

SAVOIR &
COMPRENDRE

AVANCÉES
DE LA
RECHERCHE



AVANCÉES dans les syndromes myasthéniques congénitaux

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

Les syndromes myasthéniques congénitaux sont des maladies rares, d'origine génétique.

Ils se caractérisent par une faiblesse musculaire, localisée ou généralisée. Elle évolue de manière plus ou moins fluctuante, avec une tendance nette à s'aggraver à l'effort.

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2020, présente les actualités de la recherche publiées au cours de l'année écoulée dans les syndromes myasthéniques congénitaux : colloques internationaux, études ou essais cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

Il est téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon où se trouvent aussi d'autres informations concernant les domaines scientifiques, médicaux, psychologiques, sociaux ou techniques dans les syndromes myasthéniques congénitaux :

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



Sommaire

Rédaction

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

Validation

▪ Laure Stochlic et Stéphanie
Godard-Bauché
Equipe 10 NMCONNECT -
Centre de Recherche en
Myologie - UMRS974-
Sorbonne Université -
INSERM-AIM-GHPS (Paris)

À quoi les syndromes myasthéniques congénitaux sont-ils dus ?...3	
Des essais cliniques.....7	
La 3,4-diaminopyridine.....7	
D'autres avancées médico-scientifiques.....8	
La surexpression de la rapsyne chez la souris N88K pour restaurer la jonction neuromusculaire.....8	
L'amélioration de la transmission neuromusculaire par la surexpression de Dok-7.....8	
Le salbutamol agit sur le fonctionnement de la jonction neuromusculaire.....9	
Deux nouveaux cas de SMC liée à des anomalies du gène MuSK.....9	
Une forme de SMC présynaptique liée à une anomalie autosomique récessive dans le gène de la synaptotagmine 2.....10	
Des symptômes du SMC lié à <i>COL13A1</i> mieux décrits.....10	
Un nouveau gène impliqué dans les SMC ?.....10	
Des évènements médico-scientifiques.....11	
SOLVE-RD, un programme européen en cours.....11	
Congrès international de la <i>World Muscle Society</i>12	
Congrès annuel de l'Académie américaine de neurologie (AAN).....12	

*
* *

Un champ de recherche actif dans les syndromes myasthéniques congénitaux

63 publications scientifiques

entre mai 2019 et mai 2020

6 traitements déjà disponibles

1 essai clinique

en cours aux États-Unis au 31 mai 2020



À quoi les syndromes myasthéniques congénitaux sont-ils dus ?

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

Ce sont des **maladies de la jonction neuromusculaire**, c'est-à-dire de la zone de contact (synapse) entre le nerf - par qui le signal de contraction (influx nerveux) arrive - et le muscle, qui se contracte sous l'impulsion de l'influx nerveux. La jonction neuromusculaire est la zone de transmission au muscle de l'ordre de contraction du nerf moteur.

- D'origine génétique, chaque syndrome myasthénique congénital est lié au déficit ou à la formation anormale d'une protéine importante pour le fonctionnement et/ou la structure de la jonction neuromusculaire.
- Les SMC sont classés, notamment, en fonction de la localisation de l'élément perturbé au niveau de la jonction neuromusculaire. On distingue ainsi :
 - les **SMC pré-synaptiques** (en amont de la synapse, à l'extrémité du nerf),
 - les **SMC synaptiques** (au niveau de la fente synaptique, dans l'espace entre le nerf et le muscle),
 - les **SMC post-synaptiques** (en aval de la synapse, au niveau de la membrane musculaire).
 - les SMC liés à un **déficit en glycosylation** des protéines, qui sont dues à des anomalies de gènes codant des enzymes impliquées dans l'ajout de sucre (glycosylation) entre autres sur certaines protéines de la jonction neuromusculaire, par exemple sur le récepteur de l'acétylcholine.
- Une trentaine de gènes ont été répertoriés comme porteurs d'anomalies à l'origine d'un SMC à ce jour.

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

*Les **maladies** (d'origine) **génétiques** sont des maladies dues à des anomalies de l'ADN, c'est-à-dire de l'information qui détermine le fonctionnement biologique de notre organisme. Cette information est présente dans nos cellules sous forme de chromosomes. Nous l'héritons de nos parents et nos enfants héritent de la nôtre. C'est pourquoi les maladies génétiques sont souvent familiales, c'est-à-dire qu'il peut y avoir plusieurs membres d'une même famille atteints par la maladie génétique.*

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

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



SMC post-synaptiques		
Gène	Protéine	Fonction
<i>CHRNA</i> , <i>CHRNA</i> , <i>CHRND</i> , <i>CHRNE</i> <i>CHRNA</i>	Récepteur de l'acétylcholine (5 sous-unités)	Canal ionique à la membrane de la fibre musculaire qui joue un rôle primordial dans la transmission neuromusculaire
<i>RAPSN</i>	Rapsyne	Regroupement des récepteurs de l'acétylcholine
<i>MuSK</i>	Récepteur tyrosine kinase spécifique du muscle	Formation et maintien de la jonction neuromusculaire
<i>DOK-7</i>	DOK-7	
<i>LRP4</i>	LRP4	
<i>COL13A1</i>	Chaîne α du collagène 13	
<i>SCN4A</i>	Canaux sodium Nav1.4	Contraction de la fibre musculaire
<i>PLEC</i>	Plectine	Liaison des composants de la cellule à la membrane

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

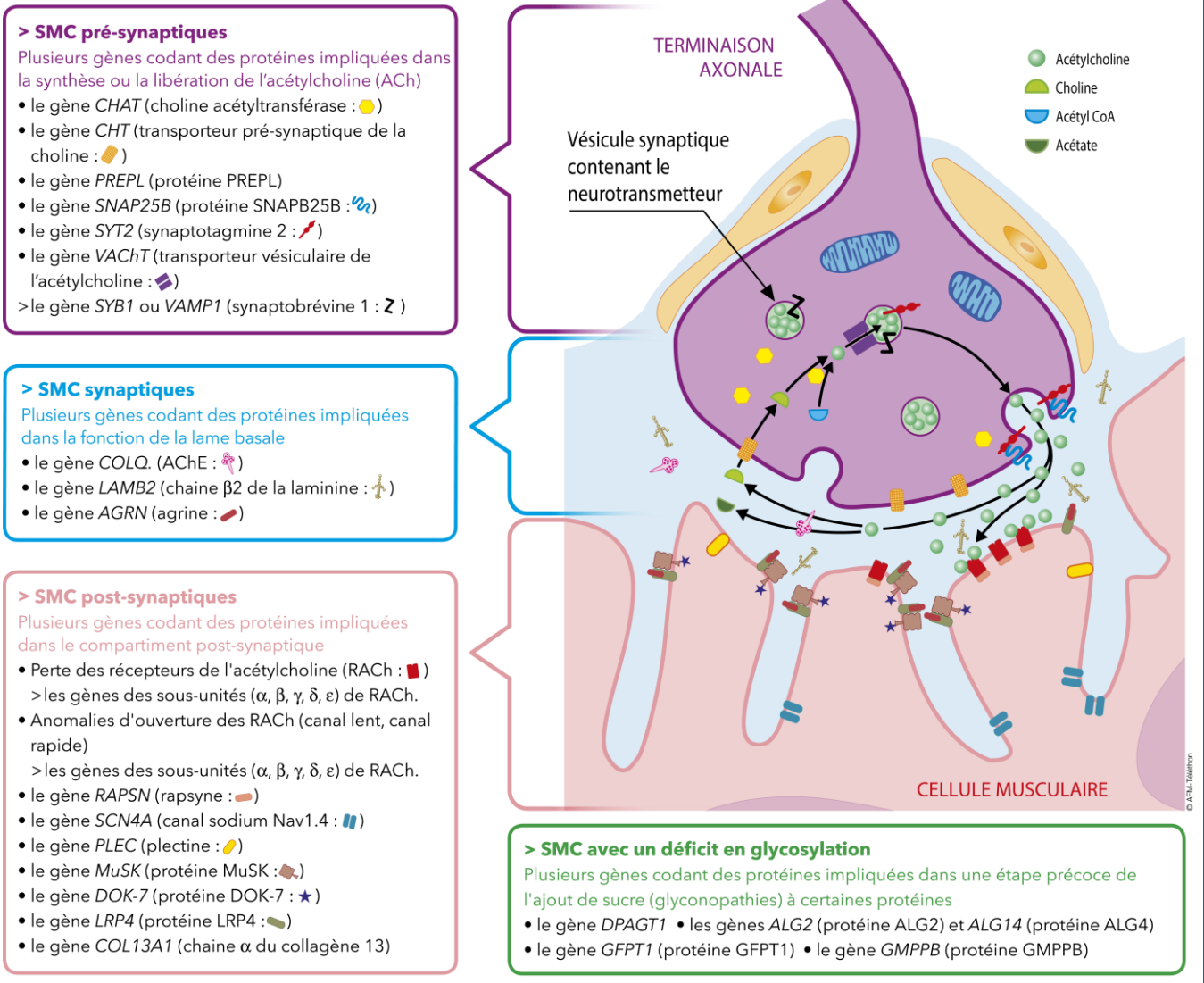
Autres SMC		
Gène	Protéine	Fonction
<i>BIN1</i> , <i>DNM2</i> , <i>MTM1</i>	Amphiphysine, dynamine2, myotubularine...	SMC associé à des myopathies congénitales
<i>SLC25A1</i>	SLC25A1	Transporteur de métabolites à travers la membrane de la mitochondrie
<i>MYO9A</i>	Myosine non conventionnelle	

- De nouveaux gènes restent encore à découvrir puisque environ 30 % des personnes atteintes de SMC n'ont aucune anomalie dans l'un des gènes identifiés à ce jour comme responsables de ces maladies.



Jonction neuromusculaire et syndromes myasthéniques congénitaux.

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



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

Ces traitements sont déjà commercialisés depuis longtemps dans d'autres maladies (asthme, troubles du rythme cardiaque...). Leur « repositionnement » récent dans les SMC a transformé la vie de nombreux malades. Leur efficacité est cependant variable selon les formes de SMC, et même parfois selon les personnes présentant une même forme de SMC.



Traitement	Action	Indications
Anti-cholinestérasiques	Augmenter la quantité d'acétylcholine disponible en inhibant l'action de l'acétylcholinestérase, l'enzyme qui dégrade l'acétylcholine au niveau de la fente synaptique.	La plupart des SMC sauf : - SMC lié au déficit en acétylcholinestérase (COLQ), - SMC en laminine β 2 - SMC à Dok7 - Syndrome du canal lent
3,4-diaminopyridine (3,4-DAP)	Favoriser la libération accrue de vésicule d'acétylcholine	- SMC pré-synaptiques avec réduction de la libération de l'acétylcholine - SMC post-synaptiques (déficit en récepteurs de l'acétylcholine, en rapsyne et en MuSK) - Parfois efficace sur les SMC lié à Dok7 ou à un déficit en acétylcholinestérase
Quinidine et fluxétine	Réduire le temps d'ouverture des récepteurs de l'acétylcholine	- Syndrome du canal lent
Éphédrine	Mécanisme inconnu	- SMC lié à Dok7 - SMC synaptiques
Salbutamol	Stabilisation du complexe Agrine-DOK7-RACH-Rapsyne dans la région postsynaptique	- SMC lié à Dok7 ou COLQ - SMC synaptiques



Des essais cliniques

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

Dans les syndromes myasthéniques congénitaux, des traitements sont déjà disponibles. Toutefois, ils présentent une efficacité variable selon la forme de SMC, et parfois même entre des personnes atteintes d'une même forme de SMC. Des essais cliniques en cours avec ces traitements ont pour but de mieux caractériser les effets de ces traitements selon la forme de SMC, la durée du traitement...

La 3,4-diaminopyridine

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

- Un essai américain de cette molécule est mené actuellement pour évaluer ses effets à long-terme dans les syndromes myasthéniques congénitaux.

Essai à long terme Évaluer l'efficacité et les effets secondaires de la 3,4-diaminopyridine [NCT00872950] (Promoteur : Lahey Clinic)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, essai en cours	22 (plus de 18 ans)	États-Unis	1 à 10 ans	Juin 2001 – Juin 2020

- Un autre essai de la 3,4-diaminopyridine sur 8 semaines s'est déroulé aux États-Unis. Les données sont en cours d'analyse.

Essai de phase III Évaluer la sécurité d'évaluation et l'efficacité de la 3,4-diaminopyridine [NCT02562066] (Promoteur : Catalyst Pharmaceuticals)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé, données en cours d'analyse	20 (2 à 70 ans)	États-Unis	8 semaines	Janvier 2016 – Octobre 2019

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

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



D'autres avancées médico-scientifiques

La surexpression de la rapsyne chez la souris N88K pour restaurer la jonction neuromusculaire

La jonction neuromusculaire est la zone de communication entre le nerf par lequel le signal de contraction (influx nerveux) arrive et le muscle qui se contracte sous l'impulsion de ce signal. Les molécules d'acétylcholine sont alors libérées des vésicules pré-synaptiques pour venir se fixer sur leurs récepteurs qui vont se regrouper au niveau post-synaptique et ainsi initier la contraction du muscle. Ce regroupement des récepteurs à l'acétylcholine implique la voie majeure de l'agrine/LRP4/MuSK/Dok-7. De plus, MuSK est également capable d'activer la protéine rapsyne dont le rôle exact dans ce phénomène reste encore à élucider.

Environ 15% des SMC sont liés à des anomalies du gène de la rapsyne. Parmi les 40 anomalies du gène de la rapsyne décrites dans ces SMC, la plus fréquente (dans 90% des cas) est l'anomalie « N88K » (où une lysine vient remplacer une asparagine en position 88).

- Pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans les SMC liés à la rapsyne, une équipe de chercheurs américains a mis au point un modèle de souris qui exprime l'anomalie N88K. Chez ces souris, le développement de la jonction neuromusculaire est perturbé et les récepteurs à l'acétylcholine ne se regroupent plus au niveau post-synaptique comme ils le font habituellement. Les auteurs ont pu alors conclure que la rapsyne est nécessaire au regroupement des récepteurs à l'acétylcholine au niveau post-synaptique.

Par thérapie génique, en injectant le gène codant la rapsyne normale à ces souris déficientes, à l'aide d'un vecteur viral, **les chercheurs de cette étude sont parvenus à restaurer la jonction neuromusculaire**, soulignant l'intérêt d'une approche de thérapie génique dans le traitement des SMC.

A mechanism in agrin signaling revealed by a prevalent Rapsyn mutation in congenital myasthenic syndrome.

Xing G, Jing H, Zhang L, Cao Y, Li L, Zhao K, Dong Z, Chen W, Wang H, Cao R, Xiong WC, Mei L.

Elife. 2019 (Septembre). pii: e49180.

L'amélioration de la transmission neuromusculaire par la surexpression de Dok-7

Dans le syndrome myasthénique congénital lié à Dok-7, les jonctions neuromusculaires sont deux fois plus petites que la normale. En 2014, des chercheurs japonais ont montré que des souris qui surexpriment Dok-7 présentent un élargissement des jonctions neuromusculaires ainsi qu'une restauration de l'activité motrice et un allongement de leur durée de vie.

- Ces mêmes chercheurs ont poursuivi leurs travaux avec ce modèle de souris Dok-7 et ont publié de nouveaux résultats en février 2020 : non seulement les jonctions neuromusculaires des souris qui surexpriment Dok-7 sont élargies, mais **la transmission neuromusculaire est améliorée**. Même si les jonctions neuromusculaires présentent quelques anomalies ultra-structurales, elles permettraient d'empêcher une suractivation toxique des récepteurs à l'acétylcholine liée à l'élargissement des jonctions neuromusculaires.

À ses débuts, la **thérapie génique** consistait uniquement à remplacer un gène défectueux en apportant à l'organisme le gène normal. Depuis, les techniques de thérapie génique se sont développées : en font partie toutes les techniques qui introduisent dans l'organisme du matériel génétique sous forme d'ADN ou d'ARN (gène médicament, oligonucléotides antisens...) à des fins thérapeutiques.

WEB <https://www.inserm.fr> > Information en santé > Dossiers d'information > Thérapie génique



Overexpression of Dok-7 in skeletal muscle enhances neuromuscular transmission with structural alterations of neuromuscular junctions: Implications in robustness of neuromuscular transmission.

Eguchi T, Tezuka T, Fukudome T, Watanabe Y, Sagara H, Yamanashi Y.
Biochem Biophys Res Commun. 2020 (Février). 523(1):214-219.

Le salbutamol agit sur le fonctionnement de la jonction neuromusculaire

Le déficit en récepteurs à l'acétylcholine (RAch) est la forme la plus fréquente des syndromes myasthéniques congénitaux (SMC). Son traitement repose sur la pyridostigmine (Mestinon), un médicament anticholinestérasique dont l'efficacité peut cependant s'atténuer avec le temps, nécessitant d'ajouter un autre traitement, comme le salbutamol.

- Pour évaluer l'efficacité d'un traitement combinant la pyridostigmine et le salbutamol, une équipe britannique a mené une étude sur 11 adultes atteints d'un SMC avec un déficit en RAch lié à une mutation du gène *CHRNE*.

Suivis pendant 4 ans, ils ont tous été traités par pyridostigmine au long cours. L'ajout à leur traitement de salbutamol a entraîné **une amélioration durable du score QMG** (pour *Quantified Myasthenia Gravis*) qui évalue la force de différents muscles.

- La même équipe a conduit une seconde étude dans une souris modèle de la maladie. L'addition du salbutamol à la pyridostigmine a **réduit la fatigabilité musculaire des souris traitées**. Ainsi, le traitement combiné **améliore non seulement le fonctionnement mais aussi la structure de la jonction neuromusculaire**, caractérisé par une augmentation de la surface et de la quantité des replis postsynaptiques, soit l'inverse des effets secondaires à long terme de la pyridostigmine seule sur la jonction neuromusculaire.

β 2-Adrenergic receptor agonists ameliorate the adverse effect of long-term pyridostigmine on neuromuscular junction structure.

Vanhaesebrouck AE, Webster R, Maxwell S, Rodriguez Cruz PM, Cossins J, Wickens J, Liu WW, Cetin H, Cheung J, Ramjattan H, Palace J, Beeson D.
Brain. 2019 (Décembre). 142(12):3713-3727.

Deux nouveaux cas de SMC liée à des anomalies du gène MuSK

Le syndrome myasthénique congénital lié à MuSK est une forme très rare de SMC. Actuellement, seul 25 personnes atteintes ont été décrites dans le monde depuis la première description de la maladie en 2004, avec un total de 19 anomalies génétiques différentes décrites.

- Une équipe chinoise a identifié deux nouveaux cas de SMC lié à des anomalies fréquentes dans le gène MuSK (c.308A > G). Chez les deux patientes, les signes cliniques débutent tardivement et sont caractérisés par une faiblesse bulbaire prédominante et une atrophie des muscles temporaux et masticateurs.

Cette même équipe a également mené une analyse sur les **27 patients atteints de SMC lié à MuSK désormais connus**. Elle semble mettre en évidence **une corrélation génotype/phénotype** : certaines anomalies génétiques sont responsables d'une forme débutant précocement avec des symptômes sévères alors que d'autres touchent préférentiellement les femmes avec des symptômes variables.

Congenital Myasthenia Syndrome in a Chinese Family With Mutations in MUSK: A Hotspot Mutation and Literature Review

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



Yiqi Liu, Kai Qia, Chong Yan, Jie Song, Xiao Huan, Sushan Luo, Jiahong Lu, Chongbo Zhao, Jianying Xi
J Clin Neurosci. 2020 (Avril).

Une forme de SMC présynaptique liée à une anomalie autosomique récessive dans le gène de la synaptotagmine 2

Une maladie héréditaire est dite "**dominante**" lorsqu'une seule copie du gène de la personne malade est touchée par l'anomalie génique. La maladie, conséquence de l'anomalie sur l'une des deux copies du gène, se manifeste même si l'autre copie du gène n'est pas altérée.

Une maladie héréditaire est dite **récessive** lorsque les deux copies du gène de la personne malade - celle reçue de son père et celle reçue de sa mère - sont touchées par une anomalie génique. La maladie, conséquence de l'anomalie génétique, ne se manifeste, dans ce cas-là, que lorsque les deux copies du gène sont altérées.

Jusqu'à présent, les formes de SMC lié à la synaptotagmine 2 rapportées dans la littérature médico-scientifique étaient de transmission autosomique dominante.

- Un premier cas de SMC présynaptique lié à une anomalie autosomique récessive dans le gène de la synaptotagmine 2 a été rapporté. Il s'agit d'une petite fille âgée de 2 ans présentant une faiblesse musculaire et une disparition des réflexes ostéo-tendineux (aréflexie) avec un déficit bulbaire modéré. La mutation en cause serait localisée dans un des domaines (C2B) de la synaptotagmine 2 important pour la fusion des vésicules d'acétylcholine et leur libération.

Le salbutamol s'est montré sans effet chez la petite fille, alors que **la 3,4-diaminopyridine et la pyridostigmine ont permis d'améliorer la fatigue musculaire.**

Recessive Congenital Myasthenic Syndrome Caused by a Homozygous Mutation in SYT2 Altering a Highly Conserved C-terminal Amino Acid Sequence

Ricardo A Maselli, Hélio van der Linden Jr, Michael Ferns
Am J Med Genet A. 2020 (Avril).

Des symptômes du SMC lié à COL13A1 mieux décrits

En 2015, des techniques de séquençage de nouvelle génération ont permis d'identifier des anomalies dans le gène COL13A1 à l'origine d'un syndrome myasthénique congénital post-synaptique. Peu d'articles décrivant les symptômes cliniques des personnes atteintes de cette forme de SMC ont été publiés depuis.

Un moteur de progrès

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

- Une étude récente menée chez 16 personnes présentant une anomalie du gène COL13A1 montre qu'elles sont atteintes d'une forme sévère de syndrome myasthénique congénital à début précoce, avec principalement des difficultés pour s'alimenter et respirer. Un traitement associant **la 3,4-diaminopyridine au salbutamol permet toutefois d'améliorer leurs fonctions motrices et respiratoires.**

The clinical spectrum of the congenital myasthenic syndrome resulting from COL13A1 mutations.

Rodríguez Cruz PM, Cossins J, Estephan EP, Munell F, Selby K, Hirano M, Maroofin R, Mehrjardi MYV, Chow G, Carr A, Manzur A, Robb S, Munot P, Wei Liu W, Banka S, Fraser H, De Goede C, Zanoteli E, Conti Reed U, Sage A, Gratacos M, Macaya A, Dusl M, Senderek J, Töpf A, Hofer M, Knight R, Ramdas S, Jayawant S, Lochmüller H, Palace J, Beeson D.

Brain. 2019 (Jun) 1;142(6):1547-1560.

Un nouveau gène impliqué dans les SMC ?

Une équipe allemande a utilisé les techniques de séquençage de nouvelle génération pour rechercher l'origine génétique d'une forme de SMC chez



des sœurs jumelles âgées de 14 ans. Elle a ainsi identifié **une nouvelle mutation spontanée dans le gène *CHD8*** (pour *chromodomain helicase DNA binding protein 8*), qui code une protéine impliquée dans le remodelage de la chromatine. Des anomalies dans ce gène ont déjà été rapportées dans d'autres maladies (notamment dans les troubles du spectre autistique) mais c'est la première fois qu'il concerne une maladie neuromusculaire.

- La protéine CHD8 est retrouvée au niveau post-synaptique de la jonction neuromusculaire ; elle pourrait avoir un rôle dans le maintien de l'intégrité et de la structure de la jonction neuromusculaire. Cependant, ce gène n'a encore été identifié que chez deux malades. Son implication doit être confirmée chez d'autres personnes atteintes de SMC.
- La pyridostigmine et le salbutamol ne se sont pas montrés efficaces chez les jumelles. En revanche, un traitement pendant 14 mois par la **3-4 diaminopyridine** a amélioré leur fatigabilité et leur faiblesse musculaire, leur permettant de **marcher plus d'une heure, de monter des escaliers ou encore de porter des sacs de course**.

A spontaneous missense mutation in the chromodomain helicase DNA-binding protein 8 (CHD8) gene: a novel association with congenital myasthenic syndrome.

Lee CY, Petkova M, Morales-Gonzalez S, Gimber N, Schmoranz J, Meisel A, Böhmerle W, Stenzel W, Schuelke M, Schwarz JM.
Neuropathol Appl Neurobiol. 2020 Apr 8.

Des évènements médico-scientifiques

SOLVE-RD, un programme européen en cours

SOLVE-RD, pour « *solving the unsolved rare diseases* » (résoudre les maladies rares non résolues) est un projet de recherche à grande échelle financé par la Commission Européenne pour cinq ans (2018-2022). Ses objectifs sont de coordonner et d'analyser dans une même infrastructure l'ensemble des données générées en Europe sur les maladies rares, afin de mieux identifier et diagnostiquer les personnes atteintes d'une même maladie rare.

- Pour ce programme, un large consortium, dirigé par l'Université de Tübingen (Allemagne), le centre médical universitaire Radboud de Nijmegen (Pays-Bas) et l'Université de Leicester (Royaume-Uni), et incluant en France l'Inserm par le biais d'Orphanet et de deux grands instituts de recherche (le Centre de Recherche en Myologie et l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière à Paris), Eurordis et le CHU de Dijon, a bénéficié d'une subvention de 15 millions d'euros
- SOLVE-RD est un projet unique constitué de 24 réseaux européens de référence (ERN). Ces ERN visent à améliorer et harmoniser le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des patients atteints de maladies rares. Les quatre premiers ERN ont rallié le projet SOLVE-RD en ajoutant et en partageant leurs données relatives aux patients : RND pour les maladies neurologiques rares, EURO-NMD pour les maladies neuromusculaires, ITHACA pour les malformations congénitales et les déficiences intellectuelles et GENTURIS pour les syndromes de risque. Les autres ERN rejoindront le programme SOLVE-RD dans les mois à venir.

WEB <http://solve-rd.eu/>



Congrès international de la *World Muscle Society*

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

Lors de la 24^{ème} édition qui s'est déroulé à Copenhague (Danemark) du 1^{er} au 5 octobre 2019, chercheurs, médecins, vétérinaires, étudiants ont pu échanger sur les dernières avancées dans les troubles métaboliques, les manifestations extra-musculaires et les traitements dans les maladies neuromusculaires. Plus de 550 posters couvrant le large champ des maladies neuromusculaires ont également été présentés au cours de ces 5 jours de congrès.

▪ La prochaine édition aura lieu sous forme de vidéo-conférences du 30 septembre au 2 octobre 2020.

WEB www.wms2020.com/

Congrès annuel de l'Académie américaine de neurologie (AAN)

▪ Le Congrès annuel de l'Académie américaine de neurologie (AAN) aurait dû se dérouler du 25 avril au 1^{er} mai mais a été annulé du fait de l'épidémie de la Covid-19. Le site internet de l'académie met en ligne cependant les résumés des présentations qui étaient prévues au programme de ces journées, y compris dans les maladies neuromusculaires

WEB www.aan.com/conferences/annual-meeting/



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

WEB www.afm-telathon.fr > Voir toutes les actus > Maladies