

Des mutations perte de fonction de SCN4A causent une hypokinésie foetale sévère ou une myopathie congénitale « classique »

Valérie Allamand

Résumé

Les myopathies congénitales (MC) sont un groupe de maladies du muscle, hétérogènes cliniquement et génétiquement, caractérisées par une hypotonie et une faiblesse musculaire congénitale ou de début précoce, associées à des anomalies spécifiques sur la biopsie musculaire. Les présentations cliniques vont de l'akinésie foetale, entraînant une mortalité *in utero* ou néonatale, à des formes moins sévères. Dans la dernière décennie, plus de 20 nouveaux gènes de MC ont été identifiés, codant majoritairement des protéines impliquées dans la contraction musculaire ; cependant, des mutations de gènes codant des canaux ioniques sont maintenant reconnues comme cause de MC. Le gène *SCN4A* code la sous-unité α du canal sodium voltage-dépendant (Nav1.4) exprimé dans le muscle squelettique. Ce canal est essentiel pour la génération et la propagation du potentiel d'action dont dépend la contraction musculaire. Des mutations gain de fonction du gène *SCN4A* sont responsables de myotonie et de paralysie périodique. Par séquençage d'exome entier, les auteurs ont identifié des mutations homozygotes et hétérozygotes composites dans le gène *SCN4A* chez une cohorte de 11 individus atteints de MC, issus de 6 familles non apparentées. Les patients développent une faiblesse musculaire *in utero* ou néonatale de sévérité variable. Dans 7 cas, la faiblesse musculaire sévère a entraîné la mort dans le 3^e trimestre de vie ou peu après la naissance. Les 4 cas restant présentaient une hypotonie congénitale ou néonatale et une faiblesse touchant aussi le visage et le cou, des difficultés de déglutition et de respiration néonatales importantes, ainsi que des déformations du rachis dans l'enfance. Les 4 membres survivants s'étaient améliorés cliniquement dans la première décennie de vie. Les biopsies musculaires ont montré des caractéristiques de myopathie dont une variabilité de la taille des fibres, une présence de tissu fibrotique et graisseux de sévérité variable, sans anomalies structurales spécifiques. L'analyse électrophysiologique a suggéré un processus myopathique, sans myotonie. L'étude fonctionnelle *in vitro* de l'impact des mutations *SCN4A* sur des cellules HEK293 a démontré la perte de fonction des canaux mutants Nav1.4. Toutes les mutations, sauf une, abolissent totalement la

fonction des canaux, ou réduisent leur activité. Chaque patient porte au moins une mutation perte de fonction. Dans 5 des 6 familles, une seconde mutation perte de fonction était présente sur l'autre allèle. Ces résultats fonctionnels contribuent à établir la pathogénicité des mutations identifiées et suggèrent que des degrés différents de perte de fonction des canaux mutants Nav1.4 sont associés à une atténuation de l'amplitude du potentiel d'action musculaire ne permettant plus la fonction musculaire normale. L'ensemble des données présentées ici démontrent que des mutations récessives perte de fonction du gène *SCN4A* doivent être prises en considération chez des patients atteints de myopathie congénitale.

Commentaire

Chez les mammifères, la famille des canaux sodiques dépendant du voltage (Nav) comprend 10 membres. Nav1.4, codé par le gène *SCN4A*, est la sous-unité formant le pore du canal, exprimé de façon prépondérante dans le muscle squelettique ; à ce titre, elle joue donc un rôle majeur dans le déclenchement de la contraction musculaire. Ce canal est d'ailleurs très fortement enrichi à la jonction neuro-musculaire.

Depuis le début des années 2000, de nombreuses mutations du gène *SCN4A* ont été impliquées dans différentes atteintes musculaires : myotonie (défaut de relaxation après contraction volontaire) de sévérité variable, paralysie périodique. Les mutations rapportées sont héritées de façon autosomique dominante, changent des acides aminés ponctuels (mutations faux-sens). Leur pathogénicité résulte d'un gain de fonction.

L'étude présentée ici [1] identifie donc *SCN4A* comme le 26^e gène impliqué dans de nouvelles formes de myopathies congénitales, et le second codant un canal ionique (le premier étant un canal calcique). Un séquençage d'exome (séquences codantes) a conduit à l'identification des 2 premières mutations dans une famille, et une collaboration internationale a permis la détection de nouvelles mutations chez 10 patients additionnels issus de 5 familles. Les mutations du gène *SCN4A* identifiées sont récessives, affectent différentes régions de la protéine et conduisent à une perte de fonction du

Valérie Allamand

Centre de Recherche en Myologie, Sorbonne Universités, UPMC - Inserm UMRS 974, CNRS FRE 3617, Institut de Myologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Contact
v.allamand@institut-myologie.org

canal, totale ou partielle. Cette non-fonctionnalité du canal a été démontrée *in vitro*, par des études d'électrophysiologie des courants sodiques en présence du canal muté. Il est à noter que les 3 patients portant une mutation homozygote entraînant une perte de fonction totale de Nav1.4 présentent un phénotype particulièrement sévère et léthal.

Cette étude apporte donc de nouvelles données intéressantes sur les conséquences des mutations du gène SCN4A et élargit à la fois le spectre des

phénotypes associés, et des causes de myopathies congénitales.

En complément de lecture, je recommande la très bonne revue de Cannon [2] présentant les différents défauts d'excitabilité musculaire dus à des « canaloopathies ».

Genetics

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Zaharieva IT, Thor MG, Oates EC, *et al.* Loss-of-function mutations in SCN4A cause severe foetal hypokinesia or classical congenital myopathy. *Brain* 2016 ; 139 ; 674-91.
2. Cannon SC. Channelopathies of skeletal muscle excitability. *Compr Physiol* 2015 ; 5 : 761-90.

UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE-PARIS VI
UNIVERSITÉ AIX-MARSEILLE II

UFR PITIÉ-SALPÊTRIÈRE
UFR MÉDECINE

Diplôme Inter-Universitaire de Myologie

Année Universitaire 2016-2017

Responsables de l'Enseignement : Pr Bruno Eymard
Pr Jean Pouget, Mme Gisèle Bonne

OBJECTIF Les progrès rapides de la recherche, le renouveau des concepts, l'évolution de la prise en charge des malades font désormais de la myologie un champ bien différencié de la médecine. L'objectif de l'enseignement est d'apporter aux étudiants une vision cohérente, structurée et moderne de cette discipline dans ses bases anatomo-physiologiques, sa pratique clinique, ses explorations complémentaires, ses développements en terme de recherche

PROGRAMME ➤ Cours magistraux, présentations de dossiers et documents, démonstrations pratiques des différents types d'explorations
Un stage pratique, en équipe clinique ou de biologie fondamentale (différentes possibilités seront proposées, les modalités de stage de chaque étudiant seront à préciser avec les coordinateurs du DIU)

MODALITÉS ➤ Durée de l'enseignement : 12 modules, 6 jeudi et vendredi de décembre à mai
➤ Validation finale : examen de contrôle des connaissances et soutenance de mémoire de stage
➤ Lieux :
1. Institut de myologie, Auditorium, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris (10 modules de 2 jours)
2. Service des maladies neuromusculaires, Hôpital de la Timone, Marseille (2 modules de 2 jours)

CANDIDATURES Ce diplôme de titre universitaire est ouvert aux médecins et étudiants en médecine français et étrangers ayant validé le 2^{ème} cycle des études médicales :
➤ résidents
➤ internes DES et DIS
➤ Titulaires d'un doctorat en médecine. Tout autre candidat intéressé par cette information pourra contacter les responsables de l'enseignement.

INSCRIPTIONS Clôture des inscriptions : 29 novembre 2016
Montant des droits de laboratoire* : 274€
(F1)/1000€ (FCI-FCE) + droits de scolarité : 261,10 €
*tarifs : 2015-2016

Professeur Jean Chambaz
Président
Université Paris VI

Professeur Georges Leonetti
Doyen de la faculté de médecine
Aix-Marseille

Professeur Serge Uzan
Doyen de la faculté de médecine
Pierre et Marie Curie

Renseignements :
Institut de myologie
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière
Bâtiment Babinski
47-83 bd de l'Hôpital 75013 PARIS
Tél : 01 42 16 58 88
Fax : 01 42 16 58 87
Mail : diu@institut-myologie.org
Site internet : www.institut-myologie.org (rubrique enseignement)