sur le marché, le produit désormais utilisé en vie réelle continue d'être surveillé afin d'affiner les connaissances et d'identifier tout effet secondaire inattendu ou grave qui pourrait survenir.

www.afm-telethon > les essais en pratique



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

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 qui génère la force musculaire contractile.

Phase III
Efficacité



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 quelle que 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.

myopathies congénitales, des rapports de cas et des études sur un petit nombre de personnes font état d'effets sur la force musculaire.

- L'essai COMPIS a pour but d'évaluer six mois de traitement par salbutamol oral sur l'augmentation de la force musculaire (en particulier avec l'échelle MFM32) de personnes atteintes de myopathies congénitales.

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



Suède



20
(6 à 30 ans)



Recrutement en cours

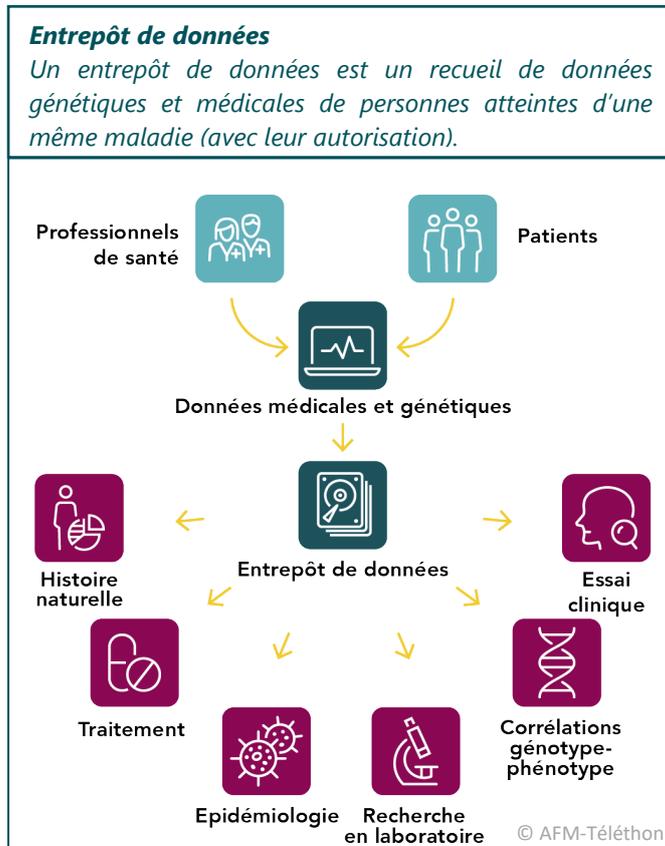


Oct. 2021 – Déc. 2025
19 mois de suivi

NCT05099107

Des études cliniques en cours dans le monde

Les études cliniques observationnelles et les bases (ou entrepôts) de données sont essentielles pour décrire les maladies, préciser la démarche diagnostique, améliorer la prise en charge et envisager de futurs essais. Ces outils de recherche collectent notamment des données sur la localisation des muscles atteints (données de l'imagerie musculaire), le type de lésions observées sur la biopsie musculaire, les manifestations de la maladie et leur variabilité d'une personne à l'autre, l'évolution de l'atteinte musculaire, les résultats du diagnostic génétique (génotype) et les corrélations génotype-phénotype...).



Étude moléculaire et génétique des myopathies congénitales

- Une étude menée à Boston (États-Unis) et soutenue par la *Muscular Dystrophy Association (MDA)* a pour but d'identifier les gènes en cause et de préciser les caractéristiques cliniques des myopathies congénitales. Le



prélèvement d'échantillons de sang et de salive est effectué et des examens cliniques sont réalisés régulièrement.

Étude moléculaire et génétique des myopathies congénitales



États-Unis



4 000
(tous âges)



Recrutement
en cours



Août 2023 – Janv. 2025

NCT00272883

La base CMDIR

- Le registre international des maladies musculaires congénitales (CMDIR pour *Congenital Muscle Disease International Registry*) a pour objectif le recensement global de la communauté concernée par une maladie congénitale du muscle. Pour les personnes concernées, avec ou sans confirmation génétique, c'est un espace où s'enregistrer et un moyen de suivre l'actualité.

Base de données CMDIR



Étranger



Plus de 3000
enregistrements



Recrutement
en cours



Créée 2009

NCT01403402

www.cmdir.org

Force musculaire et volume des muscles

- Une étude danoise cherche une relation entre la force mesurée avec un dynamomètre et le volume des muscles des cuisses et des mollets à l'IRM, notamment dans les myopathies congénitales.

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



Danemark



200
(18 à 80 ans)



Recrutement
terminé



Déc. 2016 – Déc. 2026
Une visite d'une heure,
pour effectuer les mesures

NCT03018184

Harcèlement chez les jeunes

- Au Canada, au moins un jeune sur trois rapporte avoir été harcelé et ceux atteints d'une maladie chronique ou d'une incapacité sont plus souvent concernés, surtout si l'incapacité est visible. Une étude multicentrique transversale désormais terminée a évalué l'importance du harcèlement d'écoliers et d'étudiants atteints, notamment, de myopathie congénitale.

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



Canada



29
(10 à 19 ans)



Analyse en
cours



Janv. 2021 – Sept. 2022
Questionnaire ± Entretien

NCT04733976

L'imagerie par résonance magnétique ou IRM est une technique d'imagerie médicale qui permet d'obtenir des images en coupe ou en volume d'un organe ou d'une région du corps humain. Pendant l'examen, la personne est allongée, immobile, sur un lit qui coulisse dans un appareil cylindrique constitué d'un aimant très puissant. Cet examen n'est pas douloureux. L'impression d'être enfermé, isolé, le bruit de la machine, la durée de l'examen peuvent cependant être un peu impressionnants.

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



Des recommandations issues de l'expérience des participants

- Selon les résultats d'une étude internationale, les 37 participants aux essais dans les myopathies centronucléaires et des membres d'associations de malades sont globalement réalistes quant à la participation à ces essais, n'espérant que de petites améliorations fonctionnelles ou de la qualité de vie.
- La prise de conscience que cette participation n'équivaut pas à un traitement, représentait un vrai défi. Les participants ont bénéficié d'un énorme impact de l'étude clinique sur de multiples aspects de leur vie quotidienne et celles de leurs proches.

Quelques recommandations pour les organisateurs d'essais cliniques :

- un planning de visite correspondant plus aux rythmes des soins,
- un soutien à l'organisation des transports,
- un coordinateur d'étude accessible en cas de questions,
- plus de flexibilité dans l'horaire des visites de l'étude par rapport aux contraintes logistiques des participants,
- la possibilité de recueil d'échantillons de sang ou d'urine à domicile ou près de chez soi,
- une communication plus complète et plus transparente avec un point de contact identifié,
- des interactions régulières planifiées,
- un soutien émotionnel pendant et après l'étude,
- une meilleure compréhension et une meilleure reconnaissance du point de vue des participants.

 [Stinissen L et al. Clin Ther. 2024](#)

- Une revue de la (rare) littérature sur le vécu des essais cliniques dans les maladies neuromusculaires fait le point sur les principales barrières et facilitations à leur participation.

Barrières	Facilitations
<i>Peur de faire du mal à l'enfant (effets secondaires, aggravation de la maladie, crainte de la douleur physique ou psychique)</i>	<i>Bénéfices pour l'enfant (allongement de la durée de vie, espoir d'un meilleur futur, découverte d'un traitement)</i>
<i>Perte de chance (si sous placebo)</i>	<i>Altruisme (bénéfice pour de futurs malades)</i>
<i>Lourdeur logistique (voyage, nuit à l'hôpital, manquement de jour d'école ou de travail, contribution financière)</i>	<i>Bénéfice collatéral (meilleure compréhension de la maladie)</i>

[Stinissen L et al. Neuromuscul Disord. 2024](#)

Avancées dans les myopathies avec cores

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

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. *RYR1* est impliqué dans 30% des myopathies congénitales.

Des anomalies aux conséquences différentes

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

- une hypersensibilité du canal ionique lors de 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 ionique aboutissant à une déplétion du calcium des stocks du réticulum sarcoplasmique dans les myopathies avec cores centraux associées à une hyperthermie maligne ;
- un découplage de l'excitation/contraction du fait de l'incapacité du canal à provoquer la libération du calcium hors du réticulum sarcoplasmique dans les myopathies avec cores centraux isolées sans hyperthermie maligne ;
- une diminution du nombre de canaux RyR1 dans la membrane du réticulum sarcoplasmique dans les myopathies multiminicores, centronucléaires, avec disproportion congénitale des types de fibres liées à RyR1.

- Différentes approches pour corriger l'activité de RyR1 par des molécules chimiques sont à l'étude :
 - les **inhibiteurs de la libération du calcium induite par le calcium**, comme le dantrolène, de potentiels candidats pour traiter l'hyperthermie maligne (HTM) ou la myopathie avec cores centraux associée à l'HTM ;
 - les **activateurs de RyR1**, pour la myopathie avec cores centraux par perte de fonction de RyR1 ;
 - les myopathies liées à RyR1 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, le Ryanodex®).
- Les **Rycals** sont des dérivés des benzodiazépines qui empêchent la dissociation de RyR1 et de FKBP12, une molécule qui maintient RyR1 fermé.

S48168 (ARM 210) bien toléré et peut-être efficace



Les Rycals sont développés par la société *ARMGO Pharma*, qui a mené aux États-Unis un essai (NCT04141670) de phase I en ouvert de deux doses de S48168 (ARM210), un Rycal, pendant 4 semaines, chez 10 personnes dont les fibres musculaires présentent une fuite du canal RyR1 répondant à l'administration *ex vivo* du S48168.

- Le S48168 (ARM210) a été bien toléré aux deux doses. Après un mois de traitement, la force de préhension des participants s'était améliorée d'au moins 5,4% et jusqu'à 29,5% (dose la plus élevée). Trois des quatre personnes sous forte dose ont vu leur fatigue diminuer et la force des muscles pour écarter les bras du corps augmenter. Ces résultats positifs seront à confirmer par un essai en double aveugle contre placebo.

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.

Phase I Tolérance

Le **placebo** est un produit dont la présentation est identique à celle d'un médicament, mais qui ne contient pas de principe actif. Dans un essai clinique, un placebo est utilisé pour mesurer l'action réelle du médicament testé, en comparant les effets du médicament testé contenant le principe actif et ceux du placebo.



L'hyperthermie maligne est une maladie génétique qui se manifeste par des accès de contractures musculaires généralisées et d'augmentation importante de la température du corps. Ces épisodes d'hyperthermie maligne sont déclenchés par certains produits d'anesthésie générale. En l'absence de traitement par le dantrolène, ils mettent en jeu le pronostic vital.

Le système **CRISPR/Cas9** est un système récent, simple, rapide et efficace, pour couper l'ADN à un endroit précis du génome, dans n'importe quelle cellule. Il est constitué d'un « ARN guide », qui cible une séquence d'ADN particulière, associé à l'enzyme Cas9, qui, comme des ciseaux moléculaires, coupe l'ADN.

- À noter que le S48168 (ARM210) est aussi à l'essai ([NCT04141670](#)) dans une pathologie cardiaque due à des anomalies génétiques de RyR2, l'équivalent de RyR1 au niveau du muscle cardiaque.

Todd JJ et al. [EClinicalMedicine. 2024](#)

Le propofol inhibe RyR1

Le propofol est utilisé pour remplacer les autres produits d'anesthésie générale déclencheurs de crise d'hyperthermie maligne. En se fixant sur RyR1, il limite l'ouverture du canal, inhibant la libération du calcium. Non seulement le propofol ne déclenche pas d'hyperthermie maligne, mais il aurait aussi un effet protecteur contre celle-ci.

Joseph TT. Et al. [bioRxiv \[Preprint\] 2024](#)

La piste de l'édition génomique

Plus de 700 anomalies génétiques du gène *RYR1* sont en cause dans les myopathies liées à RyR1. Beaucoup de ces anomalies sont ponctuelles et ne concernent qu'un nucléotide (une lettre) du gène.

L'édition génomique de base

Mise au point en 2019, la technique de « *prime edition* » du génome ou édition de base ou édition première en français est la plus précise : elle permet de remplacer une base (une lettre) précise de l'ADN, sans les inconvénients de la technique CRISPR/Cas9.

- Pour la première fois, des chercheurs canadiens ont démontré la faisabilité de l'édition génomique de base pour corriger une anomalie ponctuelle dans le gène *RYR1* chez la souris et sur des cellules en culture de personnes ayant une myopathie liée à RyR1.

Godbout K. et al. [Cells. 2023](#)

Une histoire naturelle des formes pédiatriques

Deux centres experts londoniens proposent une description de l'histoire naturelle des myopathies liées à *RYR1* chez l'enfant à partir des données des 69 patients suivis entre 1992 et 2019.

- Vingt-neuf présentaient une forme dominante de myopathie liée à *RYR1*, 31 une forme récessive, six une forme dominante *de novo*. La durée du suivi allait jusqu'à 14,8 ans.
- L'âge de début de la maladie allait de la naissance à sept ans. Quinze pour cent des enfants de plus de deux ans n'avaient pas acquis la marche et 7% l'avaient perdue au cours du suivi. Un tiers présentait une scoliose et 17% un rachis raide.
- Plus d'un cinquième des enfants avaient une atteinte respiratoire et 12% ont eu besoin d'une assistance ventilatoire à partir de l'âge de sept ans en moyenne ; la baisse annuelle de la capacité vitale était plus importante (1,4%) dans les formes dominantes que dans les formes récessives (0,2%).
- Un tiers des enfants présentaient des difficultés d'alimentation dont plus de la moitié étaient sous nutrition entérale.

Sarkozy A et al. [Neurology. 2023](#)

Surveiller aussi le pancréas



Le saviez-vous ?

RyR1 est aussi exprimé dans le pancréas et son action dans les mouvements du calcium y joue un rôle important.



- La survenue d'une pancréatite aiguë (douleur au creux de l'estomac et dans le dos, nausées, vomissements, perte d'appétit) chez trois personnes atteintes de myopathie liée à *RYR1* suggère l'existence d'un tel risque particulier, lequel nécessite une surveillance médicale.

Famili DT et al. Neuromuscul Disord. 2023

Un syndrome de loges révélateur

- Un syndrome de loges récidivant au niveau des jambes a été décrit pour la première fois chez une personne présentant une myopathie liée à *RYR1*. Les auteurs concluent à la nécessité d'entreprendre des études génétiques devant tout syndrome de loges récidivant.

Famili DT et al. Neuromuscul Disord. 2023

Anomalies musculaires échographiques dans l'hyperthermie maligne

- L'échographie des muscles de 40 personnes avec des anomalies génétiques de *RYR1* entraînant une susceptibilité à l'hyperthermie maligne montre l'existence d'anomalies (hypertrophie, hyper-échogénicité) dans 38% des cas et de signes minimes dans 10% des cas.

van den Bersselaar LR et al. J Neuromuscul Dis. 2023

Ryr1 est aussi diminué dans d'autres myopathies

- L'expression musculaire de *RYR1* est diminuée significativement dans les myopathies nécrosantes, myosites à inclusions, polymyosites, dermatomyosites juvéniles, dystrophies myotoniques de type 2 présymptomatiques et symptomatiques, dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker ou encore la myopathie des ceintures R1 liée à la calpaïne 3.
- Dans les myopathies inflammatoires et les myopathies mitochondriales, le contenu en protéine RyR1 est significativement diminué et entraîne une diminution de la taille de la zone de contact entre le réticulum endoplasmique et les mitochondries, provoquant une accumulation anormale et un dysfonctionnement des mitochondries.
- Le stress du réticulum endoplasmique induit par la diminution de quantité de RyR1 jouerait aussi un rôle dans la pathogénèse de ces myopathies.

Vidal J et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2023

Des mécanismes moléculaires divers et complexes

- Le récepteur de la ryanodine 1 (RyR1) est un canal ionique géant qui joue un rôle majeur dans la contraction musculaire au niveau du couplage excitation-contraction de la fibre musculaire. RyR1 contribue aussi à la régulation de la concentration de calcium intracellulaire (en dehors de toute contraction) et modulerait l'équilibre oxydatif et l'expression de gènes.



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 de l'influx nerveux à toute la membrane 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 **syndrome de loges** est une souffrance du tissu musculaire liée à un gonflement du muscle à l'intérieur de son enveloppe peu extensible et à la compression qui en résulte. Il peut survenir soit à l'effort, soit à la suite d'un traumatisme. Sa gravité est liée au risque de nécrose du muscle en l'absence de geste de décompression ou d'arrêt de l'effort.

Le stress du réticulum endoplasmique

Dans certaines conditions, la synthèse des protéines augmente de façon importante excédant les capacités de repliement des protéines par le réticulum endoplasmique. Des protéines de conformation anormale, peu ou pas repliées, s'accumulent alors dans le réticulum endoplasmique.

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.



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

La synthèse des protéines est l'ensemble des processus biochimiques permettant aux cellules de produire des protéines à partir de leurs gènes : l'ADN est transcrit en ARN qui est lui-même traduit en protéine. La protéine native peut faire l'objet de **modifications post-traductionnelles** comme l'ajout de sucres (glycosylation) ou de lipides (prénylation), de groupes fonctionnels phosphate (phosphorylation), acétate (acétylation) ou méthyle (méthylation).

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

L'hyperthermie maligne est une maladie génétique qui se manifeste par des accès de contracture musculaire généralisée et d'augmentation importante de la température du corps. Ces épisodes d'hyperthermie maligne sont déclenchés par certains produits d'anesthésie générale. En l'absence de traitement par le dantrolène, ils mettent en jeu le pronostic vital.

▪ Puis le calcium est recapté dans le réticulum sarcoplasmique, entraînant le relâchement musculaire.

▪ L'augmentation du calcium et du magnésium entraîne une modification de l'interaction de deux régions de RyR1 entraînant une fermeture du canal par lequel est libéré le calcium. Cette interaction pourrait être ciblée dans la recherche de traitement pour les myopathies liées à *RYR1* dont les anomalies touchent l'une ou l'autre de ces régions.

[Chirasani VR et al. J Biol Chem. 2024](#)

▪ Une anomalie responsable d'une myopathie liée à *RYR1* avec faiblesse musculaire entraîne une combinaison de dysfonctionnements primaires et secondaires de RyR1. Cette complexité doit donc être prise en compte dans le développement de traitements des myopathies liées à *RYR1*.

[Magyar ZÉ et al. Sci Rep. 2023](#)

▪ L'étude chez la souris d'une autre anomalie de *RYR1*, responsable d'une myopathie à central cores chez l'homme, a confirmé qu'elle entraîne une augmentation des quantités de calcium dans les fibres musculaires au repos modifiant ainsi leur capacité contractile.

[Thekkedam CG et al. Int J Mol Sci. 2023](#)

Anomalies post-traductionnelles de la myosine

▪ Les chaînes lourdes de la myosine type IIa (codée par le gène *MYH2*) et de la myosine lente β (codée par le gène *MYH7*) des muscles de personnes atteintes de myopathies liées à *RYR1* présentent des modifications post-traductionnelles différentes de celles du muscle normal.

▪ Ces modifications touchent l'armature du filament épais et sont délétères pour la structure et la fonction de la myosine, contribuant probablement au mécanisme des myopathies congénitales liées à *RYR1*.

▪ Au delà de leur effet primaire sur le couplage excitation-contraction, les anomalies de *RYR1* engendreraient des changements du calcium intracellulaire à l'origine de modifications post-traductionnelles secondaires anormales de la myosine. Celles-ci mettraient le muscle en hyperactivité, augmentant sa rapidité d'utilisation de l'énergie (ATP).

[Sonne A et al. Acta Physiol \(Oxf\). 2023](#)

[Chase PB, Coons AN. Acta Physiol \(Oxf\). 2023](#)

Des lignées de cellules pour les myopathies liées à *RYR1*

▪ Des chercheurs du *Harry Perkins Institute of Medical Research*, de Généthon, de l'Institut de Myologie et du Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire Nord-Est-Ile-de-France ont réussi à obtenir des lignées de cellules souches pluripotentes induites (iPSC) à partir de cellules de deux personnes atteintes de myopathie congénitale à « central cores » dominante et, pour la première fois, de myopathie congénitale à « central cores » dominante associée à une hyperthermie maligne.

▪ Ces lignées cellulaires sont précieuses pour étudier les mécanismes de la maladie et pour tester de potentiels candidats médicaments.

[Clayton JS et al. Stem Cell Res. 2024](#)

Avancées dans les myopathies liées à *CACNA1S*

Le gène *CACNA1S* code la sous-unité principale du récepteur de la dihydropyridine (DHPR), localisé dans les tubules transverses et partenaire incontournable du récepteur de la ryanodine (RyR1) dans le couplage de l'excitation à la contraction musculaire.



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. Cette modification déclenche l'ouverture de RyR1 entraînant la libération d'une quantité importante de calcium dans le cytoplasme.

- Les anomalies dominantes et récessives de *CACNA1S* entraînent une diminution de la quantité de protéines *CACNA1S* fonctionnelles compromettant le couplage excitation-contraction, associée à une dilatation du réticulum endoplasmique et à une désorganisation des myofibrilles à l'intérieur de la cellule musculaire.
- Des anomalies dominantes de *CACNA1S* ont aussi été retrouvées en cause dans certains cas d'hyperthermie maligne ou de paralysie périodique hypokaliémique.

Une description plus précise de la maladie

Une revue de la littérature a rapporté la description de la myopathie liée à *CACNA1S* chez 24 personnes, allant de formes sévères conduisant rapidement au décès à des formes moins marquées.

- Les premiers signes sont apparus à la naissance dans 83% des cas et, dans la petite enfance dans 13% des cas. Au moins la moitié des patients présentait un retard moteur.
- La faiblesse musculaire était généralisée dans les trois quarts des cas avec une prédominance axiale et proximale dans plus de la moitié des cas. L'atteinte faciale était fréquente (75%). Neuf personnes avaient une faiblesse des muscles qui font bouger les yeux.
- Plus de la moitié des personnes avait un palais ogival et neuf présentaient une scoliose.
- Une atteinte respiratoire a été notée chez 17 personnes et sévère chez huit d'entre elles. Des difficultés pour mâcher et avaler étaient présentes chez 15 personnes, et trois d'entre elles ont eu besoin d'une gastrostomie.

Marinella G et al. Genes (Basel). 2023

Une forme myopathique avec des épisodes de paralysie précoces

- Deux sœurs jordaniennes, filles de parents d'une même famille (consanguins), présentent une myopathie liée à *CACNA1S* associant une hypotonie néonatale, un retard moteur, une faiblesse musculaire proximale et du visage à des épisodes de paralysie périodique apparus avant l'âge d'un an.

Aburahma SK et al. Front Neurol. 2024

Des poissons-zèbre modèles

Une équipe franco-canadienne a mis au point deux modèles de poisson-zèbre de myopathie liée à *CACNA1S*, un pour la forme sévère et l'autre pour la forme plus modérée. C'est indispensable pour étudier les mécanismes et développer des candidats médicaments pour ces maladies.

Endo Y et al. Hum Mol Genet. 2024

Avancées dans la myopathie liée à *STAC3*

Décrite pour la première fois en 1987, la myopathie congénitale liée à *STAC3* est autosomique récessive et se manifeste par une hypotonie, un petit menton, une faiblesse musculaire, une arthrogrypose, une fente palatine, une susceptibilité à l'hyperthermie maligne et un visage allongé peu mobile.

La paralysie périodique hypokaliémique est une maladie génétique qui se manifeste par des accès de paralysie ou de faiblesse musculaire, qui durent de quelques minutes à plusieurs jours associés à une baisse du taux de potassium dans le sang (kaliémie). La fréquence et l'importance des crises de paralysie ont tendance à s'estomper avec l'âge pour parfois faire place à une faiblesse musculaire modérée permanente.

Un palais ogival est un palais haut et étroit. C'est une déformation fréquente dans les myopathies congénitales.

L'arthrogrypose se manifeste à la naissance, ou dès la vie fœtale, par le blocage de certaines articulations en position repliée. Cela entraîne une limitation des mouvements de l'enfant dont les membres, par exemple, ne peuvent pas être allongés complètement.



Le **réticulum endoplasmique** est le compartiment de la cellule où se déroule la fabrication des protéines et des lipides. Dans la cellule musculaire, il joue en plus un rôle essentiel de réservoir pour le calcium nécessaire à la contraction musculaire. Le réticulum endoplasmique de la cellule musculaire est aussi appelé réticulum sarcoplasmique.

Un **myoblaste** est une cellule souche musculaire. Au cours de la formation du muscle (la myogénèse), la fusion de 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.

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 quelle que 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.



Les anomalies du gène **STAC3** entraînent une altération du couplage excitation-contraction. La protéine STAC3 favorise en effet 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.

Faire le diagnostic pour éviter une hyperthermie maligne

- En Arabie Saoudite, sept enfants ont présenté avant l'âge d'un an une hypotonie, un visage myopathique et une faiblesse musculaire. Tous avaient des difficultés d'alimentation et un retard de croissance. Cinq ont présenté une atteinte respiratoire et autant une fente palatine.
- Le diagnostic de myopathie congénitale liée à **STAC3** a permis de prévenir une crise d'hyperthermie maligne lors de l'opération de la fente palatine. *Almomen M et al. Neuropediatrics. 2024*

Avancées dans les myopathies liées à la sélénoprotéine N

Codée par le gène **SELENON**, la sélénoprotéine N est localisée dans la membrane du réticulum endoplasmique, dans une région en contact avec les mitochondries (les MAM).

- Sensible au taux de calcium, elle ajuste, via un mécanisme d'oxydo-réduction, l'entrée du calcium dans les citernes du réticulum endoplasmique par des pompes à calcium spécifiques : les SERCA. Elle maintient aussi 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).

L'étude d'histoire naturelle LAST STRONG

- LAST STRONG (NCT04478981) est une étude d'histoire naturelle menée aux Pays-Bas. Elle a recruté 11 participants atteints de myopathie congénitale due à des anomalies du gène **SELENON**, âgés de 3 à 42 ans et qui ont bénéficié de bilans très complets pendant un an et demi.
- Neuf étaient marchants ; sept avaient une scoliose (dont quatre ont été opérés) ; leur score de MFM était de $71,2 \pm 15,1$, la dimension relative à la station debout et aux transferts (D1) étant la plus sévèrement atteinte.
- La faiblesse musculaire était axiale et plus marquée à la racine des membres qu'à leurs extrémités. Ils présentaient des rétractions articulaires et une hyperlaxité des articulations des extrémités, une fatigue invalidante et des douleurs du dos, du cou et des épaules.
- Tous présentaient une insuffisance respiratoire, non corrélée à l'atteinte motrice mais associée à une atrophie sévère du diaphragme et huit avaient besoin d'une ventilation non invasive nocturne. Cette insuffisance respiratoire s'est lentement aggravée au cours des 18 mois de l'étude.
- La fonction cardiaque était normale chez tous les participants.
- La densité osseuse était réduite chez cinq des six enfants et chez tous les adultes. Cinq participants avaient eu des fractures (fémur, tibia, humérus) traduisant leur fragilité osseuse. Tous ont été mis sous vitamine D et apport en calcium suffisant. Un an plus tard, leur densité osseuse était restée stable.
- Les auteurs recommandent donc un suivi précoce et régulier non seulement de la fonction respiratoire (tous les ans) et cardiaque (tous les deux ans), mais aussi de la densité osseuse (tous les un à trois ans), de la fatigue et de la douleur afin de les prévenir (diminution des facteurs de risque que sont l'obésité, la malnutrition ou l'inactivité, kinésithérapie,



ergothérapie, consultation de la douleur...) ou/et de mettre en route un traitement rapidement si nécessaire.

- Ils suggèrent d'utiliser la MFM, l'accélérométrie et l'échographie musculaire pour suivre l'évolution de la maladie et les effets d'un traitement potentiel dans le cadre de futurs essais.

[Bouman K et al. J Neuromuscul Dis. 2023](#) [Bouman K et al. Eur J Paediatr Neurol. 2024](#) [Bouman K et al. Neuromuscul Disord. 2024](#)

La piste de l'acide tauro-urso-désoxycholique ou TUDCA

 **Le repliement des protéines est essentiel à leur fonction**

- Les protéines sont constituées d'une chaîne de molécules appelées acides aminés, comme un long collier de perles. C'est le repliement de ce long collier sur lui-même qui donne aux protéines leur forme, laquelle conditionne leurs interactions et leur fonction.
- Les protéines chaperonnes sont des protéines situées à l'intérieur du réticulum endoplasmique qui préviennent les erreurs de repliement.

Les protéines de conformation incorrecte sont soit détruites, soit retenues dans le réticulum endoplasmique où elles sont prises en charge par les protéines chaperonnes pour acquérir une conformation correcte.

 **UPR (unfolded protein response), la réponse aux protéines mal repliées**

- La cellule réagit au stress oxydatif en augmentant ses capacités d'élimination des protéines non conformes : elle ralentit la synthèse des protéines et augmente celle des protéines chaperonnes.
- Cependant si le stress est trop intense ou se prolonge trop longtemps, cela peut aboutir à la mort de la cellule.

- En l'absence de la sélénoprotéine N, la réponse au stress du réticulum endoplasmique est inappropriée, notamment avec une augmentation anormale de l'oxydoréductase 1 du réticulum endoplasmique : ERO1. Or des chercheurs viennent de découvrir que la sélénoprotéine N interagit avec ERO1 et que l'inhibition de l'activité de ERO1 répare les lésions dues au déficit en sélénoprotéine N.

Le traitement par l'acide tauro-urso-désoxycholique ou TUDCA, un inhibiteur du stress du réticulum endoplasmique déjà commercialisé, améliore la faiblesse musculaire du diaphragme de souris modèle de myopathie liée à SELENON et restaure les défauts bioénergétiques de myoblastes de personnes atteintes de myopathie liée à SELENON.

[Germani S et al. Cell Rep Med. 2024](#) [Roy A et al. Cell Rep Med. 2024](#)

Avancées dans les myopathies liées à la titine

- Les anomalies du gène *TTN* causent des maladies musculaires appelées « titinopathies », autosomiques récessives ou dominantes, comme la myopathie héréditaire avec insuffisance respiratoire précoce (*HMERF* pour *hereditary myopathy with early respiratory failure*), des myopathies avec cores, des myopathies centronucléaires, des dystrophies musculaires et/ou des cardiomyopathies... Certaines sont d'apparition précoce.

 **La titine**

- C'est la plus grande protéine présente dans le corps humain et l'une des trois plus abondantes dans le muscle squelettique.
- Chaque molécule de titine s'étend sur la longueur d'un demi-sarcomère.

Le stress du réticulum endoplasmique

Dans certaines conditions, la synthèse des protéines augmente de façon importante excédant les capacités de repliement des protéines par le réticulum endoplasmique. Des protéines de conformation anormale, peu ou pas repliées, s'accumulent alors dans le réticulum endoplasmique.

Le sarcomère est la plus petite unité contractile de la fibre musculaire. C'est l'élément constitutif de base des myofibrilles, structure cellulaire responsable de la contraction des fibres musculaires.

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



▪ La titine joue un rôle crucial dans le maintien de l'intégrité structurelle et la rigidification du sarcomère des muscles squelettiques et cardiaques.

▪ De nouvelles techniques d'analyses génétiques, tel le séquençage à haut débit de troisième génération, dévoilent peu à peu les multiples aspects de la grande hétérogénéité des titinopathies et des anomalies du gène *TTN*.

Mieux connaître les différentes présentations des titinopathies

▪ Un cas de titinopathie à début précoce avec survie prolongée vient élargir le spectre des manifestations de ces maladies. L'hypotonie et l'arthrogrypose congénitales ont évolué vers un syndrome très rétractile.

[*Cardone N et al. Acta Neuropathol Commun. 2023*](#)

▪ Une autre anomalie du gène *TTN* a entraîné une myopathie très lentement progressive débutant dans l'enfance associée à une cardiomyopathie plus tardive chez deux frères nés de parents sans signe musculaire ou cardiaque.

[*Perna A et al. Neuromuscul Disord. 2024*](#)

▪ Parmi 31 enfants atteints de titinopathies, issus de 29 familles :

- 17 ont une maladie du muscle squelettique souvent avec faiblesse proximale et rétractions articulaires, débutant à l'âge moyen de 2,2 ans ;
- 17 ont une maladie cardiovasculaire (cardiomyopathie, troubles du rythme cardiaque...) isolée (14 patients) ou associée à une atteinte du muscle squelettique, débutant à l'âge moyen de 12,9 ans ;
- 12 ont une cardiomyopathie dilatée, dont quatre ont bénéficié d'une transplantation cardiaque.

[*Meyer AP et al. J Med Genet. 2024*](#)

▪ Un consortium international comprenant des chercheurs de l'Institut de Myologie rapporte les données de 17 personnes, issues de huit familles, atteintes de titinopathie primaire. La plupart présentent une myopathie distale et tous ont des remaniements anormaux du gène *TTN* très inhabituels et très difficilement détectables avec les techniques classiques.

[*Perrin A et al. J Med Genet. 2024*](#)

▪ L'analyse génétique d'un homme de 44 ans présentant des difficultés respiratoires depuis une dizaine d'années associées à un taux d'hémoglobine élevé, sans faiblesse musculaire, a retrouvé une anomalie du gène *TTN*. Une élévation de l'hémoglobine pourrait être un signe précoce de myopathie héréditaire avec insuffisance respiratoire précoce (*HMERF*).

[*Liang H, Liu D, Gao Q, Zhai Z. Heliyon. 2024*](#)

▪ Pour la première fois, une atteinte des muscles des globes oculaires a été retrouvée chez une personne présentant des anomalies dans le gène *TTN*. Chez ce garçon de 19 ans la paralysie complète des mouvements des yeux s'associait à une faiblesse musculaire congénitale, une scoliose et des apnées du sommeil. La biopsie musculaire a retrouvé des structures en forme de casquette (« *cap structures* »).

[*Alawneh I et al. Neuromuscul Disord. 2023*](#)

Atteinte du muscle squelettique et cardiomyopathies liées à *TTN*

▪ Les variants tronquants du gène *TTN* seraient responsables de 23% des cardiomyopathies dilatées.

▪ L'étude du muscle squelettique de 25 personnes présentant une cardiomyopathie (dont 19 dilatée) due à un variant tronquant dominant du gène *TTN*, a montré d'une part une myopathie modérée avec augmentation de la fraction grasseuse à l'IRM musculaire et d'autre part une accumulation

L'arthrogrypose se manifeste à la naissance, ou dès la vie fœtale, par le blocage de certaines articulations en position repliée. Cela entraîne une limitation des mouvements de l'enfant dont les membres, par exemple, ne peuvent pas être allongés complètement.

Les variants tronquants sont des anomalies génétiques qui entraînent un raccourcissement de la séquence génétique aboutissant à la production d'une protéine écourtée.



excessive de glycogène à la biopsie musculaire, avec pour certaines une centralisation nucléaire.

[Skriver SV et al. JACC Heart Fail. 2024](#) [Hinson JT et al. JACC Heart Fail. 2024](#)

- Une myopathie congénitale lentement évolutive a été retrouvée chez cinq enfants présentant une cardiomyopathie dilatée. Quatre présentaient une arthrogrypose. Deux ont reçu une transplantation cardiaque avec succès. Deux autres ont répondu favorablement aux traitements de leur insuffisance cardiaque. L'analyse génétique a montré des anomalies entraînant des variants tronquants sur les deux exemplaires du gène *TTN*.

[Baban A et al. Front Cardiovasc Med. 2023](#)

Une transplantation cardiaque réussie

Un enfant présentait une hypotonie néonatale et des troubles respiratoires attribués à une myopathie congénitale, reliée dans un second temps à des anomalies dans le gène *TTN*.

- Une cardiomyopathie restrictive sévère apparue à l'âge de 3 ans a conduit à lui proposer une transplantation cardiaque. Greffé avec succès à l'âge de 5 ans, l'enfant a très bien récupéré au niveau cardiaque mais garde à l'âge de 13 ans des troubles myopathiques modérés avec nécessité d'une ventilation nocturne non invasive.

[Wacker J et al. Pediatr Transplant. 2023](#)

Avancées dans la myopathie liée au complexe ASC1

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

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.

- Les manifestations vont de formes néonatales létales à des formes modérées chez des adultes en capacité de marcher. Elles comprennent une faiblesse musculaire axiale et proximale précoce, une colonne vertébrale enraidie, des anomalies faciales, une atteinte cutanée et une insuffisance respiratoire. Une cardiomyopathie dilatée est présente chez les plus âgés.

- Les biopsies musculaires montrent des associations d'anomalies diverses : multiminicores, bâtonnets, inclusions cytoplasmiques, caps, centralisation nucléaire, signes dystrophiques...

- Le diagnostic d'une myopathie liée à *TRIP4* est le plus souvent élucidé grâce aux techniques de séquençage de nouvelle génération.

[Decio A et al. Neurol Sci. 2024](#)

Avancées dans les myopathies liées à *MEGF10*

- La myopathie liée à *MEGF10* se manifeste par des difficultés à la marche, une faiblesse musculaire des membres et une atteinte respiratoire. Les formes sévères débutent tôt, alors que les atteintes musculaires moins sévères apparaissent à l'âge adulte. La biopsie musculaire révèle une

L'arthrogrypose se manifeste à la naissance, ou dès la vie fœtale, par le blocage de certaines articulations en position repliée. Cela entraîne une limitation des mouvements de l'enfant dont les membres, par exemple, ne peuvent pas être allongés complètement.

Un myoblaste est une cellule souche musculaire. Au cours de la formation du muscle (la myogénèse), la fusion de 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 **cellules satellites** sont des cellules souches musculaires situées à proximité des cellules musculaires. Les cellules souches possèdent à la fois la capacité de se multiplier à l'identique pour produire de nouvelles cellules souches et celle de donner naissance, dans des conditions déterminées, à des cellules différenciées (cellules sanguines, cellules du foie, cellules musculaires...). Lors d'une lésion du muscle squelettique, les cellules satellites sont rapidement activées pour régénérer le muscle.

diminution et une variabilité de taille de fibres, des minicores et de la fibrose.

- **MEGF10** est une protéine exprimée dans les cellules satellites (où elle contribue à leur auto-renouvellement) et dans des cellules de la jonction neuromusculaire.

Des altérations du muscle et de la jonction neuromusculaire

- L'étude de souris modèle de myopathie liée à **MEGF10** montre une diminution du nombre et de la taille des fibres musculaires ainsi qu'une dégénérescence des jonctions neuromusculaires, associée à une dérégulation des mécanismes moléculaires de la myogénèse, du stress musculaire squelettique et de la stabilité des jonctions neuromusculaires.

Juros D et al. Skelet Muscle. 2024

Avancées dans les myopathies à némaline

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

 **Les bâtonnets** des myopathies à némaline seraient dérivés des stries Z. En effet, ils peuvent être positionnés en continuité avec elles, ont une structure en treillis similaire et contiennent les mêmes protéines.

- Une quinzaine de gènes impliqués dans la survenue d'une myopathie à némaline ont été identifiés : **NEB, ACTA1, TPM2, TPM3, TNNT1, KBTBD13, CFL2 (COFILIN2), KLHL40, KLHL41, LMOD3, MYO18B, MYPN, MYH2** et **CAP2**. La plupart codent des composants des filaments fins ou des protéines qui régulent la stabilité ou le renouvellement des filaments fins du sarcomère. L'altération de l'une ou l'autre de ces protéines a pour conséquence une mauvaise interaction entre l'actine et la myosine impactant la contraction musculaire.

Un **sarcomère** est l'élément constitutif de base des myofibrilles, structure cellulaire responsable de la contraction des fibres musculaires. La répétition des sarcomères dessine, tout le long de la myofibrille, une striation régulière, visible au microscope. Chaque sarcomère est délimité par deux stries Z et est formé, notamment, par des filaments (myofilaments) fins (actine) et épais (myosine). La contraction des sarcomères se fait par glissement des myofilaments les uns le long des autres. Il en résulte la contraction des myofibrilles et celle de la cellule musculaire.

Les différentes formes de myopathie à némaline

- **sévère** (à la naissance : rétractions importantes, fractures, pas d'effort respiratoire possible ou pas de mouvement) liée à **ACTA1, NEB, LMOD3, KLHL40, KLHL41, RYR1, TNNT3, TPM2, TPM3** ;
- **typique** (début périnatal avec acquisition retardée du développement moteur) liée à **NEB, ACTA1, CFL2, TPM2, TPM3, LMOD3** ;
- **modérée** (début dans l'enfance ou l'adolescence) liée à **ACTA1, NEB, TPM2, TPM3, KBTBD13, MYPN**, anomalies dominantes (parfois récessives) de **TNNT1, KLHL40** ;
- **distale** (faiblesse distale isolée ou prédominante) liée à **NEB, ACTA1, TNNT3, TPM2, TPM3** ;
- **à début dans l'enfance avec lenteur des mouvements** (et présence mixte de cores et de bâtonnets, avec parfois des agrégats protéiques) liée à **KBTBD13** ;
- **récessive liée à TNNT1**, ex-forme « Amish » (évolutive, immobilité thoracique avec atteinte respiratoire restrictive, fibrose précoce à la biopsie musculaire) ;
- **autres** (topographie de l'atteinte musculaire et biopsie musculaire inhabituelles, cardiomyopathie hypertrophique) liées à **ACTA1, NEB, RYR1, TPM3, MYPN, CFL2, RYR1, MYO18B**.

Un modèle cellulaire conduisant à une piste thérapeutique

- Les fibroblastes de la peau de personnes atteintes de myopathie à némaline liées à **ACTA1** ou à **NEB** présentent une anomalie de la



polymérisation des filaments d'actine associée à un dysfonctionnement mitochondrial.

- L'administration d'acide linoléique ou de L-carnitine, deux molécules qui stimulent l'activité des mitochondries, aux fibroblastes malades améliore la formation des filaments d'actine et corrige les défauts bioénergétiques des mitochondries. D'autres travaux sont nécessaires pour confirmer l'éventuel effet bénéfique de ces deux substances.

Piñero-Pérez R et al. Antioxidants (Basel). 2023

Fonctionnement physique, psychologique et social des adultes

- Sur 20 adultes finlandais atteints de myopathie à némaline ayant répondu à un questionnaire, 16 étaient en capacité de marcher et quatre utilisaient un fauteuil roulant. Si ces derniers devaient faire face à plus de défis que les personnes ambulantes, les différences étaient moins marquées dans les domaines psychologique et social que pour le fonctionnement physique.
- Durant la période COVID, les personnes en fauteuil se sont montrées plus vulnérables dans leurs fonctionnements quotidiens que les autres.

Lehtokari VL et al. Orphanet J Rare Dis. 2023

Mieux connaître les différentes myopathies à némaline

- D'après une étude conduite chez 27 personnes atteintes de myopathie à némaline, la topographie des muscles atteints est différente selon le gène impliqué. Par exemple, les muscles des cuisses sont épargnés à l'IRM dans les myopathies liées à *NEB*, tandis que leur atteinte est diffuse dans les myopathies liées à *ACTA1* et à *TPM3*. Cette finesse d'analyse permet d'orienter l'analyse génétique pour confirmation du diagnostic.

Perry L et al. Ann Clin Transl Neurol. 2023

Entraîner les muscles respiratoires les améliore

Il existe une faiblesse des muscles respiratoires dans toutes les myopathies à némaline et ce, quelle que soit l'importance de l'atteinte motrice.

- Neuf patients âgés de 15 à 66 ans ont effectué à domicile un entraînement des muscles inspiratoires factice pendant huit semaines, suivi d'un entraînement contre résistance (jusqu'à 30% de la force maximale des muscles inspiratoires) pendant huit semaines. Les séances duraient 15 minutes, deux fois par jour, cinq jours par semaine.
- À l'issue du protocole, la pression inspiratoire maximale (reflétant la force des muscles inspiratoires et du diaphragme en particulier) des participants avait significativement augmenté. Le renforcement des muscles inspiratoires dans les myopathies à némaline est donc faisable et efficace, un résultat à confirmer par un essai à plus grande échelle.

van Kleef ESB et al. J Neuromuscul Dis. 2023

Actualisation de la qualification des variants génétiques

 **Un séquençage génétique à haute performance**

Plus rapides et plus précises, les techniques de séquençage dites « de nouvelle génération » (*NGS* pour *Next Generation Sequencing*), à haut débit, permettent de lire « mot à mot » (séquencer) simultanément des milliers de gènes, voire tous les gènes d'un individu (son génome) d'un coup.

- La grande difficulté de ces techniques est qu'elles augmentent le risque de trouver des variations de la séquence de l'ADN, appelées **variants génétiques**, qui ne sont pas forcément pathologiques. Les chercheurs parlent de variants de signification incertaine (*VUS* pour *variant of uncertain significance* en anglais).
- Pour déterminer si un variant est pathologique ou non, les généticiens :

Les **variants génétiques** ou polymorphismes sont des variations de séquences d'ADN dont l'apparition est due à la capacité de l'ADN à muter spontanément. Dans leur grande majorité, ces variations ou mutations n'ont pas d'effet biologique apparent et sont considérées comme neutres. D'autres sont à l'origine de maladie génétique (on parle alors plutôt d'anomalies génétiques).



- regardent si toutes les personnes d'une même famille atteintes de la maladie présentent le même variant ;
- vérifient les informations concernant le variant génétique dans la littérature médicale et les bases de données génétiques ;
- étudient en laboratoire les effets du variant génétique suspecté sur des modèles cellulaires ou animaux.

▪ L'*American College of Medical Genetics* et l'*Association for Molecular Pathology* ont défini les critères de classement des variants génétiques en cinq catégories : pathologique, probablement pathologique, de signification incertaine, probablement bénin, bénin.

▪ Les gènes et leurs variants pathogènes expliquent près de 60% des cas de myopathie à némaline. Afin d'améliorer le rendement du diagnostic génétique des myopathies à némaline, un reclassement selon les critères recommandés par l'*American College of Medical Genetics* et l'*Association for Molecular Pathology* des variants en cause dans ces maladies connus et la qualification de nouveaux variants récemment découverts ont été effectués. [*Haghighi A et al. Eur J Hum Genet. 2023*](#)

Avancées dans les myopathies à némaline liées à la nébuline

▪ Le gène *NEB* codant la nébuline est impliqué dans 35 à 50% des cas de myopathie congénitale à némaline. Ces maladies sont de gravité variable. Elles débutent le plus souvent à la naissance. La faiblesse musculaire peu évolutive peut aboutir à une perte de la marche à l'âge adulte. Elle est associée à un palais ogival (palais haut et étroit) et, dans un cas sur deux, soit à une scoliose (le plus souvent), soit à une colonne vertébrale raide. L'atteinte respiratoire est fréquente. Les difficultés de déglutition conduisent parfois à une gastrostomie.



La nébuline

La nébuline est une des protéines du sarcomère constitutives des filaments fins. Elle joue un rôle important dans la régulation de la longueur des filaments fins, dans le mécanisme de contraction que sont les cycles de formation-dissociation des ponts entre l'actine et la myosine et dans l'alignement des myofibrilles.

Nouveaux mécanismes et piste de l'omecactiv mecarbil

▪ L'étude de 10 anomalies du gène *NEB* montre que :

- des anomalies qui diminuent la taille du gène (tronquantes) affectent la stabilité de l'ARN messager qui est alors détruit conduisant à l'absence de synthèse de nébuline ;
- des anomalies touchant l'épissage de l'ARN messager aboutissent souvent à une perturbation des sites d'interaction de la nébuline avec l'actine ;
- une autre anomalie génétique (duplication) entraîne la production d'une nébuline de plus grande taille et une augmentation de la taille des filaments d'actine.

▪ Le taux de nébuline musculaire peut être quasi-normal ou fortement réduit. La diminution de la quantité de nébuline est corrélée à la diminution de longueur des filaments d'actine et de la force de contraction musculaire.

▪ L'administration d'omecactiv mecarbil (un nouveau médicament qui active sélectivement la myosine cardiaque) aux fibres lentes des muscles des dix patients a augmenté leur force de contraction, avec une efficacité plus marquée sur les fibres musculaires au taux de nébuline les plus bas.

[*Karimi E et al. Acta Neuropathol. 2024*](#)

Les variants tronquants sont des anomalies génétiques qui entraînent un raccourcissement de la séquence génétique aboutissant à la production d'une protéine écourtée.



Un antimyostatine efficace chez la souris



Les antimyostatines

- La myostatine est une protéine produite par les cellules musculaires squelettiques qui limite la croissance des muscles.
- Afin de combattre l'atrophie des muscles, des molécules diminuant cet effet (antimyostatines) ont été testées sans grand succès dans différentes formes de dystrophies musculaires.

- L'administration hebdomadaire d'un antimyostatine, le mRK35, à des souris modèles de myopathie à némaline liée à la nébuline peu sévère, pendant trois mois et demi au début de leur croissance, a augmenté leur poids corporel, leur force et leur masse musculaire (près de 20%). D'autres évaluations du mRK35 sont nécessaires pour savoir s'il peut constituer une piste thérapeutique dans cette indication.

Lindqvist J et al. Int J Mol Sci. 2023

Un dysfonctionnement mitochondrial sévère

- L'analyse des protéines exprimées dans le muscle de souris atteintes de myopathie à némaline liée à la nébuline suggère, au-delà de mécanismes primaires liés au déficit en nébuline lui-même, l'implication d'une anomalie sévère du fonctionnement des mitochondries. Elle s'accompagne d'une forte diminution de la quantité d'ATP dans les cellules musculaires déficitaires en nébuline, qui pourrait contribuer à la faiblesse musculaire.

Slick RA et al. Am J Pathol. 2023

Des modèles pour mieux comprendre la maladie

- Cinq poissons-zèbres modèles de cinq formes de myopathie à némaline liées au gène *NEB* dues à des anomalies génétiques différentes ont été développés. Ils vont permettre d'étudier les mécanismes en jeu et serviront de base pour développer des candidats médicaments.

Fabian L et al. Hum Mol Genet. 2024

Avancées dans les myopathies liées à l'actine α

- Le gène *ACTA1*, codant l' α -actine ou actine α , est impliqué dans 15 à 30% des cas de myopathie congénitale à némaline.



Les myofilaments fins d'actine

- Un filament d'actine est constitué par un alignement de molécules d'actine α (ou α -actine) qui se rajoutent ou s'enlèvent selon les conditions physiologiques.
- Deux filaments d'actine s'enroulant l'un autour de l'autre constituant la charpente des filaments (myofilaments) fins du sarcomère.
- La contraction des sarcomères se fait par glissement des myofilaments épais (myosine) le long des myofilaments fins (actine). Il en résulte la contraction des myofibrilles et en conséquence celle de la cellule musculaire.

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

La répétition des sarcomères dessine, tout le long de la myofibrille, une striation régulière, visible au microscope.

Un nouveau variant *ACTA1* élargit le spectre clinique

- Quatre membres d'une même famille, âgés de 19 à 73 ans, ont une myopathie congénitale due à une nouvelle anomalie génétique dominante d'*ACTA1*.

- Elle se manifeste par une faiblesse prédominant sur les muscles fléchisseurs des doigts et une atteinte cardiaque, avec hypotonie néonatale et retard moteur. Cette description élargit l'étendue de l'hétérogénéité clinique et histologique des myopathies à némaline liée à *ACTA1*.

Mulvany-Robbins B et al. Neuromuscul Disord. 2023



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

La **troponine** est un des constituants des filaments fins d'actine du sarcomère. 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 qui génère la force musculaire contractile.

Anomalies de la jonction neuromusculaire

- La jonction neuromusculaire de souris modèle de la maladie présente des anomalies structurales (morcellement anormal) et fonctionnelles (diminution d'amplitude électrophysiologique, neurotransmetteur augmenté, plasticité diminuée...).

[Liu Y et al. Hum Mol Genet. 2024](#)

Un dysfonctionnement mitochondrial corrélé à la sévérité

- L'analyse des protéines exprimées dans le muscle de deux modèles de souris atteintes de myopathie à némaline liée à l'actine montre un dysfonctionnement mitochondrial plus marqué dans les souris les plus sévèrement atteintes. Ces anomalies pourraient expliquer au moins en partie la variabilité des manifestations et constituer une cible pour un nouveau traitement.

[Tinklenberg JA et al. Am J Pathol. 2023](#)

La piste des sensibilisateurs du calcium

- Le tirasemtiv prolonge la fixation du calcium à la troponine, augmentant le nombre de ponts actine-myosine pour une même concentration de calcium. Il a fait l'objet d'essais dans d'autres maladies neuromusculaires.

- In vitro*, l'administration de tirasemtiv augmente la capacité contractile des muscles rapides et du diaphragme de souris porteuse d'une anomalie génétique d'ACTA1. Un traitement au long cours d'autres souris modèles améliore leur fonction respiratoire.

[Galli A et al. J Gen Physiol. 2024](#)

Avancées dans la myopathie liée à TPM3

La myopathie congénitale liée à *TPM3* a été décrite pour la première fois dans une famille australienne en 1992. La gravité de ses manifestations va de modérées à sévères.

- Les anomalies du gène *TPM3*, qui code l' α -tropomyosine lente des muscles squelettiques ou γ -tropomyosine ou tropomyosine 3 (Tpm3.12), sont responsables de myopathie congénitale avec disproportion des types de fibres musculaires (51%), de myopathies à némaline autosomiques dominante et récessive (29%) et de myopathie à casquette (cap) (13%). Elles sont impliquées dans moins de 5% des myopathies à némaline.

Une grande hétérogénéité dans les manifestations

La maladie peut débuter chez le nouveau-né (près de 50% des cas), le nourrisson (25% des cas), l'enfant (24%) ou l'adulte (5%).

- Elle se manifeste le plus souvent par une hypotonie et un retard moteur sans atteinte cognitive. La motricité peut s'améliorer jusqu'à l'adolescence, où la fonction musculaire se stabilise ou décline lentement. La faiblesse musculaire peut être généralisée ou localisée aux muscles axiaux, proximaux ou distaux. Près de 70% des personnes conservent la capacité de marcher, même si elles ont des difficultés pour courir, sauter, monter des escaliers, marcher sur de grandes distances.

- Un petit tiers des personnes a une fonction respiratoire normale, près de 50% ont besoin d'une assistance ventilatoire, non invasive entre 20 et 40 ans le plus souvent, invasive dès l'enfance dans 10% des cas.

- Dans un quart des cas, il existe des difficultés pour téter ou pour avaler et une gastrostomie pour se nourrir est nécessaire dans 5% des cas. D'autres manifestations comme une scoliose, un visage myopathique (palais ogival



et visage long et étroit), une faiblesse des muscles du visage, des muscles peu volumineux sont fréquemment observées.



La tropomyosine 3

- La tropomyosine 3 est une protéine filamentaire logée dans la gouttière du myofilament d'actine. Elle règle finement la fonction contractile des fibres musculaires lentes.
- En s'enroulant autour du filament d'actine pour le stabiliser, elle masque les sites d'interaction entre l'actine et la myosine empêchant la contraction de la myofibrille.
- 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.

Des mécanismes pas encore clairement élucidés

- Certaines anomalies du gène *TPM3* entraînent un déplacement anormal de la tropomyosine pouvant provoquer une diminution de la contractilité des myofibrilles (faiblesse musculaire) ou au contraire son augmentation (manifestations de raideur musculaire et de rétractions).

Des pistes thérapeutiques encore lointaines

- Différentes molécules comme des activateurs de troponine ou de la myosine (tirasemtiv, omecamtiv mecarbil) des inhibiteurs de troponine (gallate d'epigallocatechine-3) ou de la myosine ont démontré *in vitro* des effets divers sur la contractilité musculaire.
- Leurs difficultés d'utilisation sont liées notamment à la diversité des altérations fonctionnelles moléculaires dues aux différentes anomalies de *TPM3*, ainsi qu'aux effets éventuels sur le cœur de ces molécules qui ciblent à la fois les fibres squelettiques lentes et les fibres cardiaques.

[Lambert MR, Gussoni E. Skelet Muscle. 2023](#)

De nouvelles manifestations liées à de nouveaux variants

- Une anomalie du gène *TPM3* découverte dans la région qui code pour le site d'interaction tropomyosine-actine entraîne une diminution de la sensibilité des filaments fins au calcium. Elle a provoqué, chez un homme de 35 ans, une myopathie touchant les extenseurs des doigts et des orteils ainsi que la flexion des coudes et des chevilles, sans bâtonnet à la biopsie. [Chen Z et al. BMC Neurol. 2023](#)
- Un nouveau-né a présenté une forme inhabituelle de myopathie à némaline : il avait du mal à contrôler sa tête, un retard de croissance, des membres supérieurs beaucoup plus faibles que ses membres inférieurs sans atteinte des muscles du visage. La biopsie musculaire a retrouvé de nombreux bâtonnets en particulier dans des fibres de type 1.
- L'anomalie génétique provoquait une interruption prématurée de la synthèse de la tropomyosine responsable d'une réduction de l'expression de la tropomyosine 3 de plus de 50%.

[Pelín K et al. J Neuromuscul Dis. 2023](#)

- Une anomalie génétique a été retrouvée dans deux familles non apparentées dont certains membres présentaient une rétraction des tendons d'Achille ayant débuté dans l'enfance avec faiblesse musculaire lentement progressive. Les biopsies musculaires étaient compatibles avec une myopathie à némaline.

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 squelettique 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.



- L'anomalie génétique était responsable d'une diminution des interactions tropomyosine-actine entraînant une perte de relaxation moléculaire probablement à l'origine des rétractions et de l'atrophie musculaires.

Robaszkiewicz K et al. Int J Mol Sci. 2023

Une forme hypertonique liée à *TPM2* ou à *TPM3*

- Sept personnes, issues de trois familles, présentent une myopathie congénitale liée à *TPM2* ou *TPM3* atypique. Au lieu de la faiblesse et de l'hypotonie habituelles, elles présentent une hypertonie musculaire pouvant aller jusqu'à une contraction involontaire et permanente des muscles masticateurs (trismus) et/ou entraîner des rétractions (tendon d'Achille, muscles des hanches, du bas du dos) et générant de la fatigue ou des raideurs pénalisant les activités quotidiennes.

- Les tropomyosines impliquées présentent une altération de leurs sites de contact avec l'actine, expliquant l'hypercontractilité. La plupart des biopsies musculaires n'avaient pas de bâtonnets. Quelques cores et minicores ont été retrouvés sur une biopsie.

Wallgren-Pettersson C et al. Neuromuscul Disord. 2024

Les effets sur l'actine d'une tropomyosine anormale

Le saviez-vous ?

La cofiline 2, nécessaire à la plasticité musculaire

- Les filaments d'actine sont constitués par un alignement de molécules d'actine qui se rajoutent ou s'enlèvent selon l'importance de la force que le muscle doit générer.
- La cofiline sépare les filaments d'actine enroulés l'un sur l'autre dans les myofilaments fins, permettant l'adaptation de leur longueur ou leur renouvellement en désassemblant les filaments d'actine les plus anciens.

- Une anomalie génétique de *TPM3* entraînant une myopathie congénitale altère le renouvellement des filaments d'actine en inhibant la séparation et la dépolymérisation de l'actine par la cofiline 2.

Robaszkiewicz K et al. Int J Mol Sci. 2023

Avancées dans les myopathies liées à la tropomyosine 2

Le gène *TPM2* code l'isoforme β -tropomyosine striée (Tpm2.2) qui est exprimée aussi bien dans les fibres musculaires lentes (type 1) que rapides (type 2). C'est l'isoforme de tropomyosine majoritaire pendant la période du développement musculaire embryonnaire.

- Les anomalies du gène *TPM2* provoquent aussi bien des manifestations d'hypercontractilité comme des rétractions musculaires (arthrogrypose) que des manifestations d'hypocontractilité comme une faiblesse musculaire (myopathie à némaline, myopathie à cap, disproportion congénitale des fibres ou myopathie avec cores et bâtonnets). Dans les deux cas, les anomalies de *TPM2* modifient la position de la tropomyosine Tpm2.2 sur le filament fin d'actine, affaiblissant ou renforçant son action inhibitrice sur la contraction des myofibrilles.

Küçükdogru R et al. FASEB J. 2024

L'arthrogrypose se manifeste à la naissance, ou dès la vie fœtale, par le blocage de certaines articulations en position repliée. Cela entraîne une limitation des mouvements de l'enfant dont les membres, par exemple, ne peuvent pas être allongés complètement.



Avancées dans les myopathies liées à la troponine T1

L'implication du gène *TNNT1*, qui code la troponine T du muscle squelettique lent ou 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 également atteintes ont été rapportées dans différentes régions du monde.

- La myopathie à némaline récessive liée à *TNNT1* se manifeste par un retard moteur sévère, des rétractions articulaires et une faiblesse musculaire proximales (épaules, coudes, hanches, genoux), une raideur et une déformation du thorax qui fait avancer le sternum, avec des tremblements.



Les troponines, des régulateurs clés de la contraction musculaire

- Le complexe troponine est constitué des troponines C, I et 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 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.

WiTNess : une étude internationale de l'histoire naturelle

- Une étude d'histoire naturelle a recueilli les données rétrospectives de dix enfants et prospectives de six enfants, âgés de 6 mois à 13,8 ans, atteints de myopathie à némaline liée à *TNNT1*. Aucun ne pouvait se tenir debout et seuls deux enfants pouvaient s'asseoir seul. Une assistance ventilatoire a été mise en place à l'âge de 20,2 mois en moyenne. À cinq ans, les enfants étaient soit décédés, soit sous ventilation mécanique permanente.

[Strauss KA et al. Ann Clin Transl Neurol. 2023](#)

WiTNess : une étude internationale de l'histoire naturelle



États-Unis



Tous les âges



Recrutement
en cours



Sept 2018 – Juin 2027

NCT06374719

- Cette étude, toujours en cours, vise à rationaliser les données cliniques et génétiques de cette maladie ultra-rare afin de constituer une population contrôle au moment où des candidats médicaments arriveront aux essais.

Une forme avec élévation de la créatine kinase

Une nouvelle anomalie récessive du gène *TNNT1* a été retrouvée chez une fillette turque de cinq ans dont la myopathie à némaline s'accompagnait d'une élévation inhabituelle de la créatine kinase.

[Yavaş C et al. Genes Genomics. 2024](#)

Avancées dans la myopathie liée à *KLHL40*

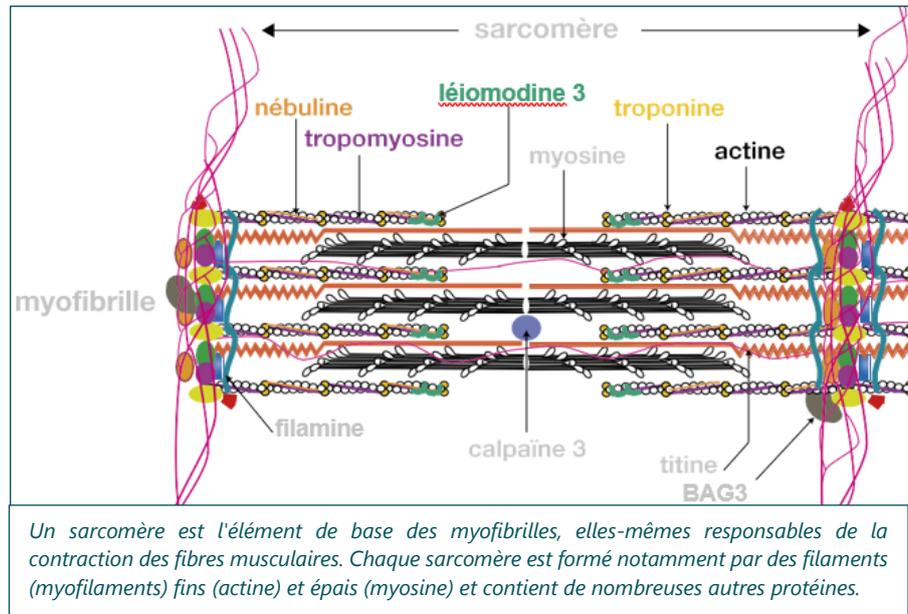
La myopathie congénitale liée à *KLHL40* est la forme la plus fréquente des myopathies à némaline sévères. La protéine *KLHL40* stabilise la nébuline et la léiomodine 3, des protéines du sarcomère, et les protège d'une dégradation par le protéasome.

Un **sarcomère** est l'élément de base des myofibrilles responsables de la contraction des fibres musculaires.

Chaque sarcomère est formé, notamment, par des filaments (myofilaments) fins (actine) et épais (myosine).

La contraction des sarcomères se fait par glissement des myofilaments les uns le long des autres. Il en résulte la contraction des myofibrilles et celle de la cellule musculaire.

Le **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.



L'histoire naturelle d'une maladie décrit ses différentes manifestations et leur évolution au cours du temps en l'absence de traitement.

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 quelle que soit la sévérité des déficiences (marchant ou non  marchant).

L'**ubiquitination** (ou ubiquitylation) est une modification biochimique qui consiste à fixer une ou plusieurs protéines d'ubiquitine sur une protéine cible. Ces modifications biochimiques ont plusieurs fonctions dont la plus connue est la dégradation de la protéine ubiquitinée par le protéasome.

Un début d'histoire naturelle de la maladie

Soixante-dix cas d'enfants ou de jeunes adultes atteints d'une myopathie à némaline liée à *KLHL40* et âgés d'un mois à 20 ans, ont été décrits jusqu'à présent. Vingt-huit avaient des antécédents familiaux.

- Il existait des anomalies prénatales (diminution des mouvements, trop de liquide amniotique, pied bot...) dans 76% des cas. Douze enfants sont décédés *in utero* et 13 sont nés prématurément. À la naissance, près de 75% des enfants avaient des rétractions musculaires et un tiers des fractures.
- La faiblesse musculaire était majeure chez plus de la moitié des enfants, incapables de bouger, sévère dans 28% des cas, modérée chez huit enfants.
- Tous, sauf trois, ont présenté une atteinte respiratoire nécessitant une assistance ventilatoire dans 56% des cas. Une nutrition entérale a été mise en place chez 25 nourrissons, sur 36 rencontrant des difficultés pour avaler.
- Sept enfants ont vécu au-delà de l'âge de 11 ans, dont deux au moins jusqu'à 20 ans. Une fillette âgée de 13 ans a vu une amélioration motrice selon la MFM, sa fonction respiratoire étant dans les normes pour son âge.
- Une IRM musculaire systématique lors du suivi permettrait de capitaliser des données évolutives dans la perspective de futurs essais cliniques.

Buchignani B. et al. Genes (Basel). 2024

KLHL40, un régulateur du trafic membranaire

Des protéines des filaments fins, des enzymes, et des protéines du trafic vésiculaire entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi sont régulées pendant le développement du muscle.

La maturation des protéines complexes

Les protéines synthétisées dans le réticulum endoplasmique, accompagnées d'enzymes de modification (parfois des chaperonnes), sont transportées dans des vésicules vers l'appareil de Golgi, où leur composition est modifiée, par exemple avec un ajout de sucres pour les glycoprotéines.

- *KLHL40* régule le trafic entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi au travers de l'ubiquitination de la protéine *SAR1A*, une protéine indispensable au flux de vésicules. Dans le muscle déficitaire en *KLHL40*, l'absence de cette régulation se traduit par des anomalies de tubulation de



la membrane et une interruption du trafic du collagène, un constituant important de la matrice extra-cellulaire.

[Mansur A et al. *Elife*. 2023](#)

Autres avancées dans la myopathie liée à *KBTD13*

La myopathie à némaline liée à *KBTD13* se manifeste par une faiblesse musculaire et une lenteur du relâchement musculaire gênant la contraction (un muscle non relâché ne peut se contracter) et les activités quotidiennes. Bien que l'expression de *KBTD13* se situe à peu près au même niveau dans les muscles cardiaque et squelettique, aucune atteinte cardiaque n'a été décrite jusqu'à présent dans la myopathie à némaline liée à *KBTD13*.

La stimulation magnétique transcrânienne pour faciliter le diagnostic

▪ Cette technique a détecté des anomalies de relaxation chez des personnes atteintes de myopathie à némaline de type 6 (due à des anomalies de *KBTD13*). Son utilisation plus large pourrait faciliter le diagnostic et l'évaluation de potentiels traitements de cette myopathie.

[Molenaar JP et al. *Neuromuscul Disord*. 2023](#)

Avancées dans les myopathies liées à la léiomodine 3

La léiomodine 3 est une protéine régulatrice de la longueur et de la stabilité des filaments fins.

Perte de l'adaptation de longueur des filaments d'actine

La constitution des filaments fins composés d'actine, de tropomyosine et de troponine repose sur un alignement de molécules d'actine qui se rajoutent ou s'enlèvent selon les conditions physiologiques.

Le saviez-vous ?

La longueur détermine l'intensité de la force produite

▪ 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.

▪ La léiomodine et la tropomoduline jouent un rôle opposé dans l'ajustement de cette longueur des filaments fins. La tropomoduline se fixe sur l'extrémité libre du filament d'actine, empêchant l'ajout (élongation du filament fin) ou l'enlèvement (raccourcissement du filament fin) de molécules d'actine. À l'inverse, la léiomodine favorise l'allongement des filaments fins.

▪ Une anomalie de la léiomodine 3 retrouvée chez des personnes atteintes de myopathie à némaline touche le domaine de la molécule qui lui permet de se fixer sur l'actine. La modification d'un acide aminé de ce domaine tant sur la léiomodine que sur la tropomoduline, qui en possède un aussi, les empêche de réguler la longueur des filaments fins.

[Schultz LE et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023](#)

Avancées dans les myopathies liées à *ADSSL1*

▪ Les anomalies du gène *ADSSL1* sont récessives et entraînent un déficit distal qui débute dans 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. Au Japon, c'est le gène le plus fréquemment en cause dans les myopathies à némaline.

La stimulation magnétique transcrânienne est une technique non invasive qui permet de stimuler ou d'inhiber certaines zones du cerveau. Appliquée à la zone du cerveau dédiée à la motricité, elle entraîne une relaxation musculaire en suspendant le contrôle neurologiques des muscles.



Un marqueur biologique, aussi appelé **biomarqueur**, est une caractéristique mesurable qui indique un processus biologique normal ou pathologique.

L'identification de nouveaux marqueurs biologiques d'une maladie est très importante pour surveiller l'évolution d'une maladie et l'efficacité de nouveaux traitements, que ces marqueurs soient physiologiques (modification de la pression sanguine, du rythme cardiaque...) ou moléculaires (modification de l'expression d'une protéine...).

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.

www.treat-nmd.org/

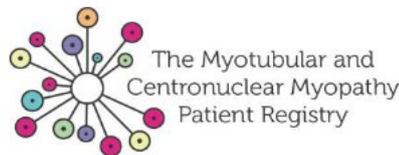
- L'étude des muscles de trois personnes atteintes de myopathie à némaline liée à *ADSSL1* par myographie à impédance électrique, une technique portable, non invasive et économique pour étudier l'intégrité musculaire, a montré que celle-ci constituait un biomarqueur de l'atteinte musculaire.

Farid AR et al. Muscle Nerve. 2023

Avancées dans les myopathies centronucléaires

Les gènes *MTM1*, *DNM2*, *BIN1*, *RYR1* et *TTN* sont les plus fréquemment impliqués dans les myopathies centronucléaires, *SPEG1* ou *MTMR14* plus rarement. *MTM1*, *DNM2*, *BIN1* codent respectivement la myotubularine, la dynamine 2 et l'amphiphysine 2, des protéines qui interagissent et 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 registre dédié a 10 ans



Le *Myotubular and centronuclear myopathy patient registry* est géré par le Centre de recherche *John Walton Muscular Dystrophy* à l'université de Newcastle (Royaume-Uni) et fait partie

du réseau *TREAT-NMD*. Il est soutenu financièrement par le *Myotubular Trust*, l'association *Muscular Dystrophy UK* et par la société Astellas qui développe un produit de thérapie génique pour la myopathie myotubulaire.

myotubulartrust.org

www.muscular dystrophyuk.org

- Lancé en 2013, il collecte 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, y compris en français, à remplir en ligne

Les participants au registre remplissent tous les six mois un questionnaire 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... Le recueil de données est aussi possible par leurs médecins.

- Fin février 2023, le registre hébergeait les données de santé de 444 personnes, dont 20% de femmes transmettrices de myopathie myotubulaire. Pour les 332 participants ayant un diagnostic génétique, on compte 270 anomalies du gène *MTM1*, 42 du gène *DNM2*, quatre du gène *BIN1*, quatre du gène *TTN* et 12 du gène *RYR1*.

L'analyse des données recueillies confirme une corrélation entre clinique et anomalie génétique et notamment que la myopathie myotubulaire est la forme la plus sévère des myopathies centronucléaires. Outre une meilleure connaissance et prise en charge de ces maladies rares voire ultra-rares, le registre est outil de communication entre patients et chercheurs.

Bullivant J et al. Neuromuscul Disord. 2024

Collecte globale de données médicales dans les myopathies myotubulaires et centronucléaires



International



500
(tous âges)



Recrutement
en cours



Mars 2013 – Déc. 2022
1 an de suivi

NCT04064307



- Début octobre 2023, l'entrepôt de données avaient recueilli celles de 484 personnes, 303 garçons/hommes atteints et 182 femmes transmettrices de myopathie myotubulaire, dont 56 étaient décédés.

mtmcmregistry.org [MTM & CNM Patient Registry Newsletter, 2023](#)

Une première approche de l'atteinte respiratoire

Parmi 61 personnes néerlandaises atteintes de myopathie centronucléaire liée à *BIN1*, *DNM2*, *MTM1*, *RYR1* ou *TTN*, 15 se plaignaient de faiblesse respiratoire alors que 33 présentaient une insuffisance respiratoire. Toutes sauf deux avaient une diminution de la capacité vitale et 16 étaient sous ventilation non invasive, dont 13 seulement la nuit. Cette étude offre des bases pour une histoire naturelle des myopathies centronucléaires.

[Bouma S et al. Neuromuscul Disord. 2023](#)

Ce que l'on sait sur la formation des tubules transverses



Tubules T et couplage excitation-contraction

Les tubules T sont cruciaux pour la contraction synchrone de toutes les myofibrilles de la fibre musculaire.

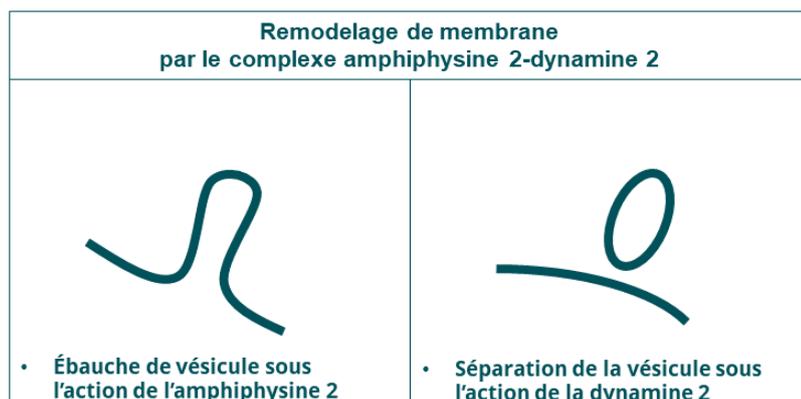
Grâce à eux, la transmission rapide et synchronisée de l'ordre de contraction de la surface de la cellule à l'intégralité du réticulum sarcoplasmique provoque une libération du calcium dans l'entièreté de la cellule.

- La formation des tubules dépend de l'amphiphysine 2 qui induit la courbure de la membrane. Leur initiation se fait à partir d'une structure circulaire constituée d'amphiphysine 2 et de cavéoles, puis leur allongement se fait grâce à l'amphiphysine. La maintenance des tubules T est assurée par l'amphiphysine 2 et la dynamine 2 dont l'action de fission membranaire contrebalance celle d'élongation de l'amphiphysine 2. La myotubularine n'est nécessaire qu'au remodelage et à la maintenance des tubules T.
- Les junctophilines sont des protéines qui assurent la fixation du réticulum endoplasmique à la membrane cellulaire. Deux d'entre elles, JP1 et JP2, assurent la fixation des tubules T au réticulum sarcoplasmique dans les muscles squelettiques et cardiaque. Elles sont nécessaires à la formation et à la maintenance des tubules T.

[Kawaguchi K et al. J Biochem. 2024](#)

Avancées dans la myopathie centronucléaire liée à *DNM2*

L'amphiphysine 2 (codée par *BIN1*) et la dynamine 2 (par *DNM2*) coopèrent dans le remodelage membranaire et la formation des tubules et de vésicules. La dynamine 2 induit la scission de la membrane et la libération de la vésicule en s'enroulant en spirale à la base de la vésicule naissante.





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).

L'**hippocampe** est une petite structure située dans le cerveau connue pour jouer un rôle dans l'apprentissage et la mémorisation. Il permet notamment l'établissement de souvenirs à long terme (processus de potentialisation à long terme) et de savoir où se trouvent les choses ainsi que leur position les unes par rapport aux autres (mémoire spatiale). Il participe aussi à la régulation des émotions, la motivation, l'activité hormonale, l'activité autonome et la formation de la mémoire.

- Les anomalies du gène *DNM2* provoquent une surexpression anormale de dynamine 2 qui altère le fonctionnement de la cellule musculaire.
- La myopathie centronucléaire liée à la dynamine 2 autosomique dominante se manifeste le plus souvent pendant l'enfance (retard d'acquisition de la marche, de la montée des escaliers) ou à l'âge adulte par une faiblesse des muscles du visage et des membres. L'atteinte des muscles des extrémités des membres est plus marquée que celle de leurs racines. Chute des paupières, diminution de mobilité des yeux et rétraction des tendons d'Achille sont fréquentes. L'atteinte musculaire progresse lentement avec parfois une perte d'autonomie après la cinquantaine.
- Une autre forme sporadique, souvent plus sévère, apparaît à la naissance avec une hypotonie généralisée, une chute des paupières, une béance de la bouche et une paralysie des globes oculaires. Les muscles distaux des membres sont également plus touchés. Il peut exister des rétractions des tendons d'Achille, une scoliose et une insuffisance respiratoire.
- Une forme, de gravité intermédiaire, existe entre les deux précédentes.

Normaliser le taux de *DNM2* améliore la santé de souris modèles

- Une équipe Strasbourgeoise a mis au point un modèle de souris où l'augmentation du taux de dynamine 2 provoque une forme modérée de myopathie centronucléaire liée à *DNM2*. L'administration d'une thérapie génique qui fait diminuer ce taux améliore les signes de la maladie chez la souris, validant par là-même l'intérêt de ce modèle animal.

[de Carvalho Neves J et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2023](#)

Des besoins différents selon les tissus chez l'homme

Les dynamines régulent le remodelage membranaire via la fission membranaire et un réarrangement de l'actine. Les dynamines 1 et 3 sont assez similaires et exprimées fortement dans les cellules nerveuses (neurones) ; la dynamine 2 est retrouvée dans tous les tissus.

- Les anomalies du gène *DNM1* se manifestent par une épilepsie sévère de la petite enfance, avec retard de développement, troubles cognitifs et décès précoce. Des anomalies du gène *DNM2* entraînant une perte de fonction de la dynamine 2 sont à l'origine de certaines formes de maladie de Charcot-Marie-Tooth, une maladie génétique des nerfs périphériques.
- L'augmentation de l'activité de fission membranaire de la dynamine 2, dues à des anomalies « gain de fonction » du gène *DNM2* comme à un défaut de régulation par l'amphiphysine 2, entraîne une désorganisation des tubules T, se manifestant par une myopathie centronucléaire.
- La présence ubiquitaire de la dynamine 2 pourrait expliquer que certaines personnes atteintes de myopathie centronucléaire liée à *DNM2* présentent aussi de petites difficultés intellectuelles, des anomalies de la transmission neuromusculaire (qui peuvent être améliorées par des médicaments anticholinestérasiques) ou encore des anomalies de la conduction des nerfs périphériques.

[Laiman J et al. Curr Opin Cell Biol. 2023](#)

Perturbation des fonctions cognitives d'une souris modèle

- Le système nerveux central d'une souris modèle de myopathie centronucléaire liée à *DNM2* présente des anomalies des neurones, une altération de la plasticité et de la transmission des synapses excitatrices de l'hippocampe ainsi qu'une altération de la mémoire de reconnaissance.



Cette dernière permet de juger si on a déjà été confronté ou pas à un stimulus (visage, objet ou lieu) qui nous est présenté.

[Arriagada-Diaz J et al. Neuropathol Appl Neurobiol. 2023](#)

Fission membranaire et dynamines

Le pied des molécules de dynamines, qui se fixe à la membrane cellulaire, possède des boucles de séquences variables qui détermineraient l'efficacité de la fission de l'armature hélicoïdale de la dynamine 2.

[Khurana H et al. Curr Opin Cell Biol. 2023](#)

Avancées dans la myopathie centronucléaire liée à *BIN1*

L'amphiphysine 2 (codée par *BIN1*) entraîne une incurvation de la membrane pour former une excroissance (futur tubule/vésicule membranaire) puis elle se lie à la dynamine 2 (codée par *DNM2*), laquelle provoque la séparation de la vésicule par la fission de la membrane.

MTM1 à la rescousse

- L'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) de Strasbourg, soutenue par l'AFM-Téléthon, a montré que l'administration d'une thérapie génique apportant le gène *MTM1* - celle utilisée dans la myopathie myotubulaire - à des souris modèles de myopathie centronucléaire liée à *BIN1* normalise leur force musculaire et restaure la formation des tubules T. Traitées avant l'apparition des symptômes, les souris ne développent pas la maladie. La surexpression de la myotubularine 1 par thérapie génique apparaît ainsi comme une piste thérapeutique possible pour cette myopathie.

[Giraud Q et al. Brain. 2023](#) [Asgarian Z et al. Brain. 2023](#)

L'amphiphysine 2 à l'origine des tubules T

- Une équipe de l'Institut de Myologie, en collaboration avec d'autres équipes françaises, a démontré que les tubules T démarrent leur formation à partir d'une structure en forme d'anneau constitué par des cavéoles.
- Plusieurs molécules d'amphiphysine 2 s'organisent pour former un anneau sur lequel se fixent des cavéoles. Elles s'accumulent à certains endroits de cette structure et constituent le point de départ d'un tubule T lequel s'allonge grâce à l'amphiphysine 2 et à la cavéoline 3. Au fur et à mesure de son élongation, il s'enrichit en récepteur de la dihydropyridine (DHPR), partenaire du récepteur de la ryanodine (RyR1) dans le couplage excitation-contraction de la fibre musculaire.

[Lemerle E et al. Elife. 2023](#) [Quinn CJ et al. Elife. 2023](#)

L'amphiphysine 2 dans les muscles squelettiques et cardiaque

Codée par le gène *BIN1*, l'amphiphysine 2 est une protéine présente dans tous les tissus. Ses isoformes 13 et 8 sont spécifiques du muscle et comportent une partie codée par l'exon 11 du gène *BIN1*, leur permettant de se fixer aux phosphoinositides [PI(4,5)P₂] ou à une autre molécule d'amphiphysine 2.

- La première partie de l'amphiphysine 2, appelée domaine BAR, lui permet de s'ancrer dans des membranes cellulaires et d'entraîner leur incurvation. À l'autre extrémité se trouve un domaine appelé SH3 qui lui permet d'interagir avec d'autres protéines : myotubularine, dynamine 2, cavine 4 ou autre molécule d'amphiphysine 2.

Les cavéoles sont des petites cavités de la membrane cellulaire très abondantes dans les muscles squelettiques. Dans le muscle, elles sont constituées par la cavéoline 3 et la cavine 4 qui leur donnerait leur forme.

Un déficit génétique en cavéoline 3 se manifeste par une myopathie distale autosomique dominante ou une maladie à ondulations musculaires (rippling disease) ou encore par une élévation isolée des créatine kinases.

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.

Ils amènent le signal électrique de dépolarisation de la membrane au plus près des stocks de calcium du réticulum endoplasmique et assurent ainsi la libération du calcium simultanément à toute la fibre provoquant la contraction synchrone de toutes les myofibrilles d'une même fibre musculaire.



Un rôle essentiel dans la formation des tubules T

Les isoformes 13 et 8 initient, avec la cavéoline 3 et la cavine 4, la formation des tubules T. C'est sa partie codée par l'exon 11 de *BIN1* qui permet à l'amphiphysine 2 de faire croître la longueur des tubules. Cet allongement est équilibré par la dynamine 2, qui facilite la fission des membranes.

Une meilleure connaissance moléculaire qui ouvre des perspectives...

Dans les modèles expérimentaux, la modulation des partenaires de l'amphiphysine 2 pour la formation des tubules (dynamine 2 et myotubularine) est efficace pour les myopathies centronucléaires liées à *BIN1*. La surexpression de l'amphiphysine 2 est une piste thérapeutique efficace pour les myopathies centronucléaires liée à *MTM1* ou à *DNM2*. La surexpression de l'isoforme 6 de l'amphiphysine 2 protège de l'insuffisance cardiaque.

Des différences notables entre l'animal et l'homme

Chez l'homme et le chien, l'absence de l'exon 11 dans le gène *BIN1* provoque une myopathie centronucléaire sévère. La souris qui présente le même défaut génétique a un développement et une fonction du muscle normaux sans altération du réseau des tubules T. Ces différences, notamment, doivent rendre prudent dans l'interprétation des fonctions de l'amphiphysine 2 basée sur l'étude de modèles animaux.

Giraud O, Laporte J. Trends Mol Med. 2024

Avancées dans la myopathie myotubulaire

Due à une anomalie de *MTM1* qui code la myotubularine 1, la myopathie myotubulaire touche 1 garçon nouveau-né sur 50 000 par an. Elle représenterait près de 60% des cas de myopathies centronucléaires.

La thérapie génique consiste à introduire dans l'organisme du matériel génétique -de l'ADN ou de l'ARN- à des fins thérapeutiques.

Le matériel génétique est inséré dans un vecteur qui enveloppe et protège le matériel génétique et lui permet d'être acheminé jusqu'aux noyaux des cellules cibles à « réparer ». C'est en général un virus, rendu inoffensif, mais d'autres types de vecteurs (synthétiques...) sont possibles.

Dans les maladies neuromusculaires, le vecteur le plus utilisé comme moyen de transport d'un matériel génétique est le virus adéno-associé (AAV).

 La **myotubularine** est exprimée dans tous les tissus. Elle intervient dans le tri et le trafic des vésicules intracellulaires, ainsi que dans la formation de structures membranaires vésiculaires de la cellule (endosomes, lysosomes, réticulum endoplasmique...).

- Cette myopathie sévère apparaît avant (prénatale) ou au moment de la naissance (néonatale) et associe hypotonie sévère, atrophie musculaire, faiblesse généralisée, insuffisance respiratoire avec ventilation assistée immédiate et difficultés pour avaler nécessitant la mise en place d'une sonde de nutrition entérale.
- Les pistes thérapeutiques les plus avancées sont le transfert du gène *MTM1* (essai ASPIRO) et le tamoxifène (essai TAM4MTM).

L'essai ASPIRO : des effets importants à 5 ans

 L'essai ASPIRO évalue la tolérance et l'efficacité de l'AT132 (resamirigene bilparvovec), un produit de thérapie génique qui transfère le gène *MTM1* sans anomalie grâce à un transporteur viral (AAV8 désactivé) en une perfusion intraveineuse unique.

Essai ASPIRO : transfert du gène *MTM1*

 France et étranger	 24 (moins de 5 ans)	 Essai suspendu	 Août 2017 – Oct. 2030 10 ans de suivi
--	---	--	---

NCT03199469



- Sept participants ont reçu une faible dose du produit et 17, une forte dose. Cinq ans après, 16 enfants sur les 24 traités sont capables de respirer sans assistance, 20 ont la capacité de tenir assis au moins de 30 secondes, 12 peuvent se lever seuls et 8 peuvent marcher sans aide alors qu'aucun enfant ne pouvait le faire avant le traitement.
- Quatre enfants montrant des signes d'une pathologie hépatobiliaire préexistante sont décédés. L'essai a été suspendu le temps de comprendre l'origine de ces décès. Les participants continuent d'être surveillés attentivement et régulièrement pendant 10 ans.
- Les résultats de cet essai clinique démontrent des effets majeurs, permettant à des enfants jusqu'à présent hypotoniques, trachéotomisés et gastrotomisés de respirer seuls, de se lever et même marcher.

[Shieh PB et al. Lancet Neurol. 2023](#)

Des enseignements à prendre en compte pour de futurs essais

- Avant l'essai ASPIRO, un essai chez le chien a montré en 2017 qu'une injection unique intraveineuse de thérapie génique entraînait une restauration de la force de l'ensemble des muscles des animaux, les rendant semblables à des chiens en bonne santé.
- Des biopsies musculaires réalisées avant et après l'administration de la thérapie génique chez les dix premiers participants de l'essai ASPIRO montrent que les lésions caractéristiques de la myopathie myotubulaire régressent moins vite et moins complètement que chez le chien.

[Lawlor MW et al. EBioMedicine. 2024](#)

- L'étude des ARN messagers produits dans le muscle de 15 participants de l'essai ASPIRO avant, six mois et un an après l'administration de l'AT132 confirme l'augmentation attendue de l'expression du gène *MTM1*. Elle a aussi identifié celle de quatre autres gènes qui pourraient être des marqueurs de l'efficacité de la thérapie génique.

[Andreoletti G et al. Am J Hum Genet. 2023](#)

- D'autres enseignements peuvent être tirés de l'essai ASPIRO :
 - les résultats prometteurs chez l'animal ne sont pas une garantie de succès chez l'homme, car l'animal modèle peut ne refléter que partiellement les signes de la maladie humaine ;
 - la prise en charge en urgence de potentiels effets secondaires très sévères extra-musculaires doit être prévue dans le protocole de l'essai ;
 - les participants et leurs familles doivent être informés rapidement sur les effets secondaires graves éventuels par l'investigateur qui les suit, avant que l'information ne leur parvienne par d'autres canaux.

Par ailleurs, cet essai a relancé la recherche préclinique sur l'atteinte hépatique dans la myopathie myotubulaire dont la meilleure connaissance pourrait être cruciale dans de futurs essais.

[Voermans NC et al. Lancet Neurol. 2023](#)

Le tamoxifène dans la myopathie myotubulaire



Le tamoxifène est un antioestrogène 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.

- L'essai TAM4MTM évalué, au Canada et au Royaume-Uni, la tolérance et l'efficacité du tamoxifène (Apo-Tamox®) sur les fonctions motrice et

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 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).



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

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

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 comporte 32 items (MFM32) répartis en 3 dimensions (D1 : Station debout et transferts, D2 : Motricité axiale et proximale, D3 : Motricité distale).

mfm-nmd.org/

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



Étranger



16
(plus de 6 mois)



Recrutement
en cours



Déc. 2020 – Déc. 2024
15 mois de suivi

NCT04915846

Une expérience éloquent sur l'exercice physique

▪ Dès 2018, un jeune hollandais de 23 ans atteint d'une forme modérée de myopathie myotubulaire liée à l'X instaure une routine d'activité physique qui lui a permis d'accroître sa force et sa capacité de marche, passant de 500 mètres à 2 km entre 2018 et 2021. En 2023, il pouvait parcourir 7,2 km d'une traite tout en ayant une bien meilleure respiration.

Il décrit son entraînement, jalonné de pertes et de regains d'activité, comme une véritable thérapie lui ayant permis de reprendre son destin en main.

[Van Tienen J et al. Neuromuscul Disord. 2024](#)

Atteinte hépatobiliaire chez le poisson-zèbre

▪ Le poisson-zèbre modèle de myopathie myotubulaire présente une atteinte du foie qui se manifeste par une altération du flux biliaire, des anomalies structurelles des canalicules biliaires avec un trafic des transporteurs biliaires inadéquat.

▪ Une réexpression de la myotubularine 1 dans les cellules du foie est suffisante pour restaurer au moins en partie ces anomalies. Deux inhibiteurs de la dynamine 2, le dynasore et le dyngo-4a, rétablissent partiellement le flux biliaire et la position des transporteurs biliaires à la membrane des canalicules biliaires.

[Karolczak S et al. J Clin Invest. 2023](#)

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 voie thérapeutique pharmacologique. L'augmentation anormale dans la myopathie myotubulaire des taux de cette enzyme à l'action inverse de la myotubularine, a incité des chercheurs à étudier les effets de son inactivation.

▪ 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.

▪ L'inactivation totale de la PI3K-C2β empêche l'apparition de l'atteinte motrice, de l'atrophie et de la faiblesse musculaires, ainsi que la désorganisation de la structure des fibres musculaires de souris déficitaires en myotubularine, modèles de la maladie.

▪ L'inactivation partielle ne permet qu'une amélioration partielle des signes de la maladie, suggérant l'importance du niveau de l'inactivation. Appliquée à des souris non malades l'inactivation ne s'avère pas toxique.

[Goret M et al. Med Sci \(Paris\) 2023](#)

[Massana-Muñoz X et al. JCI Insight 2023](#)

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



Conséquences des anomalies de la myotubularine sur sa fonction

▪ Toutes les parties du gène peuvent être le siège d'anomalies du gène *MTM1* entraînant une myopathie myotubulaire. Les anomalies génétiques du site catalytique (qui code la région phosphatase de la myotubularine) et celles du domaine GRAM (qui code la partie de la protéine se liant aux lipides) empêchent le PI3P de se fixer à la myotubularine, qui ne peut alors pas le transformer.

Bhattacharyya T et al. Curr Res Struct Biol. 2023

Manifestations neurologiques chez les femmes transmettrices

Plus de la moitié des femmes transmettrices de myopathie myotubulaire présentent une faiblesse musculaire qui n'est pas toujours diagnostiquée, ni prise en charge. Une femme japonaise porteuse d'anomalie du gène *MTM1* présentait aussi des signes d'atteinte des nerfs périphériques et du système nerveux central.

Takeuchi Y et al. Intern Med. 2024

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 sa première description en 2014, une vingtaine d'observations de personnes avec une anomalie du gène *SPEG* ont été rapportées.

▪ 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. Elle contribue aussi à la régulation de la croissance et de la différenciation des cellules musculaires lisses vasculaires.

Les rôles de *SPEG* mieux compris

- Une des cibles de l'activité de phosphorylation de la protéine *SPEG* est la junctophiline 2 (*JPH2*), une protéine essentielle au maintien des dyades dans le muscle cardiaque et des triades dans le muscle squelettique. Elle phosphoryle aussi *RyR2*, le récepteur de la ryanodine cardiaque. L'absence de cette phosphorylation entraîne un trouble du rythme cardiaque.
- Les complexes protéiques de couplage excitation-contraction situés au niveau des triades ou des dyades sont non seulement constitués par les récepteurs de la ryanodine (*RyR1* pour le muscle squelettique et *RyR2* pour le cœur) et la junctophiline 2, mais aussi par d'autres molécules (*ESD*, *CMYA5* ou myospryne et *FSD2*), toutes dépendantes de *SPEG*.
- La sévérité du déficit en *SPEG* est corrélée à des anomalies des tubules T, à l'augmentation de fréquence du déclenchement calcique dans les régions des tubules T anormaux, à une diminution des protéines du complexe de couplage excitation-contraction, à une fragmentation de la junctophiline 2 et à des complexes de couplage excitation-contraction anormaux.
- Les conséquences cardiaques d'un déficit en *SPEGβ* sont partiellement compensées par *SPEGα*.
- Une autre étude a confirmé l'interaction de *SPEG* avec les protéines du complexe de la myospryne (*CMYA5*, *FSD2*, *RyR1*) ainsi que la nécessaire phosphorylation de *JPH2* et de *RyR1* par *SPEG*.
- Le déficit en *SPEG* entraîne aussi une accumulation aberrante de mitochondries anormalement grosses.

Lee CS et al. Commun Biol. 2023

Li Q et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2024

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.

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 **dyade** est une structure du muscle cardiaque, équivalente à une triade : elle est formée d'un tubule T et d'une seule citerne du réticulum sarcoplasmique cardiaque.



Le **réticulum endoplasmique** est le compartiment de la cellule où se déroule la fabrication des protéines et des lipides. Dans la cellule musculaire, il joue en plus un rôle essentiel de réservoir pour le calcium nécessaire à la contraction musculaire. Le réticulum endoplasmique de la cellule musculaire est aussi appelé réticulum sarcoplasmique.

Le saviez-vous ?

- La pompe à calcium cardiaque SERCA2 réintègre le calcium dans le réticulum endoplasmique après la contraction permettant au muscle cardiaque de se relâcher (pour mieux se recontracter).
- Le phospholambane déphosphorylé inhibe la pompe à calcium cardiaque SERCA2, tandis que sa phosphorylation lève l'inhibition de SERCA2.

- Les anomalies du gène *PLN* sont en cause dans des cardiomyopathies. Le muscle d'un italien présentant une anomalie du gène *PLN*, des signes de cardiomyopathie, une fatigabilité des membres inférieurs, des crampes et des fasciculations, a montré des fibres musculaires de petites tailles, centronuclées et des agrégats périnucléaires. D'autres études sont nécessaires pour savoir s'il s'agit d'une myopathie liée à *PLN* ou d'une cardiomyopathie avec signes musculaires.

Zanotti S et al. Cells 2023

Avancées dans les myosinopathies

Les chaînes lourdes de la myosine sont connues pour être impliquées dans des myopathies avec anomalie de la myosine (« myosinopathies ») : des myopathies distales avec multiminicores, une forme de myopathie congénitale, la myopathie avec cores excentrés et des myopathies avec atteinte rétractile à prédominance axiale.



La myosine

La myosine dite « conventionnelle » constitue avec les filaments fins du sarcomère l'appareil contractile du muscle squelettique.

- Cette molécule ressemble à deux clubs de golf dont les manches s'enroulent l'un autour de l'autre. Elle est formée de deux têtes globulaires reliées par une partie flexible (le cou de la myosine) à une partie en forme de bâtonnet rigide constituée par l'enroulement des deux manches de club de golf (la queue de la myosine).
- Elle se compose de deux chaînes lourdes (les clubs de golf) auxquelles sont associées dans la région cervicale deux paires de chaînes légères.
- Chaque tête globulaire de myosine porte un site de fixation de l'ATP et un site de fixation à l'actine, c'est le moteur de la contraction : le changement de conformation des têtes de myosine entraîne le déplacement du filament fin d'actine et le raccourcissement du sarcomère.

Il existe plusieurs isoformes des chaînes lourdes de myosine dans le muscle strié squelettique adulte. Certaines sont associées à une vitesse de contraction rapide (MyHC2a codée par *MYH2*, MyHC2b codée par *MYH4*, MyHC2x/d codée par *MYH1*), d'autres à une vitesse de contraction lente (MyHCβ ou MyHC lente, codée par *MYH7* et aussi exprimée dans le muscle cardiaque). La forme embryonnaire de chaîne lourde de la myosine est codée par le gène *MYH3* et la forme périnatale par *MYH8*. La sous-unité α de la chaîne lourde de myosine cardiaque rapide (MyHCα), essentiellement exprimée dans le cœur, est codée par le gène *MYH6*.



Avancées dans la myopathie liée à MYH7

Le gène *MYH7* code l'isoforme β de la chaîne lourde de la myosine cardiaque ou myosine 7 (MyHC β) présente à la fois dans le muscle cardiaque et dans les fibres musculaires squelettiques lentes (de type I).

Des manifestations musculaires

- Les anomalies du gène *MYH7* sont responsables le plus souvent de cardiomyopathie. Les atteintes du muscle squelettique associées au gène *MYH7* sont plus rares : le plus souvent, il s'agit d'une myopathie distale en lien avec des anomalies de la partie linéaire de la myosine (myopathie de Laing).
- Récemment, des anomalies de la tête de la myosine ont été décrites chez deux personnes non apparentées, entraînant une myopathie axiale et proximale et/ou une raideur avec atteinte respiratoire. Une nouvelle anomalie génétique de *MYH7* touchant une région de la tête de la molécule, a également été retrouvée chez une personne et ses enfants, souffrant d'une cardiomyopathie dilatée avec une faiblesse musculaire proximale.

[Gao Y et al. Mol Cell Biochem. 2024](#) [Naderi N et al. BMC Cardiovasc Disord. 2023](#)

Le tremblement d'origine musculaire dû à une anomalie de MYH7

- Une forme ultra-rare de myopathie héréditaire autosomique dominante avec, au premier plan, un tremblement très marqué, a été récemment décrite et mise en rapport avec des anomalies du gène *MYBPC1* codant une protéine C associée à la myosine.
- Une myopathie peu sévère avec un tremblement marqué des extrémités également a été retrouvée chez une personne portant une anomalie *de novo* du gène *MYH7*. Son électro-neuromyogramme montrait un tracé particulier. Les mécanismes à l'origine de ce tremblement n'ont pas été élucidés.

[Vial F et al. Mov Disord Clin Pract. 2023](#)

Un mécanisme moléculaire des anomalies de MYH7 et MYH2

- Les anomalies de *MYH2* et *MYH7* touchant la région de la méromyosine légère (la queue de la myosine) entraînent une diminution du nombre de têtes de myosine en état super relâché. Cette altération de la conformation de repos de la myosine augmente sa consommation basale d'énergie (ATP). Ces anomalies génétiques fréquentes dans les myopathies congénitales n'affectent pas la contractilité des fibres musculaires.

[Carrington G et al. JCI Insight. 2023](#)

La piste thérapeutique des inhibiteurs de la myosine

- Les anomalies génétiques qui touchent la région de la tête de la myosine contenant le domaine moteur de MyHC β entraînent une hypercontractilité cardiaque qui conduit à un épaissement du muscle cardiaque.
- Le mavacamten, une petite molécule inhibitrice de l'activité ATPasique de la myosine (ce qui fait fonctionner le moteur), cible cette hypercontractilité.

La myopathie distale de Laing est une myosinopathie due à des anomalies de la partie linéaire du gène *MYH7*. Des souris modèles portant l'anomalie la plus souvent en cause présentent une hypercontractilité musculaire et une forte fatigue. Le muscle de ces souris ou de personnes atteintes de myopathie de Laing consomme plus d'ATP du fait d'un état relâché désordonné des têtes de la myosine.



- L'administration du mavacamten diminue le nombre de têtes de myosine en configuration relâchée désordonnée, au profit de l'état super-relâché prédominant comme dans le muscle normal.

Buoli M et al J Clin Invest. 2024. Bogomolovas J et al. J Clin Invest. 2024.

Modifications post-traductionnelles de MyH2a, MyH6 et MyH7

Les modifications post-traductionnelles jouent un rôle dans la régulation fonctionnelle des protéines du sarcomère, y compris de la myosine.

Le saviez-vous ?

- La synthèse des protéines est l'ensemble des processus permettant aux cellules de produire des protéines à partir de leurs gènes : l'ADN est transcrit en ARN qui est lui-même traduit en protéine.
- La protéine initiale peut faire l'objet de transformations post-traductionnelles, comme l'ajout de sucres (glycosylation) ou de lipides (prénylation), de groupes fonctionnels phosphate (phosphorylation), acétate (acétylation) ou méthyle (méthylation).

- Les chaînes lourdes de myosine MyH2, MyH6 et MyH7 présentent des régions spécifiques où les modifications post-traductionnelles sont particulièrement fréquentes. Celles-ci pourraient constituer un facteur important de l'ajustement fin de l'activité de ces protéines.

Morales PN et al. Cytoskeleton (Hoboken). 2024

Avancées dans la myopathie liée à la myosine rapide 2A

Le gène *MYH2* code la chaîne lourde de la myosine squelettique rapide 2a (MyHC2a). Ses anomalies entraînent faiblesse musculaire, rétractions articulaires et paralysie des muscles oculomoteurs.

- La myopathie liée à *MYH2* peut débuter à l'âge adulte et se présenter sous forme d'une atteinte des muscles des yeux (ophtalmoplégie externe), isolée ou associée à une atrophie musculaire diffuse prédominant aux extrémités, une faiblesse des muscles du visage, une voix nasonnée et un tremblement fin des mains.

Baskar D et al. J Neuromuscul Dis. 2023

Maniyar AMH et al. Ann Indian Acad Neurol. 2023

Avancées dans la myopathie liée à *MYBPC1*

 La protéine C de liaison à la myosine squelettique lente **MYPC1** contribue à l'intégrité des sarcomères, la stabilisation des filaments épais de myosine et la régulation des ponts actine-myosine dans le muscle strié.

- En 2019, une nouvelle forme de myopathie modérée 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. Treize cas issus de six familles ont été rapportés.

De nouvelles observations

- Un père canadien et sa fille présentaient une myopathie modérée avec hypotonie et tremblement des mains à la naissance. À la puberté, ils ont tous les deux gagné en force musculaire.

Cependant vers l'âge de 36 ans, le père a dû s'aider d'une canne pour marcher du fait d'une diminution de force et de rétractions au niveau des chevilles et des genoux. Une IRM cardiaque effectuée à l'âge de 43 ans a révélé des signes de fibrose multifocale du myocarde, de quoi inciter à

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



suivre sur le plan cardiaque les personnes présentant une myopathie congénitale liée à *MYBPC1*.

[Bhandari V et al. Can J Neurol Sci. 2023](#)

- Une fillette de cinq ans, deux sœurs de dix et cinq ans et leur mère âgée de 36 ans, atteintes d'une myopathie liée à *MYBPC1*, présentaient une hypotonie, un retard moteur, une faiblesse modérée des muscles proximaux et un tremblement précoce des membres et de la langue.

[Uneoka S et al. Pediatr Neurol. 2023](#)

Cinq membres d'une même famille présentent *a minima* une hypotonie et un tremblement des mains à la naissance ou apparus dans l'enfance, parfois associés à un retard du développement moteur, une myopathie modérée avec déficit distal, une scoliose et/ou une démarche anormale. L'analyse génétique a retrouvé une nouvelle anomalie du gène *MYBPC1*.

[Leduc-Pessah H et al. J Neurol Sci. 2024](#)

Trois nouveaux cas français de myopathie congénitale avec tremblement liée une anomalie dominante du gène *MYBPC1* ont été rapportés. Ils présentaient tous un stridor à la naissance et pour deux d'entre eux une détresse respiratoire ayant nécessité une assistance ventilatoire.

[Lanvin PL et al. Neurol Clin Pract. 2024](#)

Avancées dans les myopathies à agrégats tubulaires

- La myopathie à agrégats tubulaires est une maladie musculaire caractérisée par des crampes, des douleurs musculaires et une faiblesse musculaire progressive qui touche d'abord les muscles proximaux des membres et s'accompagne d'une élévation importante de la créatine kinase. Certaines personnes vont développer aussi des rétractions au niveau des bras et des jambes, ainsi que des troubles de la motricité des yeux.
- Aux symptômes musculaires peuvent s'ajouter d'autres signes comme une pupille de petite taille (myosis), une diminution des plaquettes sanguines, une petite rate, une peau sèche et squameuse (ichtyose), une dyslexie et/ou une petite taille. L'association de toutes ces manifestations à une atteinte musculaire constitue le syndrome de Stormorken.
- Certaines personnes ayant une myopathie à agrégats tubulaires peuvent présenter un ou plusieurs signes extra-musculaires de ce syndrome. Les biopsies musculaires dans ces deux formes contiennent des agrégats de tubules membranaires de réticulum endoplasmique agencés régulièrement.

Une atteinte musculaire liée à une entrée excessive de calcium

- La myopathie à agrégats tubulaires et le syndrome de Stormorken sont dus le plus souvent à des anomalies génétiques de *STIM1*, plus rarement à celles d'*ORAI1*. Il s'agit toujours d'anomalies entraînant un gain de fonction.

 **STIM1** est une protéine située dans la membrane du réticulum endoplasmique et qui détecte le calcium que ce dernier contient.

▪ **ORAI1** est un canal calcique activé par STIM1 lors d'une déplétion des réserves calciques du réticulum.

- Des anomalies génétiques de *CASQ1* sont aussi en cause dans une forme exclusivement musculaire de myopathie à agrégats tubulaires avec faiblesse musculaire tardive et peu évolutive s'accompagnant de douleurs musculaires et de fatigue après un exercice.

Le stridor est un bruit aigu continu anormal émis lors de la respiration (plutôt inspiratoire qu'expiratoire), dû au passage de l'air dans des voies aériennes supérieures (larynx le plus souvent, parfois trachée) rétrécies. Il est le plus souvent bénin et se résout en quelques mois. Il peut aussi être le signe d'une paralysie des cordes vocales, d'une infection...

Le trafic membranaire ou transport intracellulaire 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 calséquestrine

Codée par le gène *CASQ1*, la calséquestrine est une protéine exclusivement musculaire squelettique.

- Elle joue un rôle majeur dans le stockage de calcium dans le réticulum sarcoplasmique.
- En interagissant avec le récepteur de la ryanodine (RyR1) et la triadine, qui l'ancre à proximité de RyR1, elle participe aussi activement au relargage du calcium vers le cytoplasme.
- Selon la concentration de calcium, elle inhibe l'entrée capacitive du calcium.

Les anomalies génétiques de *CASQ1* promeuvent l'entrée de calcium dans la cellule.

- Des modulateurs négatifs de l'entrée capacitive du calcium (*SOCE*) sont en cours de développement clinique dans des pathologies telles que la pancréatite, le COVID-19, le cancer ou des maladies auto-immunes. Elles représentent une potentielle piste de traitement pharmacologique pour les myopathies à agrégats tubulaires.

La piste des antioxydants

- L'administration d'antioxydants à des myotubes de personnes atteintes de myopathie à agrégats tubulaires restaure l'entrée capacitive du calcium (*SOCE*), via notamment la surexpression d'une protéine chaperonne du réticulum endoplasmique nommée BiP (ou GRP78).

[Sakai-Takemura F et al. FASEB Bioadv. 2023](#)

Myopathie à agrégats tubulaires liée à *STIM1*

L'inhibition d'*ORAI1* efficace en préclinique

- Une équipe française a démontré, dans une souris modèle de myopathie à agrégats tubulaires/syndrome de Stormoken liées à *STIM1*, l'efficacité de l'inhibition de l'activité d'*ORAI1* pour contrer la suractivation de l'entrée capacitive du calcium (*SOCE*) et améliorer les signes de la maladie chez la souris ainsi que ses performances musculaires.

[Silva-Rojas R et al. JCI Insight. 2024](#)

STIM1 joue aussi un rôle dans la stabilité de l'enveloppe des noyaux cellulaires

- *STIM1* serait non seulement un détecteur des stocks de calcium dans le noyau (comme pour le réticulum endoplasmique), mais aussi un capteur de stress mécanique de l'enveloppe nucléaire. En modifiant les flux de calcium entre le noyau et le cytoplasme, il limiterait les altérations de la liaison de la chromatine avec l'enveloppe nucléaire et préviendrait celles de l'ADN.

[Bryson V et al. J Clin Invest. 2024](#)

Avancées dans des myopathies congénitales ultra-rares et atypiques

Myopathie liée à *MYOD1*

- Décrite dans trois familles, la myopathie congénitale liée à *MYOD1* est une maladie sévère qui se manifeste par une faiblesse musculaire généralisée, une atteinte des muscles respiratoires, en particulier du diaphragme, des anomalies rénales, des déformations du visage et des doigts. Deux autres cas de forme modérée, plus tardive, ont aussi été décrits.

L'entrée capacitive de calcium

(Ca²⁺) ou **SOCE** pour Store Operated Ca²⁺ Entry en anglais, est une voie d'entrée du calcium extracellulaire dans la cellule, activée pour reconstituer les stocks de calcium intracellulaire. Lors d'une déplétion des réserves calciques du réticulum, *STIM1* active le canal calcique *ORAI1*, situé dans la membrane plasmique, qui s'ouvre et permet au calcium extracellulaire de pénétrer dans la cellule.

Une **rhabdomyolyse** est une destruction du tissu musculaire qui entraîne la libération dans le sang de la myoglobine, le pigment rouge qui fixe l'oxygène dans le muscle. La myoglobine est éliminée par les reins, ce qui peut parfois provoquer une insuffisance rénale aiguë. Une rhabdomyolyse se manifeste par des douleurs des muscles et des urines foncées. Elle peut être due à un traumatisme musculaire important, un exercice musculaire intense, une électrocution, une infection, la prise de certains médicaments, à une alcoolisation aiguë... ou encore à une maladie génétique.



Une atteinte bilatérale des cordes vocales

▪ Pour la première fois, une paralysie des deux cordes vocales a été retrouvée chez un nouveau-né dont l'état respiratoire et nutritionnel avaient du mal à s'améliorer malgré une plastie des cordes vocales pour libérer l'ouverture du larynx. Les résultats des analyses génétiques ont apporté la preuve d'une anomalie génétique de *MYOD1*. L'enfant a été trachéotomisé et gastrectomisé pour sécuriser sa respiration et sa nutrition.

[Ma C et al. Ear Nose Throat J. 2023](#)

Myopathie congénitale avec rhabdomyolyse liée à *DNMT3*

▪ Un jeune homme de 25 ans ayant présenté une hypotonie à la naissance, un retard de langage et acquis la marche à l'âge de 14 mois, a développé au cours de l'adolescence une intolérance à l'effort entraînant de sévères myalgies le lendemain d'un exercice physique avec un premier épisode de rhabdomyolyse à l'âge de 16 ans. Sa force musculaire était normale sauf celle des fléchisseurs du cou et des extenseurs des hanches. Il présentait une implantation basse des sourcils et une petite mâchoire inférieure, une légère cyphoscoliose, des pieds plats et des muscles peu volumineux.

▪ Un séquençage du génome entier a retrouvé une anomalie faux sens *de novo* dans le gène *DNMT3*, habituellement impliqué dans de très rares syndromes malformatifs ou dans une leucémie myéloïde aiguë.

[Ghaoui R et al. Neuromuscul Disord. 2023](#)

Myopathie congénitale liée à *SOX8*

▪ Une équipe canadienne rapporte le cas d'une jeune femme de 27 ans maigre et de petite taille avec un périmètre crânien diminué, une faiblesse musculaire proximale et distale non progressive, une atteinte intellectuelle modérée et des troubles des règles. Elle avait aussi une paralysie faciale, d'importantes difficultés pour avaler et une altération de la voix, ainsi qu'une atteinte respiratoire nécessitant une ventilation non invasive nocturne, des rétractions au niveau des coudes, des genoux et des chevilles et de longs doigts fins hyperlaxes. Dès la naissance, elle présentait une hypotonie, des difficultés pour téter, une hypoplasie de la mâchoire inférieure et des pieds bots.

▪ L'analyse du génome a permis de découvrir des anomalies du gène *SOX8*, qui code le régulateur transcriptionnel *SOX8*, une molécule qui régule l'expression des gènes.

[Warman-Chardon J et al. Neurol Genet. 2023](#)

Myopathie congénitale liée à *JPH1*

▪ Une nouvelle forme de myopathie congénitale avec atteinte faciale, bulbaire (voix nasonnée, difficultés pour avaler...) et oculaire (diminution de la mobilité des yeux, paupières qui tombent...) due à des anomalies du gène *JPH1* a été retrouvée chez trois personnes non apparentées. L'atteinte musculaire à début néonatal était généralisée, plus marquée aux membres inférieurs et au visage. L'étude de la biopsie musculaire a montré des triades légèrement réduites et des anomalies structurelles du réticulum sarcoplasmique.

▪ Le gène *JPH1* code la junctophiline 1, une protéine essentielle à la formation des triades du muscle squelettique puisque c'est elle qui connecte les tubules T au réticulum sarcoplasmique.

[Johari M et al. medRxiv \[Preprint\]. 2024](#)

Les tubules T (ou tubules transverses) sont de fines invaginations de la membrane réparties régulièrement sur toute la fibre musculaire, qui comme un doigt de gants, 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.



Myopathie congénitale liée à *SRPK3*

Les mutations du gène *SRPK3* n'entraînent une myopathie du muscle squelettique qu'en combinaison avec une mutation du gène *TTN*.

- Trente-trois personnes, dont les membres de trois familles françaises suivies au Centre de Référence de Maladies Neuromusculaire de l'Hôpital Mondor et à l'Institut de Myologie, présentent une myopathie lentement évolutive ayant débuté dans l'enfance due à une telle association d'anomalies génétiques. Elle résulterait d'interactions post-transcriptionnelles entre la kinase musculaire *SRPK3* et la titine anormales.
- L'atteinte musculaire prédomine aux membres inférieurs. Une atteinte respiratoire est présente chez 14 des patients et trois d'entre eux présentent une cardiomyopathie dilatée probablement due à la mutation de *TTN*. Les biopsies musculaires montrent une internalisation des noyaux et des structures similaires à des cores.
- Cette hérédité digénique pourrait représenter un nouveau modèle pour des maladies que l'on pensait monogénique jusqu'à présent.

[Töpf A et al. Nat Genet. 2024](#)



Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans les myopathies congénitales sur :



www.afm-telathon.fr > **actualités dans les myopathies congénitales**