

## Syndromes myasthéniques congénitaux

### Actualité AFM

[SMC : quelles nouveautés en 2022 ? | AFM Téléthon \(afm-telethon.fr\)](#)

### SMC : quelles nouveautés en 2022 ?

*Dans les syndromes myasthéniques congénitaux, les connaissances génétiques progressent, les signes cliniques sont mieux caractérisés et des approches de thérapie génique sont en développement.*



Même si certains disposent de premiers traitements, les [syndromes myasthéniques congénitaux](#) continuent d'intéresser les chercheurs et les cliniciens.

### Des avancées génétiques

Grâce aux [techniques de séquençage de nouvelle génération \(NGS\)](#), la liste des gènes impliqués dans une forme de syndrome myasthénique congénital continue de s'allonger, avec près d'une trentaine de gènes identifiés à ce jour. La grande majorité d'entre eux codent des protéines de la jonction neuromusculaire, parmi lesquelles **le groupe Agrine/LRP4/MuSK/DOK7**, important pour son développement et son maintien.

Une équipe française, soutenue par l'AFM-Téléthon, a mis en évidence **de nouvelles mutations dans le gène codant l'agrine** chez trois patients atteints d'une forme sévère de SMC. En étudiant en laboratoire des modèles de cellules exprimant ces mutations, les chercheurs ont montré pour la première fois que ces mutations altèrent spécifiquement la sécrétion de l'agrine dans la synapse. Les signes cliniques de ces patients faisaient d'abord évoquer une amyotrophie spinale proximale (SMA), mais en l'absence d'anomalie dans le gène *SMN1*, le gène responsable de la SMA, les auteurs suggèrent de rechercher une anomalie dans le gène de l'agrine.

D'autres équipes cherchent à mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les perturbations du développement des jonctions neuromusculaires, à l'image d'une équipe française, de l'Institut de Myologie, qui étudie **le rôle de la protéine codée par le gène *Vangl2* (Van Gogh-like 2)**, une protéine essentielle à la croissance des motoneurons.

### Des avancées cliniques

En parallèle d'une meilleure connaissance des gènes en cause dans les SMC, mieux connaître les signes cliniques spécifiques des différentes formes de SMC permettra d'aider à choisir quels gènes analyser en priorité.

Les syndromes myasthéniques congénitaux se manifestent principalement par quatre caractéristiques : une faiblesse musculaire, plus particulièrement au niveau des yeux ou du crâne, un début de la maladie dans l'enfance, une absence d'auto-anticorps spécifiques de la [myasthénie auto-immune](#), une autre maladie de la jonction neuromusculaire, et des données électrophysiologiques particulières.

En étudiant différents groupes de patients atteints de SMC, une équipe internationale a montré que des manifestations exclusivement oculaires ne sont pas forcément spécifiques d'un SMC, alors que

**l'électrophysiologie joue un rôle important dans le diagnostic** et que l'absence de symptômes fluctuants ou une bonne réponse [à un traitement anticholinestérasique](#) ne doit pas exclure un SMC.

### **Des avancées thérapeutiques**

Dans les syndromes myasthéniques congénitaux, il existe certains traitements. Cependant leur efficacité est variable selon les formes de SMC, et parfois même selon les personnes présentant une même forme de SMC.

Une étude avait montré qu'un produit de [thérapie génique](#) visant à [apporter un des gènes en cause dans une forme de SMC, le gène DOK7](#), augmentait la taille de la jonction neuromusculaires de souris modèles de SMC. D'autres approches de thérapie génique sont à l'étude, notamment pour **améliorer la voie Agrine/LRP4/MuSK/DOK7**, ce qui permettrait de stabiliser la jonction neuromusculaire et d'être bénéfiques à un plus grand nombre de malades.

### **Des journées dédiées à la myasthénie et aux syndromes myasthéniques congénitaux**

Les 23 et 24 juin 2022, l'AFM-Téléthon a organisé les « Journées Myasthénies » qui ont inclus plusieurs thématiques sur les syndromes myasthéniques congénitaux.

[Session Syndromes Myasthéniques Congénitaux \(SMC\) | AFM-Téléthon - YouTube](#)



### **Sources**

[Severe congenital myasthenic syndromes caused by agrin mutations affecting secretion by motoneurons.](#)

Jacquier A, Risson V, Simonet T et al.  
*Acta Neuropathol.* 2022 Oct.

[The cell polarity protein Vangl2 in the muscle shapes the neuromuscular synapse by binding to and regulating the tyrosine kinase MuSK.](#)

Boëx M, Cottin S, Halliez M, et al.  
*Sci Signal.* 2022 Mai.

[Congenital myasthenic syndrome: Correlation between clinical features and molecular diagnosis.](#)

Estephan EP, Zambon AA, Thompson R et al.  
*Eur J Neurol.* 2022 Mars.

[Congenital myasthenic syndromes: where do we go from here?](#)

Ramdas S, Beeson D.  
*Neuromuscul Disord.* 2021 Oct.