

RAPPORT ANNUEL

2019

ASSOCIATION  
INSTITUT DE MYOLOGIE

# sommaire

ÉDITORIAL.....PAGES **04-05**

## Mieux nous connaître

/	QUI SOMMES NOUS ?.....	PAGES <b>06-09</b>
//	NOTRE HISTOIRE.....	PAGES <b>10-11</b>
///	CHIFFRES CLÉS 2019.....	PAGES <b>12-13</b>
////	FAITS MARQUANTS 2019.....	PAGES <b>14-15</b>
/////	DISTINCTIONS ET ÉVÉNEMENTS.....	PAGES <b>16</b>
/////	NOS ACTIONS DE COLLECTE.....	PAGES <b>17</b>

## Nos forces en action

/	STRATÉGIE.....	PAGES <b>18-21</b>
//	COORDINATION.....	PAGES <b>22-23</b>
//	ENSEIGNEMENT.....	PAGES <b>24-25</b>

## 01/Centre de Recherche en Myologie

/	NOS ÉQUIPES DE RECHERCHE.....	PAGES <b>26 - 47</b>
---	-------------------------------	----------------------

## 02/Évaluation fonctionnelle du muscle

/	NOS PÔLES EXPERTS.....	PAGES <b>48 - 57</b>
---	------------------------	----------------------

## 03/Études cliniques

/	NOS PLATEFORMES.....	PAGES <b>58 - 65</b>
---	----------------------	----------------------

## 04/Prise en charge clinique

/	SERVICE DE NEURO-MYOLOGIE.....	PAGES <b>66 - 69</b>
---	--------------------------------	----------------------

## Rapport financier

/	BILAN / COMPTE DE RÉSULTAT.....	PAGES <b>70-75</b>
---	---------------------------------	--------------------

## Publications

/	Liste des publications.....	PAGES <b>76 - 87</b>
---	-----------------------------	----------------------

L'année **2019** aura été marquée par la mise en place et le déploiement d'un plan stratégique engageant les équipes de l'Institut dans la **reconnaissance de la Myologie**, les avancées scientifiques et la **lutte pour la guérison**.

# Éditorial

“ **L’Institut de Myologie, par son approche pluridisciplinaire et son expertise de recherche translationnelle sur le muscle et ses maladies, figure à ce jour parmi les leaders mondiaux de la Myologie.** ”

## / MOT DE LA PRÉSIDENTE

Quand nous avons créé l’Institut de Myologie il y a plus de 20 ans, notre objectif, en tant qu’association de malades et parents de malades, était que les familles puissent disposer en France d’un lieu d’expertise et d’excellence pour les maladies neuromusculaires. L’objectif était également de faire reconnaître une discipline scientifique et médicale autonome consacrée au muscle.

2019 a marqué une étape majeure vers cet objectif avec la création du premier service de Neuro-Myologie au sein de l’AP-HP, dirigé par Bertrand Fontaine, également directeur scientifique et médical de l’Institut de Myologie. Une étape historique qui ouvre la voie à l’enseignement de la myologie dans le parcours hospitalo-universitaire et à l’émergence de myologues formés, diplômés et reconnus. C’est à cette seule condition que les prochaines générations de malades pourront bénéficier de diagnostics rapides et précis, d’une prise en charge médicale de pointe et d’une recherche appliquée.

Outre la reconnaissance de la Myologie comme discipline à part entière, notre ambition est de poursuivre la recherche sur le muscle, son fonctionnement, sa physiopathologie, dans toutes les situations - sain, malade, sportif ou vieillissant. Nous savons que ces connaissances bénéficieront au plus grand nombre tant le muscle est au cœur de toute activité. Mieux le comprendre est indispensable pour prévenir mais aussi combattre des maladies fréquentes ainsi que la perte musculaire qui touche nos aînés. Nous devons également continuer d’être le fer de lance de l’innovation thérapeutique. La thérapie génique démontre son efficacité pour des premières maladies neuromusculaires.

**LAURENCE TIENNOT-HERMENT,**  
Présidente de l’Association  
Institut de Myologie et de l’AFM-Téléthon

C’est à l-motion, la plateforme d’essais cliniques pédiatriques de l’Institut de Myologie que ces traitements innovants ont été testés pour la première fois en France chez les enfants atteints d’amyotrophie spinale et de myopathie myotubulaire. La création en 2019 d’une plateforme d’essais cliniques pour les adultes permettra de positionner l’Institut de Myologie comme l’un des leaders des thérapies innovantes pour les prochains essais cliniques.

**Demain, notre association se transformera en Fondation.**

Que de chemin parcouru aux côtés de nos partenaires historiques, l’AP-HP, l’INSERM, Sorbonne-Université et le CEA ! L’Institut de Myologie, par son approche pluridisciplinaire et son expertise de recherche translationnelle sur le muscle et ses maladies, figure à ce jour parmi les leaders mondiaux de la Myologie. Notre ambition est d’aller encore plus loin et créer une Fondation de Myologie qui permettra de démultiplier nos forces, de renforcer nos collaborations en France et à l’international et de donner un nouvel élan à la Myologie, au bénéfice du plus grand nombre.

“ *Parce que le Muscle, c’est la Vie !* ”

## // MESSAGE DU SECRETAIRE GENERAL

Ayant rejoint les équipes de l’Institut de Myologie comme Secrétaire général fin 2019, je suis ravi de pouvoir y apporter mon expertise en management d’équipes pluridisciplinaires acquises comme dirigeant dans l’industrie pharmaceutique et le consulting international, une expertise associée à la compréhension des enjeux en santé de par ma formation initiale de médecin urgentiste à l’hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

La qualité des soins, le bien-être du patient et le développement de thérapies innovantes sont au cœur de mon activité depuis des dizaines d’années et je suis convaincu que les activités synergiques de l’Institut sont la clé de voûte de nos futures avancées scientifiques et thérapeutiques.

## /// MESSAGE DU DIRECTEUR MEDICAL ET SCIENTIFIQUE, DIRECTEUR DU CENTRE DE RECHERCHE ET DU SERVICE DE NEURO-MYOLOGIE

L’année 2019 a été marquée par deux événements importants pour l’Institut de Myologie : la création d’un nouveau service hospitalier de Neuro-Myologie et la création d’une nouvelle plateforme d’essais cliniques adultes, tous deux situés au cœur de notre Institut, au sein de l’hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Ces deux nouveaux services vont nous permettre de renforcer nos activités cliniques et notre expertise diagnostique, la prise en charge thérapeutique et l’accompagnement du patient tout au long de son parcours de soin, en lien étroit avec nos équipes de recherche clinique.

Du côté du Centre de Recherche en Myologie, deux nouvelles équipes ont été créées (Connectivité neuromusculaire en santé & pathologies - NMCONNECT - et

2019 a marqué un tournant pour l’Institut de Myologie et la première année du déploiement de son nouveau plan stratégique pour les 5 prochaines années. L’Institut dispose désormais d’une feuille de route permettant de faire converger toutes les forces optimisées vers des objectifs communs élaborés ensemble et pour le bien des patients atteints de maladies neuromusculaires et de leurs familles.

Toutefois, nous n’attendons pas 2024 pour agir... Nos équipes pluridisciplinaires et transverses sont déjà engagées dans l’aventure de la nouvelle ère des thérapies innovantes et des progrès scientifiques associés pour faire rayonner la Myologie dans le monde entier et positionner le Muscle comme enjeu de Santé publique. Nous gardons le cap pour transformer, dans une nouvelle dynamique, notre Institut en Fondation de Myologie, au bénéfice du plus grand nombre.

**DR VINCENT VARLET,**  
Secrétaire général de l’Institut  
de Myologie



“ *Nos 250 experts sont plus que jamais à pied d’œuvre pour faire rayonner la Myologie dans le monde entier !* ”

**PR BERTRAND FONTAINE,**  
Directeur Scientifique et Médical,  
Directeur du Centre de Recherche de  
l’Institut de Myologie et Chef du service  
de Neuro-Myologie



“ *La création du service de Neuro-Myologie et de la nouvelle plateforme d’essais cliniques adultes ainsi que les multiples avancées de nos projets de recherche sur l’année 2019 sont de véritables atouts dans la prise en charge et le soin aux patients neuromusculaires* ”

Voies de signalisation et muscles striés). Un nouveau groupe a rejoint l’équipe Dystrophie Myotonique, pour venir renforcer nos activités de recherche dédiées à la compréhension des mécanismes du muscle dans son environnement et à la découverte de nouveaux concepts permettant d’améliorer les soins aux patients atteints de maladies neuromusculaires. 250 chercheurs, médecins, ingénieurs, techniciens, post-doctorants et doctorants de notre Institut, de l’AP-HP, de l’Inserm, du CNRS, et de Sorbonne Université sont à pied d’œuvre chaque jour pour faire avancer la recherche en Myologie. L’Institut coordonne également le réseau ERN Euro-NMD (European Reference Network sur les maladies neuromusculaires) et poursuit sa dynamique d’acteur majeur et de centre de référence et d’expertise internationale sur le Muscle et la Myologie en vue de la création de sa future Fondation.

A hand wearing a yellow nitrile glove is holding a small, clear vial with a red cap. The vial is positioned over a petri dish containing several bacterial colonies on a white agar surface. The background is dark, and there are decorative white wavy lines across the image.

# Mieux nous connaître

Parce que la connaissance du Muscle est aujourd'hui **un véritable enjeu de Santé publique**, depuis plus de 20 ans, l'Institut de Myologie rassemble chercheurs, enseignants, médecins et malades **au service de la science et de la médecine du Muscle** dans tous ses états.

# Qui sommes nous ?

Créé en 1996 sous l'impulsion de l'AFM-Téléthon au cœur du plus grand centre hospitalier européen, la Pitié-Salpêtrière, l'Institut de Myologie regroupe **250 experts** du Muscle et de ses maladies. Ce centre d'expertise international coordonne, autour du malade, des activités d'évaluation, de diagnostic et de soins, de recherche fondamentale, de recherche appliquée, de recherche clinique et d'enseignement, **en partenariat** avec quatre institutions publiques : **AP-HP, Inserm, Sorbonne Université et CEA.**

## 01 / UNE FUTURE FONDATION, AU SERVICE D'UNE DISCIPLINE MAJEURE : LA MYOLOGIE

En moins de 30 ans, la Myologie, science et médecine du Muscle, est passée d'une science balbutiante à une discipline foisonnante. La multiplication des pistes de recherche et des avancées thérapeutiques a propulsé le Muscle au rang de modèle d'innovation pour la recherche scientifique et médicale. Son étude profite au plus grand nombre : le muscle malade mais aussi le muscle sain, le muscle accidenté, le muscle sportif et le muscle vieillissant.

Désormais reconnue par tous comme essentielle à l'avancée de la science et de la médecine, la Myologie doit aujourd'hui se doter de moyens supplémentaires

indispensables à la poursuite de son développement et s'instituer comme véritable enjeu de santé publique. La future Fondation de Myologie que nous souhaitons créer, en étendant son champ d'activité sur le Muscle dans tous ses états, se fixe pour mission d'accompagner cette phase décisive tout en offrant à la France une nouvelle opportunité de consolider son leadership dans le domaine porteur des biothérapies innovantes.

## 02 / SES PRINCIPALES MISSIONS

- > Favoriser une recherche translationnelle innovante et d'excellence au bénéfice du patient.
- > Enrichir les connaissances fondamentales et physiopathologiques des maladies neuromusculaires.
- > Développer l'expertise clinique et favoriser l'accès au diagnostic des maladies du muscle.
- > Favoriser la multiplication des essais cliniques, notamment en thérapies innovantes.
- > Développer l'enseignement transversal.
- > Développer les collaborations internationales en Myologie.
- > Favoriser l'existence et la reconnaissance de la Myologie comme discipline scientifique et spécialité médicale à part entière.
- > Enrichir la compréhension des fonctions du muscle pour lutter contre la perte d'autonomie et améliorer son fonctionnement par l'exercice.



## 03 / UNE APPROCHE PLURIDISCIPLINAIRE DU MALADE AUTOUR DE 8 PÔLES ET D'UNE ACTIVITÉ D'ENSEIGNEMENT

- > Un centre de référence des pathologies neuromusculaires assurant une prise en charge médicale globale des patients.
- > Un laboratoire d'histopathologie pour l'identification et la caractérisation des maladies neuromusculaires d'origine génétique, de l'enfant et de l'adulte.
- > Un Centre de Recherche en Myologie, multidisciplinaire composé de plus d'une centaine d'experts de l'INSERM, de Sorbonne Université, de l'Association Institut de Myologie et du CNRS.
- > Un centre investigateur de premier plan pour les essais cliniques internationaux innovants.
- > Un service spécialisé dans la recherche non interventionnelle, en charge des bases de données et des registres.
- > Un laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire développant des outils et méthodes d'évaluation de la force, du mouvement et de la fonction neuromusculaire pour les essais et le suivi clinique.
- > Un laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) mixte Association Institut de Myologie et CEA pour étudier l'anatomie, la biochimie et la physiologie du muscle dans le cadre du suivi clinique, des essais et de la recherche.

- > Myobank-AFM, une banque de tissus à visée de recherche pour collecter, conserver et mettre à disposition des échantillons biologiques.
- > Une activité transversale d'enseignement : École d'été de Myologie, École doctorale complexité du vivant, DIU de Myologie...

## 04 / UNE PRIORITÉ : L'INNOVATION

- > Une plateforme intégrée de la recherche fondamentale au soin, autour du patient.
- > Une recherche fondamentale et clinique à la pointe des biothérapies innovantes (thérapie génique, thérapie cellulaire, pharmacogénétique...).
- > Des partenariats internationaux (industriels, académiques, réseaux...).
- > Des outils novateurs conçus pour mesurer la force et le mouvement : MyoGrip, GripBall, MyoPinch, ActiMyo, MoviPlate, MyoQuad... dont plus de 20 innovations brevetées

## 05 / I-MOTION : NOS PLATEFORMES D'ESSAIS CLINIQUES INNOVANTS

L'Institut de Myologie est doté de deux plateformes d'essais cliniques thérapeutiques, une pédiatrique, située à l'hôpital Trousseau à Paris, I-motion (Institute of Muscle-Oriented Translational Innovation) et une pour adultes, située au sein de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.



La première plateforme est une plateforme d'essais cliniques pédiatriques innovants pour les enfants atteints de maladies neuromusculaires. Elle assure la prise en charge clinique et mène une vingtaine d'essais sponsorisés par des laboratoires, industriels ou académiques, et, pour certains, soutenus par l'AFM-Téléthon. Cette plateforme a été créée par l'AP-HP, en partenariat avec Sorbonne Université l'AFM-Téléthon et l'Association Institut de Myologie.

La seconde, I-Motion Adultes, a ouvert ses portes au cours de l'année 2019. Elle répondait à un besoin croissant d'évaluer des traitements innovants également chez les adultes atteints de maladies neuromusculaires. De nombreuses collaborations avec des industriels et des académiques ont été établies pour mener à bien plusieurs essais cliniques chez les adultes. Quatre essais cliniques sont déjà en cours et une dizaine en préparation.



1868

*Le Dr Duchenne de Boulogne décrit à la Pitié-Salpêtrière la première myopathie qui portera son nom.*

+

de 20 ans

de progrès

Un mouvement simple  
n'est pas un simple mouvement

1987

Créer un institut du Muscle

Le 1<sup>er</sup> Téléthon donne à l'AFM-Téléthon les moyens de lancer un projet ambitieux imaginé de longue date : créer un institut de recherche et de soins dédié au Muscle et à ses maladies.



**INSTITUT DE MYOLOGIE**  
INNOVER POUR GUERIR

1996

Création de l'Institut de Myologie

par l'AFM-Téléthon, l'Inserm, le CEA, l'AP-HP et Paris VI.

2004

L'Institut de Myologie est labellisé

Centre de référence

2015

Ouverture d'I-motion

Centre clinique dédié aux essais pédiatriques de thérapies innovantes

2019

Création du service de Neuro-Myologie et de la nouvelle plateforme d'essais cliniques I-Motion Adultes.



1993/Signature du protocole d'accord AFM/AP-HP.



1995/Livraison des locaux.



1988/Lancement du concours architectural pour la construction du bâtiment Babinski destiné à accueillir notamment l'Institut de Myologie.

1990/En attendant la fin des travaux, installation dans le pavillon Risler d'une consultation pluridisciplinaire consacrée aux maladies neuromusculaires.

1996/Création de l'Institut de Myologie (IDM) par l'AFM-Téléthon, l'Inserm, CEA, AP-HP, Paris VI. Première leçon de Myologie par Michel Fardeau, directeur médical et scientifique de l'Institut en ouverture du diplôme universitaire de pathologies neuromusculaires. Installation de l'U153 de l'Inserm « Développement pathologie et

régénération du système neuromusculaire » dirigée par le Dr Ketty Schwartz.

1997/Inauguration de l'IDM par François d'Aubert, ministre de la recherche, et Claudie Haigueré, l'astronaute française marraine de l'Institut.

2000/Création du Diplôme Universitaire (DU) de Myologie. Démarrage du 1<sup>er</sup> essai de thérapie génique au monde pour la myopathie de Duchenne mené à l'Institut de Myologie par Transgene.

2003/Ouverture du laboratoire d'histopathologie.

2004/L'IDM est labellisé centre de référence des maladies neuromusculaires dans le cadre du 1<sup>er</sup> plan national maladies rares.

2005/Ouverture de l'UMR 787 dédiée à la Myologie.

2011/Création d'un service dédié aux essais cliniques.

2012/Premiers résultats encourageants de la thérapie génique pour la gamma

sarcoglycanopathie, un essai mené en collaboration avec Généthron.

2014/Création du Centre de Recherche en Myologie.

2015/Ouverture d'I-Motion, centre clinique dédié aux essais pédiatriques de thérapies innovantes.

2016/ Labellisation du centre de référence maladies neuromusculaires dans le cadre des filières européennes de référence (ERN).



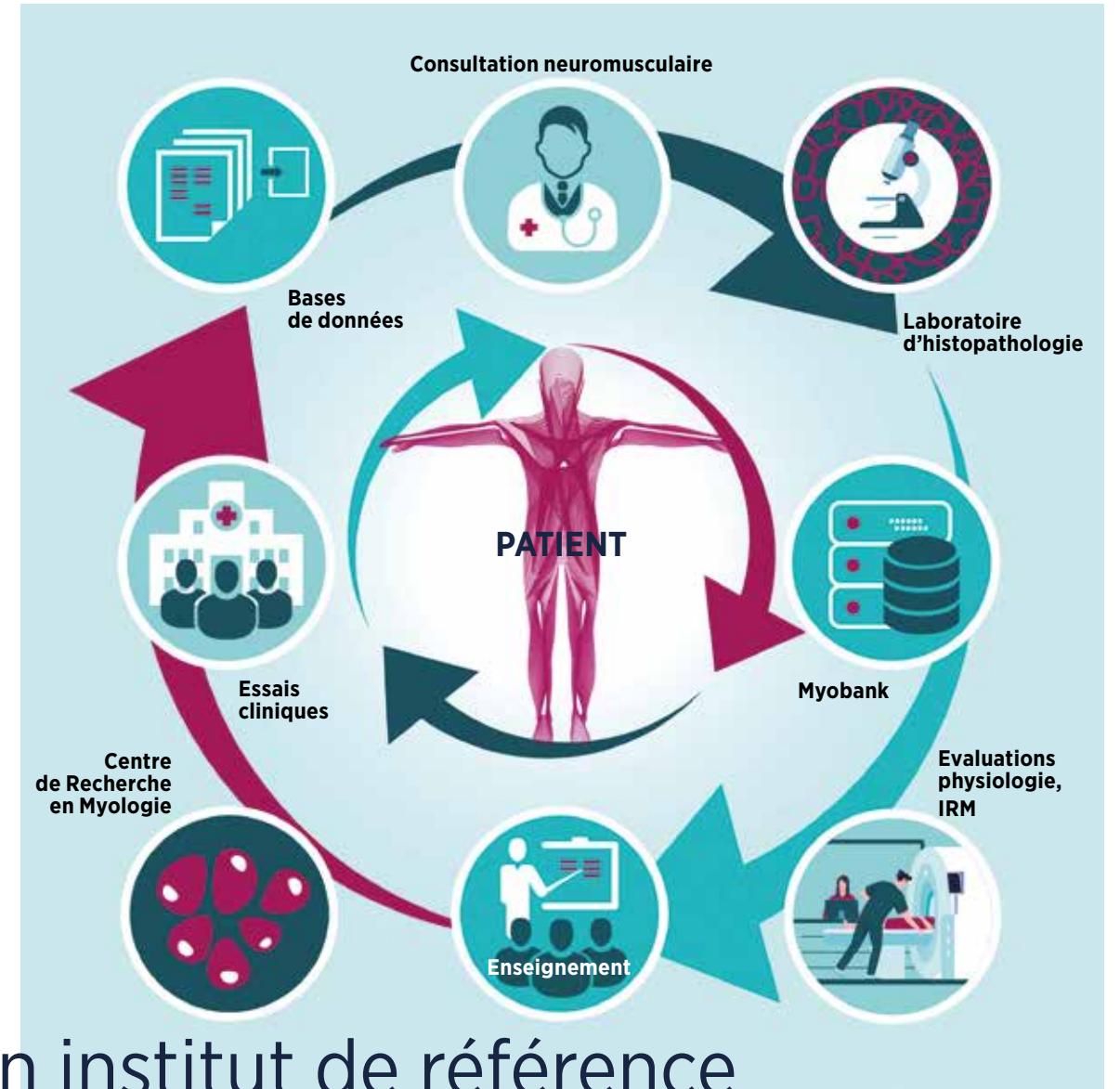
2017/L'équipe de Maria Grazia Biferi récompensée par la Fondation Prize4Life pour ses travaux sur la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

2018/L'Institut de Myologie coordonne le réseau européen de référence Euro-NMD.

2019/Création du service de Neuro-Myologie et de la nouvelle plateforme d'essais cliniques I-Motion Adultes.



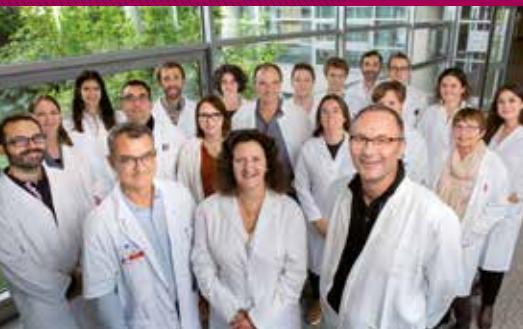
# chiffres clés



Un institut de référence centré sur **le patient**

# Faits marquants 2019

L'année 2019 a été jalonnée d'événements, de nominations et de nouveaux projets témoignant du dynamisme de l'Institut de Myologie et de l'engagement de ses équipes autour d'une même ambition, l'intérêt du patient, la Myologie et ses avancées.



## 01 / PLAN STRATEGIQUE ET PROJET FONDATION DE MYOLOGIE

L'élaboration du plan stratégique 2019-2024 a permis de donner une feuille de route déclinée en objectifs et priorités stratégiques d'ici les Jeux Olympiques Paris 2024. Le projet de création de la Fondation s'inscrit plus que jamais dans cette optique avec une dimension nationale et internationale, tenant compte des recommandations des experts du « *Scientific Advisory Board* » (SAB), en lien avec les objectifs stratégiques. Une accélération de cette ambition passe par la construction d'un bâtiment qui permettrait de regrouper les experts et d'en accroître le nombre.

## 02 / CENTRE DE RECHERCHE EN MYOLOGIE

L'évaluation par un jury international mandaté par le Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (Hcéres), en 2018, du Centre de Recherche a permis la création de l'unité mixte de recherche, par l'Inserm et Sorbonne Université, pour la période 2019-2023.

► En 2019, des experts en myologie du monde entier du SAB international ont évalué les activités de l'ensemble de l'Institut de Myologie. Ce comité scientifique a reconnu la qualité et l'excellence des travaux menés par les équipes. Une forte recommandation a porté sur le regroupement de celles-ci au sein d'un même bâtiment.

## 03 / ETUDES CLINIQUES

► En 2019, l'institut I-Motion pédiatrique a pris en charge 110 patients qui ont été inclus dans seize protocoles de recherche clinique (dont deux études de thérapie génique) et trois études prospectives. Ces protocoles concernent la myopathie de Duchenne (DMD), l'amyotrophie spinale (SMA) et les myopathies myotubulaires et centronucléaires.

► Une nouvelle plateforme d'essais cliniques I-Motion Adultes a vu le jour en septembre 2019 à l'Institut de Myologie afin de permettre une prise en charge des essais cliniques chez les patients neuromusculaires adultes. Depuis janvier 2020, trois études ont été mises en place : une étude d'histoire naturelle et deux essais thérapeutiques. Les études actives et en cours de mise en place ciblent plusieurs pathologies neuromusculaires dont l'amyotrophie spinale, la myasthénie, les myopathies auto-immunes et la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA). La plateforme mène aussi plusieurs études rétrospectives visant à valoriser les données déjà acquises au cours des années chez des patients atteints de différentes maladies neuromusculaires.

## 04 / PÔLES DE RECHERCHE

### > MYOBANK-AFM

En 2019, la Myobank-AFM a poursuivi la collecte de ressources biologiques et également de fluides enfants et adultes traités par nusinersen, nouvelle thérapie pour l'amyotrophie spinale. Cela va permettre de poursuivre le développement de nouvelles recherches portées notamment par le Centre de Recherche en Myologie de l'Institut.

### > LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE ET D'ÉVALUATION NEUROMUSCULAIRE

Plusieurs projets majeurs ont été menés en 2019 par le laboratoire :

#### RESPIMYO : Poursuite du projet Respimyo qui a vu le jour en 2018 grâce au soutien financier de la Fondation EDF.

- Réalisation d'une étude sur l'utilisation de l'échographie par onde de cisaillement pour l'évaluation de la dysfonction diaphragmatique chez le patient ventilé en réanimation.
- Validation de l'utilisation de l'échographie ultrarapide pour l'évaluation de la contractilité du diaphragme en réponse à une stimulation artificielle chez le sujet sain.

#### ÉLECMYO :

- Dépôt d'un brevet pour une méthode d'évaluation du volume musculaire régional maigre d'un segment. Cette approche portable et accessible permettra d'évaluer le volume musculaire régional et sa modification dans des contextes physiologiques et physiopathologiques variés.

#### MYOTOOLS :

- Validation d'un nouveau MyoTool permettant une mesure facilitée de la force du quadriceps (le MyoQuad).



## 07 / NOMINATIONS

► Nomination du Pr Bertrand Fontaine à la direction du Centre de Recherche en Myologie à la suite de Gillian Butler-Browne, PhD.

► Nomination du Pr Bertrand Fontaine à la direction du service de Neuro-Myologie.

► Nomination du Dr Giorgia Quérin comme Médecin coordinateur de la nouvelle plateforme Essais cliniques I-Motion Adultes.

► Nomination de Harmen Reyngoudt, PhD et Benjamin Marty, PhD à la direction du Laboratoire d'imagerie et de spectroscopie par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).

## 05 / PRISE EN CHARGE CLINIQUE : CREATION DU SERVICE DE NEURO-MYOLOGIE

Une restructuration de l'AP-HP en 2019 a conduit à la création de départements médico-universitaires. C'est dans ce cadre qu'a été créé le service de Neuro-Myologie au sein du département médico-universitaire de neurosciences en juillet 2019. Il s'appuie sur la fusion de deux composantes du centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France : le centre de référence des maladies neuromusculaires, coordonné par le Dr Tanya Stojkovic et celui des canalopathies, coordonné par le Pr Bertrand Fontaine. Ce passage d'une consultation qui était adossée au service de neurologie 2, à un service de Neuro-Myologie à part entière, avec son propre budget et une autonomie de gestion, est une étape importante pour la reconnaissance de la myologie qui est l'objectif majeur du plan stratégique de l'Institut. Pour les malades, cela se traduit par une amélioration de la sécurité des soins et donc de leur qualité, un accès à l'innovation et l'inclusion dans des essais thérapeutiques qui seront menés par la plateforme dédiée, I-Motion Adultes, créée en parallèle.



# Distinctions & événements

## 01/12<sup>ÈME</sup> CONGRÈS INTERNATIONAL DU CONSORTIUM DYSTROPHIE MYOTONIQUE

Ce congrès, qui réunit tous les 2 ans les scientifiques de premier plan spécialistes de la dystrophie myotonique du monde entier, s'est tenu du 10 au 14 juin 2019 à Göteborg en Suède.

Trois membres de l'équipe #04 (REDs) de Denis Furling, du Centre de Recherche de l'Institut de Myologie ont été récompensés : Dr Guillaume Bassez pour la partie clinique, Geneviève Gourdon, PhD pour la partie recherche et Anchel Gonzalez, chercheur post-doctorant, a obtenu le prix du meilleur Poster.

## 02/ NOUVELLE ETUDE PUBLIÉE

En étudiant des muscles jeunes et vieillissants dans un modèle murin, les équipes de France Pietri-Rouxel et Sestina Falcone du Centre de recherche de l'Institut de Myologie, sont parvenues à identifier une protéine,

la CaVβ1E, chez l'homme et montré que son expression est corrélée à la perte de masse musculaire des sujets âgés.

Publiée dans *Science Translational Medicine* novembre 2019, cette étude ouvre un nouveau champ dans le développement de stratégies thérapeutiques contre le déclin musculaire lié à l'âge.



## 03/RENCONTRES D'ETHIQUE DE L'INSTITUT DE MYOLOGIE 2019

La Cellule de réflexion en éthique appliquée de l'Institut de Myologie a organisé ses Rencontres d'Éthique en mars 2019 sur la thématique : « Enjeux éthiques du dépistage précoce de maladies génétiques en phase asymptomatique - Partager l'incertitude, et après ? » Marie Gaille, Dr en Philosophie, Centre de recherche

Sens, Éthique, Société du CNRS (Université Paris Descartes) a présenté cette thématique avec France Leturcq, Dr en Pharmacie, Service de génétique et biologie moléculaires de l'Hôpital Cochin.

## 04/6<sup>ÈME</sup> CONGRÈS INTERNATIONAL DE MYOLOGIE

Organisé par l'AFM-Téléthon, ce congrès s'est tenu du 25 au 29 mars 2019 à Bordeaux. Il était notamment présidé par le Pr Odile Boesflug-Tanguy, Responsable de la plateforme I-Motion pédiatrique à l'Institut de Myologie, Présidente du Conseil Scientifique de l'AFM-Téléthon, Chef du service de Neurologie et maladies métaboliques à l'hôpital Robert Debré.

L'innovation thérapeutique était au cœur de cet événement sous tous ses aspects : thérapie génique, phar-maco-génomique, chirurgie génique et autres. Les premiers traitements efficaces sont maintenant disponibles pour les patients neuromusculaires, et les essais en cours sont plus que jamais synonyme d'espoir et de victoires à venir.

# Nos actions de collecte

Notre service de collecte est mobilisé au quotidien et agit pour soutenir le projet Fondation de Myologie.



## 02/CAMPAGNES D'APPEL A DONS

►Avril-juin : campagne de printemps avec focus IFI (20.000 personnes ciblées, environ 145.000 € collectés).

►Sept-décembre : campagne d'automne avec focus IR et campagne de relance en fin d'année (30.000 personnes ciblées, environ 550.000 € collectés).

## 03/VEHICULE DE COLLECTE

Un deuxième "véhicule de collecte" a été créé pour la Suisse (via la Swiss Philanthropy Foundation et la Fondation de France) grâce au programme Transnational Giving Europe.

## 04/MÉCÉNAT, FONDATION EDF

La Fondation EDF soutient l'Institut de Myologie depuis 2018 en apportant un financement au projet RESPIMYO pour l'évaluation de la fonction diaphragmatique par des techniques non invasives.

## 01/ DEVELOPPEMENT DE LA COLLECTE VIA L'ALLIANCE DES CHAMPIONS

►Organisation de trois dîners "Alliance des Champions" (ADC) en 2019, en présence de nos ambassadeurs sportifs.

►Organisation d'un événement de promotion de l'ADC à Toulouse en juin.



# Nos forces en action

Les **250 experts du Muscle** et de ses pathologies au sein de l'Institut de Myologie, ce sont **10 équipes de recherche**, **8 pôles experts**, une activité transverse d'**Enseignement** et une équipe de **Coordination** qui oeuvrent conjointement à **faire progresser la connaissance du Muscle** et à **faire reculer la maladie**.



# Plan stratégique 2019-2024

L'Institut de Myologie est un **centre expert international dédié aux pathologies du système neuromusculaire** qui s'organise autour de **cinq activités principales** : **la recherche fondamentale** de renommée internationale, **la recherche clinique** (études et essais cliniques), **l'évaluation fonctionnelle** (suivi des patients, développement d'outils d'évaluation musculaire et imagerie), **le diagnostic et les soins** (prise en charge clinique, hospitalisation et suivi des patients neuromusculaires) et **l'enseignement** (formations diplômantes et enseignement libre).

## 01 / NOS DÉFIS

L'Institut de Myologie fait face à **des défis majeurs d'ordre scientifique, médical, économique, institutionnel et partenarial**. La mise en place du plan stratégique va permettre de franchir une nouvelle étape et de changer de dimension dans le but de créer prochainement une **Fondation de Myologie**, qui deviendra un centre de référence international du Muscle. L'enjeu est d'accélérer les découvertes et de renforcer le leadership de l'Institut de Myologie en cultivant sa singularité et ses atouts distinctifs.

La guérison des patients atteints de maladies neuromusculaires est notre priorité et le plan stratégique doit nous donner les moyens de nos ambitions, notamment par la promotion de la recherche et de l'innovation au bénéfice des patients. Nous souhaitons ouvrir la voie et tracer le chemin vers la reconnaissance d'une nouvelle discipline médicale et scientifique reconnue de tous, **la Myologie**.

## 02 / UNE AMBITION, TROIS PRIORITÉS POUR L'INSTITUT DE MYOLOGIE

Notre ambition : bâtir un **Centre d'excellence et d'innovation scientifique et médicale** centré sur le patient et permettant également de pérenniser la myologie au bénéfice de la société dans son ensemble. Avec comme priorités : l'amélioration du parcours de soin et l'accès des patients aux traitements innovants, l'accélération et la fluidification du parcours de recherche, depuis la découverte jusqu'au médicament, et enfin l'exercice de notre leadership médical et scientifique afin de promouvoir la myologie au travers d'une organisation ouverte et performante.

Le plan stratégique de l'Institut de Myologie a été rédigé par une communauté d'experts interne à l'Institut d'environ 70 personnes et validé et approuvé par le Conseil d'Administration de l'Association Institut de Myologie puis partagé avec l'ensemble des partenaires institutionnels. **Dix objectifs stratégiques** ont été définis pour l'Institut de Myologie, avec chacun des axes de réalisation à suivre et implémenter.

## 03 / 2019 : L'ANNÉE DU DÉPLOIEMENT

Sur le premier semestre 2019, le plan stratégique de l'Institut a vu le jour avec la structuration de la démarche, le choix des pilotes par objectif stratégique et la définition de la méthode et des modalités de travail.

Puis, pour chaque objectif, des axes de réalisation ont été définis année par année, un planning de priorisation des objectifs a été mis en place, des indicateurs de résultats ont été choisis ainsi que des indicateurs de risques.

Le déploiement de ce plan s'est fait selon une organisation classique comprenant un comité de pilotage, les pilotes de chaque objectif stratégique et les équipes projets impliquées. Les points d'avancement et de blocage sont partagés avec le Conseil d'Administration deux fois par an.

Fin 2019-début 2020, le plan stratégique de l'Institut a été porté à la connaissance d'un comité scientifique international le « Scientific Advisory Board ».

Ce plan stratégique est notre priorité à tous au sein de l'Institut de Myologie. Il fait l'objet d'une feuille de route structurée et animée tout au long de l'année.

Le pilotage du déploiement est assuré par la Directrice des projets stratégiques de l'Institut en collaboration avec l'ensemble des pilotes et équipes projets pour chacun des dix objectifs stratégiques définis.

**Le plan stratégique de l'Institut s'échelonne sur les cinq années à venir jusqu'en 2024, année clé des Jeux Olympiques de Paris, une opportunité exceptionnelle pour faire converger le sport, l'innovation et la santé, avec le Muscle comme point commun.**

“ 2024 s'impose comme l'horizon du plan stratégique de l'Institut de Myologie pour faire bénéficier au plus grand nombre des avancées permises par la recherche sur les maladies neuromusculaires, fédérer autour de la Myologie, la faire reconnaître comme enjeu de Santé publique et consacrer la réussite de notre ambition par le développement de relations et partenariats innovants. ”

**DR VINCENT VARLET,**

Secrétaire général de l'Institut de Myologie

2019



Aurore Besse, Projets pré-cliniques



Laura Blacas, Juridique



Olivier Deiber, Informatique



Mélinée Frenkian, Projets stratégiques



Christelle Gaultier, Finances et Comptabilité



Eléonore Gurgel, Finances



Nathalie Haslin, Gestion administrative



Annelies Herman, Assistanat Direction



Stéphanie Miffre, Assistanat Direction



Delphine Olivier, Communication



Nadia Omer, Comptabilité



Catalina Pacheko, Comptabilité



Morgane Paris, Ressources Humaines



Bérangère Pellerin, Ressources Humaines



Frédéric Querville, Services généraux



Nina Tcheumeni, Comptabilité



Delphine Valleteau de Moulliac, Juridique



Dr Vincent Varlet, Secrétariat général

# Coordination

## PÔLE COORDINATION DE L'INSTITUT DE MYOLOGIE

L'équipe de Coordination est au cœur de l'Institut de Myologie. Elle joue un rôle central, en appui permanent à l'ensemble des équipes - laboratoires et pôles - situés sur les différents sites de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière et à I-Motion à l'hôpital Trousseau.

Elle regroupe toutes les ressources et expertises transversales nécessaires au bon fonctionnement d'un tel Institut : ressources humaines, juridique, business development, finances et comptabilité, services généraux, informatique, communication, qualité, Grant office et direction des projets stratégiques.

Toutes ces expertises transversales essentielles permettent aux membres de l'Institut de Myologie de travailler ensemble de manière efficiente et dans une même direction, en cohérence notamment avec le plan stratégique 2019-2024.

Elles contribuent également à créer de la valeur et participent à ce titre à l'excellence et au rayonnement de notre Institut.

L'année 2019 a été marquée notamment par la concrétisation et le déploiement du plan stratégique de l'Institut qui a mobilisé toute la Coordination en lien étroit avec les pilotes de chaque objectif de ce plan et les groupes de travail constitués des autres équipes et pôles de l'Institut mais également de contributeurs externes venant notamment de la Galaxie AFM-Téléthon (AFM, Généthon...).

Les expertises et le savoir-faire des membres de l'équipe Coordination ont été très largement sollicités lors de la mise en place du plan stratégique afin de définir et suivre les feuilles de route tout au long de l'année. Nul doute que la quantité et la qualité du travail produit par l'équipe a contribué à atteindre au mieux les objectifs de l'année 2019.

# Enseignement

L'Institut de Myologie a une activité majeure d'information, de formation et d'enseignement destinée à tous les publics concernés par la myologie. L'objectif est de favoriser la diffusion des connaissances sur le muscle et ses maladies, et de contribuer ainsi à ce que la Myologie trouve une véritable identité dans le champ médical et scientifique.

## 01 / ÉCOLE D'ÉTÉ DE MYOLOGIE

La 22<sup>e</sup> École d'été de Myologie s'est déroulée du 17 au 22 juin 2019 à l'Institut de Myologie. Elle a accueilli 66 participants représentant 26 nationalités. L'École d'été de Myologie s'adresse à des professionnels de santé étrangers et français, en particulier ceux travaillant dans les DOM-TOM.

Durant 8 jours, les participants suivent un programme condensé qui concerne l'ensemble des pathologies neuromusculaires. Cet enseignement est dispensé en langue anglaise.

L'École d'été de Myologie est également l'occasion d'établir des collaborations avec des équipes venant de pays où les outils à visée diagnostique — notamment l'histologie musculaire et les tests génétiques

— sont encore parfois balbutiants. De fait, dans les quatre zones de forte endogamie, que sont le Maghreb, la Méditerranée orientale, le Moyen-Orient et le sous-continent indien, de nombreux professionnels sont désireux de recevoir une formation en Myologie.



## 02 / ÉCOLE DOCTORALE « COMPLEXITÉ DU VIVANT »

Toutes les équipes du Centre de Recherche de l'Institut de Myologie sont impliquées dans l'école doctorale « Complexité du vivant » (ED 515) co-accréditée par Sorbonne Université et l'École normale supérieure de Paris.

Le périmètre thématique couvre la génomique, la biologie cellulaire, la biologie du développement et la microbiologie. Une très grande variété d'organismes modèles est utilisée par les équipes de l'école doctorale et une part importante des projets menés s'inscrivent dans une démarche « intégrative » associant des approches multiples et différents niveaux d'analyse. Elle favorise ainsi les relations transdisciplinaires et les possibilités d'interfaces entre différents pôles de recherche de la région parisienne.

## 03 / DIPLOME INTER-UNIVERSITAIRE DE MYOLOGIE

Pour la session 2019-2020, 12 étudiants ont présenté l'examen de ce DIU qui associe Sorbonne Université et l'université d'Aix-Marseille-II.

Créé dès l'ouverture de l'Institut en 1996, en partenariat avec Sorbonne-Université et l'AFM, cette formation universitaire a pour objectif d'apporter aux étudiants une vision cohérente, structurée et moderne de la myologie dans ses bases dans ses bases anatomo-physiologiques, sa pratique clinique, ses explorations complémentaires et ses développements en termes de recherche. Il est ouvert aux médecins et étudiants en médecine français et étrangers ayant validé le 2<sup>e</sup> cycle des études médicales.



## 04 / DIPLOME INTER-UNIVERSITAIRE « MALADIES GÉNÉTIQUES : APPROCHE TRANSDISCIPLINAIRE »

En 2019, 11 étudiants ont suivi ce DIU créé par l'Institut de Myologie en partenariat avec l'Université de Paris (ex Université Paris Descartes) et Sorbonne Université.

Il a quatre objectifs : transmettre des connaissances sur la génétique, ses avancées récentes et les questionnements éthiques qui en découlent ; faire connaître les enjeux médicaux et psychologiques des tests génétiques présymptomatiques ; présenter les dispositifs de prise en charge et d'accompagnement du patient et de sa famille, lors de l'annonce et tout au long de la maladie ; mener une réflexion interdisciplinaire sur des situations cliniques rencontrées par les stagiaires. Il est ouvert aux médecins, étudiants en médecine et en sciences du vivant, conseillers en génétique, attachés de recherche clinique, psychologues, professionnels du secteur médico-social, référents parcours santé, membres d'associations de familles. Le prérequis est de travailler au contact de personnes atteintes de maladies génétiques et de leurs familles.

## 05 / AUTRES DIPLÔMES INTER-UNIVERSITAIRES

L'Institut de Myologie est impliqué dans deux autres DIU.

### DIU Neuropathies périphériques

Ce DIU de l'Université Paris-Saclay et Sorbonne Université, s'adresse aux docteurs en médecine, titulaires de DES de Neurologie, électrophysiologistes, rhumatologues, médecins rééducateurs ou tout médecin intéressé par cet enseignement.

### DIU Psychopathologie & affections neurologiques

Chaque année, l'Institut de Myologie accueille deux jours par mois, de janvier à juillet, les étudiants de ce DIU porté par l'université Paris-VIII et Sorbonne Université. Il s'adresse aux psychologues, médecins, professionnels du secteur paramédical, responsables de structures associatives et travailleurs sociaux, ayant une licence ou équivalent.

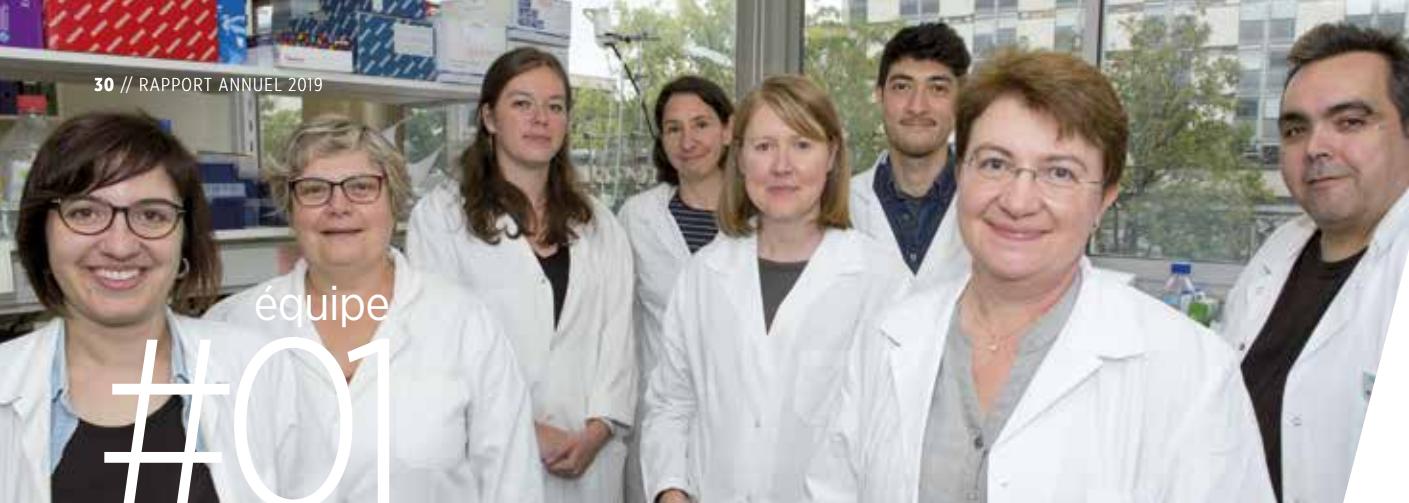




01

# Centre de Recherche

Le Centre de Recherche en Myologie rassemble **10 équipes scientifiques** réunissant des chercheurs, médecins, ingénieurs, techniciens, post-doctorants et doctorants de l'Institut de Myologie, de l'AP-HP, de l'Inserm, du CNRS et de Sorbonne Université, tous à pied d'oeuvre pour **faire avancer la recherche en myologie au quotidien.**



## Génétique et physiopathologie des maladies neuromusculaires liées à la matrice extracellulaire et au noyau

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :

**GISÈLE BONNE**, PhD, Directrice de Recherche Inserm  
**VALÉRIE ALLAMAND**, PhD

**Quelle est la thématique de recherche de votre équipe ?**

**Gisèle Bonne** : Nous travaillons sur deux groupes de myopathies rétractiles. Je m'occupe avec Anne Bertrand de celles liées à des défauts de composants nucléaires, en particulier les lamines de type A. Valérie Allamand étudie celles associées à des anomalies de la matrice extracellulaire dont historiquement les myopathies dues au collagène VI. Enfin, nous œuvrons pour réduire l'errance diagnostique.

**Quels ont été les faits marquants de l'année 2019 ?**

**V. Allamand** : Dans le cadre d'un projet international, nous avons identifié une mutation d'épissage dans le gène COL6A1 qui est une cible thérapeutique potentielle avec des oligonucléotides antisens. Nous avons développé un modèle de poisson zèbre pour le criblage de molécules.

**G.B.** : Nous avons identifié des mutations dans le gène BVES. L'observatoire français OPALE des laminopathies et des émerinopathies, initié en 2013 avec le Pr Karim Whabi et le Dr Rabah Ben Yaou, a permis de déterminer un score prédictif de la survenue des tachycardies ventriculaires. Cela permet de décider quand il est nécessaire d'implanter un défibrillateur. Nous avons aussi montré que lorsque les lamines mutées se trouvent à l'intérieur du noyau, elles entraînent des formes beaucoup plus sévères que quand elles sont à la membrane nucléaire. Enfin, j'ai participé à la preuve de concept de la faisabilité d'un « Traitabolome ». Au sein du projet européen « Solve RD » qui vise à réduire l'errance diagnostique, il s'agit de créer une base de données permettant de rechercher si pour chaque variant d'un gène, il existe un traitement.

**Quelles sont les principales perspectives 2020 et 2021 ?**

**V.A.** : Nous développons des outils pour la validation de variants, élargis aux syndromes d'Ehlers-Danlos.

Nous poursuivons les études de physiopathologie et thérapie.

**G.B.** : Nous continuons l'étude des raisons de la variabilité clinique et de la physiopathologie. Nous participons aussi à des projets d'approches thérapeutiques avec de petits ARN (siRNA et shRNA) qui bloquent l'expression de certains gènes et avec CRISPR-cas9.

**Quels types de partenariats établissez-vous ?**

**V. A.** : Je collabore beaucoup avec des cliniciens car mes projets partent tous du patient.

**G.B.** : En outre, nous collaborons avec les équipes de l'Institut de Myologie et de nombreux réseaux internationaux. Nous sommes aussi sollicités pour nos modèles animaux et cellulaires par des équipes hors maladies neuromusculaires.

POUR APPROFONDIR

### / THÈME

**Groupe Valérie Allamand** : myopathies dues aux anomalies de la myomatrice (collagène de type VI et maladies de la matrice extracellulaire)

**Groupe Gisèle Bonne/Anne Bertrand** : myopathies dues aux anomalies du myonucleus (dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (DMED) et autres laminopathies du muscle strié)

**Activité transversale** : lutte contre l'errance diagnostique

### // ACTIVITÉS 2019

> Identification d'une mutation du gène COL6A1 entraînant un défaut d'épissage qui serait une cible thérapeutique potentielle

> Élaboration d'un nouveau modèle de poisson zèbre pour le criblage pharmacologique pour les mutations non-sens

> Identification de mutations dans le gène BVES associées au phénotype dystrophie musculaire et arythmie

> Validation d'un score prédictif du risque de tachycardie ventriculaire dans les laminopathies (observatoire OPALE)

> Mise à jour de la Gene Table pour les maladies neuromusculaires

> Identification des mécanismes des lamines mutées impliqués dans la sévérité des laminopathies

> Projet Solve RD de treatabolome : preuve de concept avec une revue systématique des traitements disponibles pour les syndromes myasthéniques congénitaux.

> Participation à l'étude de la physiopathologie des atteintes cardiaques dans la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss

> Participation à la validation chez un modèle murin d'un promoteur qui cible spécifiquement les muscles



### /// PERSPECTIVES 2020-2021

> Identification de nouveaux variants et gènes dans les myopathies dues aux anomalies du myonucleus

> Développement de nouveaux modèles animaux par Valérie Allamand à l'université de Lund (Suède)

> Validation de variants génétiques dans les myopathies liées au COLVI et syndromes d'Ehlers-Danlos

> Étude plus approfondie des facteurs modificateurs de la variabilité clinique dans les laminopathies et la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss

> Publication du « Treatabolome » pour diverses pathologies dans le cadre du projet « Solve RD »

> Explorations plus approfondies sur la physiopathologie de nos maladies d'intérêt

> Approches de thérapie génique avec des siRNA et shRNA allèles spécifiques dans les laminopathies

> Approche thérapeutique de type CRISPR-Cas9 dans les laminopathies

### //// COLLABORATIONS

#### • Au sein de l'Institut de Myologie

Equipe #09 « Voies de signalisation et muscles striés »  
 Plateforme Registres et bases de données (OPALE)  
 Service de Neuro-Myologie  
 Laboratoire d'Histopathologie

#### • En France

Hôpital Raymond Poincaré de Garches (Karelle Bénistan)  
 Réseau français des Dystrophies musculaires congénitales  
 Réseau français des Laminopathies  
 Institut de Biologie Intégrative de la Cellule (I2BC) - CNRS d'Orsay (Olivier Namy)  
 Marseille Medical Genetics (Frédérique Magdinier)  
 Filière Filmemus : Centres de référence, Laboratoires diagnostiques, Réseau Laboratoires de Recherche

#### • A l'international

Université de Lund (Suède)  
 Réseau européen des Laminopathies (Giovanna Lattanzi)



# équipe #02

## Organisation de la cellule musculaire et thérapie de la myopathie centronucléaire dominante

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :  
**MARC BITOUN**, PhD, Directeur de Recherche Inserm

### Quelle est la thématique de recherche de votre équipe ?

Nous nous intéressons à des mécanismes importants pour la formation et la fonction de la fibre musculaire.

Ceux-ci sont mis en cause dans la myopathie centronucléaire (CNM) autosomique dominante due à des mutations du gène de la dynamine 2, mais leur étude intéresse bien d'autres maladies neuromusculaires.

Ainsi, nous travaillons sur les protéines de l'endocytose qui permettent le transport de molécules vers l'intérieur de

la cellule, les connexions entre le noyau et le cytosquelette, et les mécanismes permettant aux cellules de répondre aux stimuli mécaniques.

Enfin, nous développons des thérapies pour la CNM.

### Quels ont été les faits marquants de l'année 2019 ?

Nous avons montré que les plaques de clathrine, situées sur les membranes cellulaires, auraient plus une fonction d'adhésion des cellules et de signalisation, que d'endocytose comme envisagé jusque-là. Par ailleurs, par une technique de microscopie électronique permettant de visualiser la face interne des membranes des cellules, la structure précise d'anneaux d'actine dans les axones des cellules nerveuses a été décrite ainsi que la structure des invadopodes, de petites structures de la membrane des cellules cancéreuses qui participent à leur invasion dans les tissus. Nous avons aussi montré comment une mutation de l'émerine, une protéine impliquée de la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, entraîne une mauvaise réponse au stress mécanique.

Nous avons enfin observé dans un modèle murin de la CNM, qu'il y a moins de noyaux, mais aussi moins de cellules souches, ce qui perturberait la régénération des muscles.

### Quelles sont les principales perspectives 2020 et 2021 ?

En plus de la poursuite de ces projets, nous étudierons le rôle des nesprines dans la connexion noyau-cytosquelette. Nous affinerons les connaissances sur le trafic des vecteurs viraux de thérapie génique. Enfin, nous poursuivrons l'étude préclinique d'une stratégie thérapeutique dans la CNM qui ne détruit que les protéines mutées.

### Quels types de partenariats établissez-vous ?

Nous avons des collaborations historiques par exemple avec Jocelyn Laporte (Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, IGBMC) et Edgar Gomes au Portugal. D'autres sont plus ponctuelles lorsque des équipes font appel à nos compétences.

POUR APPROFONDIR

### / THÈME

**Renforcer** les connaissances sur les aspects fondamentaux de la biologie musculaire pour mieux comprendre la myopathie centronucléaire (CNM) autosomique dominante due à des mutations de dynamine 2 (DNM2), et au-delà, plusieurs autres maladies neuromusculaires.

**Développer** des thérapies expérimentales pour la CNM et optimiser les thérapies géniques utilisant des vecteurs viraux adéno-associés.

### // ACTIVITÉS 2019

> Découverte du fait que les plaques de clathrine sont associées à l'ancrage de filaments de desmine dans les fibres musculaires

> Confirmation de l'altération de l'endocytose par les mutations de la dynamine 2

> Observation d'une diminution constatée du nombre de noyaux et de cellules satellites dans un modèle murin de la CNM

> Identification d'une mutation du domaine LEM de l'émerine qui altère la réponse cellulaire au stress mécanique

> Observation de l'organisation en forme de tresse des anneaux d'actine dans les terminaisons axonales des cellules nerveuses

> Caractérisation de l'ultrastructure, de la dynamique et des propriétés mécaniques des invadopodes se formant à la surface des cellules cancéreuses du sein.



### //// COLLABORATIONS

• **Au sein de l'Institut de Myologie**  
Équipe #01 « Génétique et physiopathologie des maladies neuromusculaires liées à la matrice extracellulaire et au noyau »  
Équipe #04 « Expansions répétées et dystrophie myotonique (REDs) »  
Équipe #05 « Thérapie génique pour la DMD & physiopathologie du muscle squelettique »  
Laboratoire d'histopathologie.

• **En France**  
Institut Curie – Équipe « Dynamique de la membrane et du cytosquelette » (Philippe Chavrier).  
Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC) d'Illkirch – Équipe Physiopathologie des maladies neuromusculaires (Jocelyn Laporte)  
Institut de neuropathophysiologie de Marseille – NeuroCyto Lab (Christophe Letierrier)

• **A l'international**  
Imperial College de Londres – Division « Médecine expérimentale » (Andrew Shevchuk)  
Institut de médecine moléculaire de Lisbonne (Portugal) – Équipe Architecture cellulaire (Edgar Gomes)

### //// PERSPECTIVES 2020-2021

> Études précliniques d'une stratégie thérapeutique d'inactivation allèle spécifique dans la CNM et extension de cette stratégie à d'autres mutations

> Optimisation du trafic intracellulaire des vecteurs viraux adéno-associés pour la thérapie génique

> Étude de l'épissage alternatif de la clathrine, un mécanisme impliqué dans la dystrophie myotonique de type 1 (maladie de Steinert)

> Caractérisation du rôle des nesprines dans l'enveloppe nucléaire des cellules musculaires.





LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :

**CO-RESPONSABLES :**

**VINCENT MOULY,**

PhD, Directeur de Recherche CNRS

**CAPUCINE TROLLET,**

PhD, Directrice de Recherche Inserm

**Quelle est la thématique de recherche de votre équipe ?**

**Capucine Trollet et Vincent Mouly :** Notre équipe s'intéresse à la façon dont le muscle squelettique humain vieillit et régénère dans un contexte sain, mais aussi dans des maladies telles que la dystrophie musculaire oculopharyngée (DMOP) et la myopathie de Duchenne (DMD).

**Quels ont été les faits marquants de l'année 2019 ?**

**C. T. :** Nous avons travaillé sur plusieurs stratégies thérapeutiques pour la DMOP. Nous avons montré qu'il est possible, avec un seul vecteur viral, d'éteindre le gène muté et d'apporter une version saine. Nous avons établi, dans des modèles murins et

cellulaires, qu'une molécule, le guanabenz, fait diminuer les agrégats de la protéine mutée et améliore la fonction musculaire.

**V. M. :** Par ailleurs, nous avons une forte expertise dans les xénogreffes, c'est-à-dire les greffes de cellules humaines chez des souris. Or, nous venons de mettre au point une nouvelle méthode qui permet de quantifier et visualiser le devenir des cellules greffées. Enfin, dans le cadre du Laboratoire international associé France - Brésil que nous avons mis en place, nous avons analysé les effets du parasite de la toxoplasmose, une maladie infectieuse, sur les cellules musculaires.

**Quelles sont les principales perspectives 2020 et 2021 ?**

**V.M. :** Nous allons mettre en place un modèle de xénogreffe de biopsie musculaire humaine afin d'étudier et améliorer la régénération musculaire, évaluer l'influence de la fibrose sur l'efficacité des thérapies géniques et cibler cette fibrose elle-même. Nous allons aussi étudier comment les cellules communiquent entre elles pour orchestrer la réparation musculaire.

## Orchestration cellulaire et moléculaire en régénération musculaire, lors du vieillissement et dans les pathologies

**C. T. :** Nous allons également caractériser les cellules impliquées dans la fibrose musculaire, et plus particulièrement celles qui ne donnent pas du muscle, appelées interstitielles non-myogéniques. Enfin, nous allons mener une étude approfondie sur des biopsies musculaires de patients atteints de DMOP afin de caractériser le nombre, la taille, le pourcentage, la localisation et la composition des agrégats de protéines mutées.

**Quels types de partenariats établissez-vous ?**

**V. M. :** Nous menons nos études en faisant appel à des collaborateurs externes pour gagner du temps ou mutualiser des compétences. De même nous apportons notre expertise sur le muscle humain et les xénogreffes à des équipes françaises et internationales. Enfin, nous partageons les lignées cellulaires humaines générées par la plateforme d'immortalisation avec des équipes académiques ou privées (moyennant finances dans ce cas) pour faire avancer les connaissances et les thérapies innovantes.

POUR APPROFONDIR

### / THÈME

**Étude** des acteurs cellulaires et moléculaires en jeu dans le vieillissement et la régénération musculaire squelettique — saine et pathologique, en particulier dans la dystrophie musculaire oculopharyngée (DMOP) et la myopathie de Duchenne (DMD) — et étude de la façon dont la réparation après lésion, d'origine traumatique ou génétique, s'orchestre chez l'Homme ; ces études sont menées grâce à des modèles cellulaires et la xénotransplantation.

### // ACTIVITÉS 2019

- > Combinaison des approches d'immunofluorescence et de PCR quantitative pour évaluer les cellules humaines dans des xénogreffes de muscles
- > Étude préclinique dans la DMOP d'une thérapie génique combinant dans un même vecteur AAV l'extinction de PABPN1 et son remplacement
- > Analyse des résultats de l'évaluation de l'inhibition de la myostatine dans un modèle murin de la DMOP
- > Évaluation du guanabenz sur la modulation de la réponse au stress du réticulum endoplasmique (ERS) dans la DMOP
- > Identification d'une nouvelle population de cellules résidentes du muscle squelettique
- > Participation à une étude montrant que des mutations de la cavéoline 3 associées à une altération de la voie de signalisation IL6/STA3 entraînent une réponse anormale au stress mécanique

> Participation à une étude montrant que la voie Wnt / Ca<sup>2+</sup> est impliquée dans la communication inter neuronale médiée par les nanotubes des neurones

> Collaboration à l'identification des mécanismes d'altération de la myogenèse par le *Toxoplasma gondii*

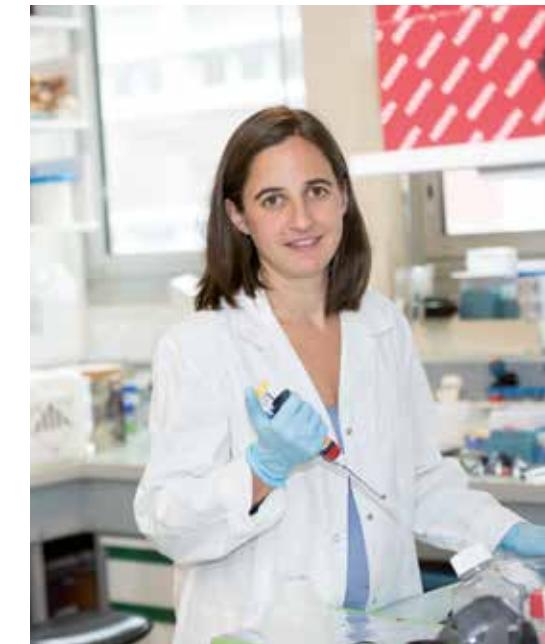
### /// PERSPECTIVES 2020- 2021

> Développement d'un modèle de xénotransplantation de biopsie musculaire humaine pour étudier la régénération humaine et tester des stratégies thérapeutiques in vivo

> Caractérisation des cellules interstitielles non myogéniques qui pourraient jouer un rôle clé dans la fibrose musculaire

> Caractérisation en détail du nombre, de la taille, du pourcentage, de la localisation et de la composition des agrégats de PABPN1 à partir d'une étude histologique d'une large collection de biopsies musculaires de patients DMOP

> Caractérisation des molécules secrétées (secrétome) pendant la différenciation musculaire humaine par des cellules isolées de jeunes adultes ou de personnes âgées. Comparaison avec des cellules d'origine pathologique.



### //// COLLABORATIONS

#### • En France

Institut de Génétique Humaine, Montpellier (Martine Simonelig)  
Inserm UMR1078, Brest (Cécile Voisset)  
Inserm U1135 (Delphine Sauce)

#### • A l'international

Royal Holloway, University of London (George Dickson, Alberto Malerba, Linda Popplewell)  
LUMC - Pays-Bas (Vered Raz)  
Radboudumc, Pays-Bas (Peter-Bram't Hoen)  
Universidad Andrés Bello, Chile (Claudio Cabello-Verrugio)  
UCL, London, UK (Francesco Saverio Tedesco)  
Hillel Yaffe Medical Center, Gadera, Israel (Sergiu Blumen)  
Maynooth University, Irlande (Kay Ohlendieck)  
FIOCRUZ, Brésil (Wilson Savino, Ingo Riederer)



## Repeat Expansions & Myotonic Dystrophy (REDS)

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :  
CO-RESPONSABLES :

**DENIS FURLING**, PhD, Directeur  
de Recherche CNRS

**GENEVIEVE GOURDON**, PhD, Directrice  
de Recherche Inserm

**Quelle est la thématique de recherche  
de votre équipe ?**

**Denis Furling** : L'équipe est centrée sur la dystrophie myotonique de type 1 (DMI) également appelée maladie de Steinert, une des maladies neuromusculaires les plus fréquentes chez l'adulte. Pour rappel, elle est due à un surplus anormal de répétitions d'une séquence d'ADN, le triplet CTG, dans le gène DMPK.

**Quels ont été les faits marquants de  
l'année 2019 ?**

**D. F.** : La création d'une nouvelle équipe avec l'arrivée du groupe de Geneviève

*Gourdon, PhD à l'Institut de Myologie, qui s'ajoute à celle antérieure de Guillaume Bassez, MD PhD.*

**Geneviève Gourdon** : Nous avons donc une équipe avec un large périmètre qui va de la compréhension des mécanismes jusqu'au développement d'outils thérapeutiques et à leur transfert chez les malades.

**D. F.** : Au niveau scientifique, nous avons montré dans des cellules et des modèles murins de la DMI, l'intérêt thérapeutique d'oligonucléotides antisens couplés à de petits peptides mis au point par le Pr Matthew Wood d'Oxford. Ils pénètrent mieux dans le muscle squelettique et cardiaque et sont efficaces.

**G. G.** : Toujours sur nos modèles murins, en collaboration avec le Dr Ana Buj-Bello de Généthon, il a été démontré qu'il est possible d'enlever les répétitions CTG du gène DMPK grâce au nouvel outil de modification de l'ADN, CRISPR-Cas 9

**D. F.** : Grâce au DM-Scope, l'observatoire français des dystrophies myotoniques porté par le Dr Guillaume Bassez, les principales

*caractéristiques de la maladie chez les patients français ont été établies, et une évaluation fine des symptômes a été réalisée.*

**Quelles sont les principales perspectives  
2020 et 2021 ?**

**D. F.** : Évaluer une nouvelle approche de thérapie génique pour la DMI, et examiner le bénéfice de l'exercice physique sur un modèle animal de la DMI.

L'effet de l'exercice physique combiné à la thérapie génique est d'ailleurs testé par l'équipe du Dr Arnaud Ferry, dans un modèle murin de la myopathie de Duchenne.

**G.C.** : Nous souhaitons développer et standardiser les évaluations précliniques, que ce soit au niveau des muscles ou du cerveau. L'objectif est de pouvoir comparer de manière robuste les différentes approches thérapeutiques.

**Quels types de partenariats établissez-vous ?** Nous avons de nombreuses collaborations académiques nationales et internationales. En outre, de plus en plus de compagnies pharmaceutiques s'intéressent à la DMI et nous sollicitent pour nos modèles cellulaires et animaux.

POUR APPROFONDIR

### / THÈME

**Recherche** intégrée autour de la dystrophie myotonique de type 1 (DMI ou maladie de Steinert) allant de la mutation à la compréhension des mécanismes physiopathologiques à l'aide de modèles cellulaires et animaux, au développement et l'évaluation d'approches thérapeutiques innovantes et enfin, à la mise en place d'essais précliniques et cliniques pour cette maladie neuromusculaire.

### // ACTIVITÉS 2019



> Démonstration de l'efficacité d'une approche thérapeutique oligonucléotides antisens conjugués à des peptides, dans des modèles cellulaires et murins de la DMI

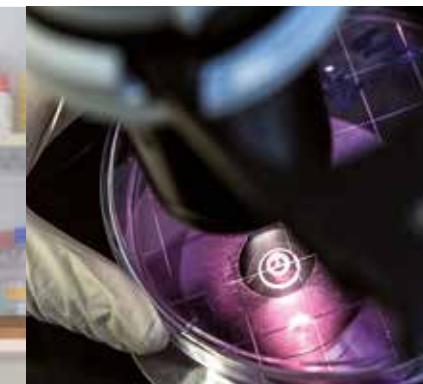
> Preuve de concept, in vivo, dans un modèle murin de l'édition des expansions CTG dans le gène DMPK humain qui permet de réduire les agrégats nucléaires d'ARN mutés

**Caractérisation** clinique d'une forme de DMI avec atteinte prédominante de la musculature scapulaire sans remaniements génétiques (délétion D4Z4, hypo-méthylation) associés à la FSHD

> Description des principales caractéristiques de la DMI grâce au DM-Scope, Observatoire français des dystrophies myotoniques

> Étude multicentrique (DM-Scope) de la DMI pédiatrique pour une meilleure prise en charge

> Démonstration que l'exercice amplifie les effets bénéfiques du transfert du gène Prox1 qui favorise l'expression du programme contractile de type lent du muscle squelettique, dans un modèle murin de myopathie de Duchenne (DMD).



### /// PERSPECTIVES 2020- 2021

> Standardisation des évaluations des atteintes musculaires et des tests comportementaux pour les études précliniques. Objectif : pouvoir comparer les approches thérapeutiques en développement.

**Étude des dérégulations** de l'unité motrice à l'aide de modèles murins de la maladie.

**Caractérisation** des mécanismes particuliers des répétitions CTG (expansions et contractions du nombre de répétitions)

> Étude des conséquences de la mutation chez le nouveau-né et dans le cerveau du modèle murin DMSXL

> Étude de nouvelles mesures RMN musculaire et méthodes non-invasives dans le cadre d'une étude internationale d'histoire naturelle de la DMI (2020-2022). Objectif : valider des critères de mesures préalablement aux essais thérapeutiques.

### //// COLLABORATIONS

• **Au sein de la galaxie AFM-Téléthon**  
Généthon et I-Stem à Évry,

• **En France**  
Hôpital Cochin, Université de Lille, IGBMC, Institut Pasteur, ENS Lyon, Sorbonne Université, PhenoPups Robert Debré, Faculté de pharmacie de Chatenay-Malabry, NeuroDialyTics-Lyon, Groupe de travail français DM

• **A l'international**  
Université d'Oxford (Grande-Bretagne), Université de Valence (Espagne), Université d'Osaka (Japon), Université de Cardiff (Grande-Bretagne), Université Radboud (Pays-Bas), Université de Laval (Canada), Université de Floride (USA)

• **Industrielles** avec des biotechs et big pharma.





groupe

#05

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :

**FRANCE PIETRI-ROUXEL, PhD,**  
Directrice de Recherche CNRS**Quelle est la thématique de recherche de votre équipe ?**

**France Pietri-Rouxel :** Aujourd'hui, il existe deux principales stratégies thérapeutiques pour la myopathie de Duchenne : la thérapie génique apportant une micro-dystrophine et les oligonucléotides antisens favorisant le saut d'exon. Nos travaux ont pour objectif d'optimiser ces approches. D'autre part, nous décryptons les mécanismes de maintien de la masse musculaire afin de comprendre les processus physiopathologiques liés aux maladies neuromusculaires et au vieillissement.

**Quels ont été les faits marquants de l'année 2019 ?**

**F. P.R. :** Nous avons identifié deux protéines CaVβ1E et GDF5 impliquées dans le maintien de la masse musculaire lors d'une atrophie.

*Or nous avons constaté qu'il y a moins de CaVβ1E dans les biopsies de muscles vieillissants que dans ceux de jeunes montrant une défaillance du mécanisme de compensation qui pourrait expliquer la sarcopénie. De fait, rétablir l'expression de CaVβ1E ou GDF5 chez des souris âgées a permis d'enrayer la fonte et la perte de force musculaires.*

*Concernant la dystrophie musculaire de Duchenne, nous avons démontré dans des modèles murins très sévèrement atteints, qu'injecter d'abord des oligonucléotides antisens PPMO, puis la thérapie génique, augmente considérablement leur survie et rétablit les fonctions cardiaque et respiratoire à la normale. Cela viendrait du fait que les PPMO agissent préférentiellement sur le diaphragme et la thérapie génique sur le cœur.*

**Quelles sont les principales perspectives 2020 et 2021 ?**

**F. P.R. :** Pour la myopathie de Duchenne, nous allons évaluer la combinaison des produits actuellement à l'essai chez les

## Thérapie génique pour la Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD) et physiopathologie du muscle squelettique

*malades et vérifier si injecter des PPMO avant, mais aussi après la thérapie génique permet de protéger la respiration à très long terme.*

*Nos travaux sur CaVβ1E et GDF5 se poursuivent également. Nous tentons de décrypter les mécanismes de régulation de leur expression. Nous allons évaluer l'effet bénéfique d'un traitement GDF5 sur la sarcopénie, mais aussi dans la myopathie de Duchenne et la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Enfin, nous testerons une approche thérapeutique qui combine le GDF5 et la thérapie génique dans des modèles murins de ces deux maladies.*

**Quels types de partenariats établissez-vous ?**

**F. P.R. :** En général, nous collaborons tout d'abord avec les équipes de l'Institut de Myologie puis, selon nos besoins, avec des partenaires académiques français ou étrangers et l'industrie pharmaceutique, comme par exemple la société Sarepta Therapeutics.



POUR APPROFONDIR

**/ THÈME**

**>Optimiser** l'approche thérapeutique pour traiter la Dystrophie musculaire de Duchenne (DMD)

**>Décrypter** les mécanismes qui régissent la plasticité du muscle squelettique et le maintien de la masse musculaire

**// ACTIVITÉS 2019**

- >**Découverte que la CAVβ1E (une isoforme embryonnaire de la sous-unité CaVβ1 du canal Ca<sup>2+</sup> CaV1.1) déclenche la signalisation GDF5 dans un muscle adulte dénervé. Mise en évidence de la défaillance de l'axe CAVβ1E/GDF5 chez la souris âgée qui pourrait expliquer la sarcopénie.
- >**Découverte de la protéine CAVβ1E dans des biopsies musculaires humaines et démonstration de sa sous-expression dans les muscles des personnes âgées comparés aux sujets jeunes.
- >**Évaluation d'une combinaison de

traitements — PPMO puis thérapie génique — chez un modèle murin très sévère de la myopathie de Duchenne (souris dKO dystrophine<sup>-/-</sup>/utrophine<sup>-/-</sup>). Ceci a abouti à une augmentation sans précédent de la survie des souris pourtant très sévèrement atteintes et à une restauration des fonctions cardiaque et respiratoire.

**/// PERSPECTIVES 2020- 2021**

- >**Évaluation dans des modèles murins de la DMD de la combinaison des PPMO et des produits de thérapie génique actuellement à l'essai chez l'Homme
- >**Évaluation d'une combinaison PPMO, puis thérapie génique, puis PPMO d'entretien. Objectif : rallonger encore plus la survie des modèles murins.
- >**Décrypter les mécanismes de régulation de l'expression de CAVβ1E et de GDF5
- >**Évaluation d'un traitement avec GDF5 chez des souris âgées, et des modèles murins de la DMD et de la SLA
- >**Optimisation de la protéine recombinante GDF5 par modifications chimiques (stabilité dans le sérum et bio-distribution) : test de 5 candidats
- >**Détermination des voies d'administration de la protéine recombinante GDF5 et de ses analogues candidats
- >**Évaluation de la combinaison d'un traitement avec GDF5 et d'une thérapie génique dans des modèles murins de la DMD et de la SLA

**//// COLLABORATIONS**

• **Au sein de l'Institut de Myologie :**  
Centre de Recherche en Myologie  
Laboratoire d'imagerie et de spectroscopie par RMN  
Laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire

• **En France :**  
Marseille Medical Genetics  
Laboratoire EA 2496 Pathologies, Imagerie et Biothérapie Orofaciales – Université Paris Descartes  
Institut Mondor de Recherche Biomédicale (IMRB) – Université de Créteil

• **A l'international :**  
Université Sapienza de Rome – Italie  
Université de Chieti – Italie  
Université d'Oxford – Grande Bretagne





## Biothérapies des maladies du motoneurone : l'amyotrophie spinale (SMA) et la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :  
**MARIA-GRAZIA BIFERI**, PhD,  
Chef de groupe au Centre de Recherche en Myologie

**Quelle est la thématique de recherche de votre équipe ?**

**Maria-Grazia Biferi :** L'objectif principal de notre équipe est de développer de nouveaux traitements pour les maladies du motoneurone. En particulier, nous travaillons sur l'amyotrophie spinale (SMA) et la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

**Quels ont été les faits marquants de l'année 2019 ?**

**M.G.B. :** Nous avons obtenu un financement « jeune chercheur » de l'agence nationale

de la recherche (ANR). Ce programme très sélectif soutient les jeunes chercheurs qui ont le potentiel d'évoluer en tant que responsable de recherche en France. Concernant la SMA, nous évaluons les besoins en protéine SMN de différents tissus de l'organisme, autres que les motoneurones, afin d'identifier des pistes thérapeutiques spécifiques des tissus les plus atteints. Nous recherchons aussi des modifications de l'expression de certains gènes dans la moelle épinière et les muscles de modèles murins sévèrement atteints. L'objectif est de déterminer quels traitements combiner à la thérapie génique pour en améliorer les effets.

Pour la SLA, nous développons une thérapie génique pour la forme liée au gène SOD1, en collaboration avec Généthon. Nous évaluons la meilleure voie d'administration, la dose optimale de traitement, sa distribution dans l'organisme et sa toxicité potentielle. Nous travaillons aussi à une approche qui consiste à éliminer la protéine mutée et à la remplacer par sa version saine. Enfin, nous avons initié un projet de thérapie génique pour la SLA liée aux mutations dans le gène C9, qui est la plus fréquente.

**Quelles sont les principales perspectives 2020 et 2021 ?**

**M.G. B. :** Nous compléterons l'identification des voies dérégulées dans la SMA afin de développer des nouveaux vecteurs thérapeutiques. Nous allons continuer le développement des thérapies géniques pour la SLA-SOD1 et travailler sur le modèle murin de la SLA liée à C9 sur lequel nous analyserons les effets thérapeutiques de nos vecteurs AAV.

**Quels types de partenariats établissez-vous ?**

**M.G. B. :** Nous collaborons avec des équipes du Centre de recherche de l'Institut de Myologie, et d'autres en France et à l'étranger. De plus, dans le cadre du programme Accélérateur, initié en 2019 à l'Institut, nous avons démarré un nouveau projet en collaboration avec le service de Neuro-Myologie, le Laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire et la Myobank. Il vise à identifier des nouveaux marqueurs moléculaires pour les patients adultes atteints de SMA.

POUR APPROFONDIR

### / THÈME

**Développement** et optimisation de biothérapies pour les maladies du motoneurone, en particulier l'amyotrophie spinale (SMA) et la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

### // ACTIVITÉS 2019

- >Évaluation de l'effet de la réexpression de la protéine SMN limitée aux neurones, sur le phénotype de modèles murins
- >Séquençage épigénétique de l'ADN dans la moelle épinière chez les modèles murins de la SMA à un stade avancé de la maladie
- >Démarrage de l'étude pour l'identification de nouvelles voies moléculaires qui contribuent à la SMA (séquençage de l'ARN)
- >Début du développement préclinique de la thérapie génique AAV10-U7-hSOD1 en collaboration avec Généthon
- >Génération et caractérisation de modèles in vitro de la SLA (SOD1 et C9) à partir de fibroblastes dérivés de patients
- >Étude des effets d'une nouvelle thérapie pour la SLA-SOD1 et développement de techniques de microscopie électronique pour analyser les effets sur l'ultrastructure musculaire et la moelle épinière
- >Mise au point d'une thérapie génique avec un AAV10-U7 qui exprime un antisens dirigé contre la région C9ORF72 du gène C9 associé à la SLA



### //// COLLABORATIONS

- **Au sein de l'Institut de Myologie**  
Équipe #03, Régénération, vieillissement et pathologies musculaires : orchestration cellulaire et moléculaire (projet Accélérateur AGGREG)  
Groupe #05, Thérapie génique pour la DMD et physiopathologie du muscle squelettique (projet Accélérateur GDF5-SLA)  
Service de Neuro-Myologie, Laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire, Myobank-AFM (projet Accélérateur AdSMA)
- **Dans la galaxie AFM-Téléthon**  
Généthon (équipes : développement, projets stratégiques et business & développement)
- **En France :**  
ICM, Paris (Delphine Bohl)  
Université de Nice-Sophia-Antipolis (Frédéric Checler)  
Université Claude Bernard Lyon 1 (Nathalie Enjolras)  
CHU Bordeaux (Gwendal Le Masson)  
INSERM, Université de Montpellier (Benjamin Delprat)
- **A l'international :**  
IRCCS Pavia, Italie (Daniela Rossi)  
Université de Milan, Italie (Stefania Corti)  
Chameleon Bioscience, USA

### //// PERSPECTIVES 2020- 2021

- >Validation des résultats des séquençages ADN et ARN dans des modèles de SMA
- >Identification de biomarqueurs moléculaires chez les patients adultes atteints de SMA afin de suivre leur réponse au traitement avec le nusinersen
- >Poursuite de l'évaluation d'un nouveau vecteur AAV qui permet l'extinction de SOD1 muté et son remplacement par l'enzyme normale dans des modèles murins de la SLA
- >Caractérisation d'un modèle murin de la SLA liée à C9 et test thérapeutique du vecteur AAV10-U7 chez les souris nouveau-nées





LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :

**ROZEN LE PANSE, PhD, Directrice de Recherche CNRS**

**Quelle est la thématique de recherche de votre équipe ?**

**Rozen Le Panse :** Nous travaillons sur la myasthénie qui est une maladie auto-immune liée à la production d'auto-anticorps, dirigés contre des composants de la jonction neuromusculaire, essentiellement le récepteur à l'acétyl-choline (ACh).

**Quels ont été les faits marquants de l'année 2019 ?**

**R. L.P. :** Dans le thymus de patients, nous avons découvert une boucle d'inflammation. Schématiquement, il y a plus d'interféron- $\beta$ . Cette protéine stimule des cellules épithéliales du thymus qui produisent alors plus d'une autre protéine, l'interleukine 23 (IL-23).

*Celle-ci entraîne la différenciation des lymphocytes T en Th17, qui jouent un rôle majeur dans les maladies auto-immunes. Or les lymphocytes Th17 produisent de l'IL-17A qui stimule à son tour les cellules épithéliales thymiques à produire encore de l'IL-23. Nous avons aussi étudié miR-150, un micro-ARN surexprimé dans le thymus et le sang de patients AChR+. Les micro-ARN sont de tout petits ARN qui inhibent la transcription des gènes en protéines. Il a été constaté que l'ablation du thymus s'accompagne d'une baisse des miR-150 dans le sang en lien avec une évolution favorable de la pathologie. Nous avons donc étudié la régulation de son expression dans le thymus et les cellules périphériques. Nous avons observé une surexpression de miR-150 dans le thymus des patients en lien avec le degré d'hyperplasie du thymus. Par la suite, nous avons démontré que miR-150 est plus qu'un biomarqueur circulant. Sa surexpression module l'expression de gènes cibles dans les lymphocytes périphériques et favorise leur survie.*

## Myasthenia Gravis : étiologie, physiopathologie et approches thérapeutiques

**Quelles sont les principales perspectives 2020 et 2021 ?**

**R. L.P. :** D'une part, nous analysons les effets d'anticorps capables de bloquer la boucle IL-23/IL-17A que nous venons d'identifier. D'autre part, nous étudions d'autres micro-ARN soit en tant que biomarqueurs pour suivre l'évolution de la maladie, soit comme acteurs clés des changements thymiques associés à la maladie.

**Quels types de partenariats établissez-vous ?**

Nous avons des liens forts avec les cliniciens de l'Institut de Myologie et le service de réanimation de la Pitié-Salpêtrière, et de nombreux chirurgiens pour la collecte de tissus. La myasthénie étant une maladie rare, nous collaborons avec tous les laboratoires internationaux qui travaillent dans ce domaine. Enfin, nos modèles animaux intéressent des partenaires industriels.

POUR APPROFONDIR

**/ THÈME**

**Étude** de l'étiologie et de la physiopathologie de la myasthenia gravis, et identification d'approches thérapeutiques

**// ACTIVITÉS 2019**

- > Étude des causes et des conséquences de la dérégulation de l'expression de miR-150 chez les patients AChR+
- > Identification de la voie de signalisation impliquant l'IL-23 et l'IL17 dans la différenciation accrue de lymphocyte T naïfs en lymphocytes Th17 pathogènes chez les patients AChR+
- > Identification de la présence dans le thymus de personnes ayant eu un thymome, de centres germinatifs comme facteurs prédictifs du risque de développer une myasthénie
- > Étude des perturbateurs endocriniens sur le processus d'éducation des lymphocytes T



**//// COLLABORATIONS**

**• Au sein de l'Institut de Myologie**  
Équipe #03, Régénération, vieillissement et pathologies musculaires : orchestration cellulaire et moléculaire  
Groupe #06, Biothérapies des maladies du motoneurone – SLA et SMA (BOND)  
Équipe #08, Myopathies inflammatoires et thérapies innovantes ciblées  
Équipe #10, Connectivité neuromusculaire en santé & pathologies  
Service de Neuro-Myologie  
Laboratoire d'imagerie et de spectroscopie par RMN  
Myobank-AFM

**• En France**  
Service de réanimation – Hôpital La Pitié-Salpêtrière (Francis Bolgert, Sophie Demeret)  
Institut Mondor de Recherche Biomédicale (IMRB) (Frédéric Relaix)  
Institut Pasteur (Darragh Duffy, Frédérique Michel, Gérard Eberl)  
Microenvironnement, Cell differentiation, Immunology And Cancer (MICMAC) (Karin Tarte)  
Institut de médecine régénérative et biothérapie (Danièle Noël)  
Centre de transfusion sanguine de Clamart (Christophe Martinaud)

**• A l'international**  
Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta, Italie (Renato Mantegazza)  
Uppsala University, Suède (Anna Rostedt Punga)  
Université catholique de Louvain, Belgique (Adrian Liston)  
Université de Maastricht, Pays-Bas (Pilar Martinez, Mario Losen)  
Institut Pasteur hellénique, Grèce (Socrates Tzartos)  
Université d'Istanbul, Turquie (Erdem Tüzün)

**//// PERSPECTIVES 2020- 2021**

- > Recherche des origines de la surexpression de l'interféron  $\beta$  dans le thymus des patients AChR+
- > Étude de micro-ARN en lien avec l'expression anormale d'interféron  $\beta$  dans la myasthénie AChR+
- > Évaluation d'anticorps bloquant la voie IL-23/IL-17 dans des modèles animaux
- > Étude du rôle des perturbateurs endocriniens dans la susceptibilité des femmes aux maladies auto-immunes, notamment la myasthénie
- > Achèvement du phénotypage fonctionnel des cellules périphériques grâce à la cytométrie de masse (CyTOF)
- > Optimisation du processus de conditionnement des cellules souches mésenchymateuses (MSC) en vue d'un développement clinique



LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :

**OLIVIER BENVENISTE, PU-PH,**  
Directeur de Recherche au Centre  
de Recherche en Myologie

**Quelle est la thématique de recherche de votre équipe ?**

**Olivier Benveniste :** Nous travaillons sur l'immunologie du muscle. Cela inclut l'étude des myosites qui sont des myopathies inflammatoires, la recherche de thérapies innovantes, et l'analyse de l'inflammation dans les muscles provoquée par les traitements des cancers.

**Quels ont été les faits marquants de l'année 2019 ?**

**O. B. :** Dans la dermatomyosite avec anticorps anti-MDA5, nous avons identifié trois formes : peu sévère,

intermédiaire et très sévère selon les symptômes, respectivement dermato-rhumatologiques, musculaires ou associés à la maladie pulmonaire interstitielle. La dermatomyosite avec des anti-Mi2 s'est révélée quant à elle moins bénigne que supposée puisque associée à des cancers. Nous avons aussi identifié une sous-classe de lymphocytes, les CD8+, caractéristiques de certaines myosites à inclusions. Au niveau des traitements à l'essai, nous avons montré que la rapamycine peut bloquer l'évolution des myosites à inclusions. En revanche, le bimagrumab s'est révélé décevant. Le rituximab est, quant à lui, efficace dans la myopathie nécrosante avec anti-HMGCR. Enfin, nous avons continué l'étude d'une nouvelle myosite induite par l'immunothérapie utilisée en cancérologie.

**Quelles sont les principales perspectives 2020 et 2021 ?**

**O. B. :** Nos dix ans de travaux fondamentaux sur l'identification des auto-anticorps, la classification des maladies,

## Myopathies inflammatoires et thérapies innovantes ciblées

la compréhension des mécanismes immunologiques sous-jacents, nous ont permis de définir des approches thérapeutiques. De fait, nous allons débiter de nouveaux essais cliniques dans les dermatomyosites, les myosites à inclusions, la myosite auto-immune nécrosante et le syndrome des anti-synthétases.

**Quels types de partenariats établissez-vous ?**

Nous avons des collaborations académiques de longue date avec Andrew Mammen du NIH aux États-Unis et Ingrid Lundberg de l'Institut Karolinska en Suède, mais aussi plus récentes avec des équipes japonaise et chinoise du fait de notre visibilité scientifique.

Nous avons aussi des partenariats avec des industriels pour les essais cliniques. Dans ce cas, soit nous sommes porteurs des projets, soit ce sont eux qui font appel à nous.

POUR APPROFONDIR

### / THÈME

**Études** de médecine translationnelle ciblées sur l'immunologie du muscle, des myopathies inflammatoires primaires (myosites) aux réactions immunitaires provoquées par les immunothérapies utilisées en cancérologie.

### // ACTIVITÉS 2019

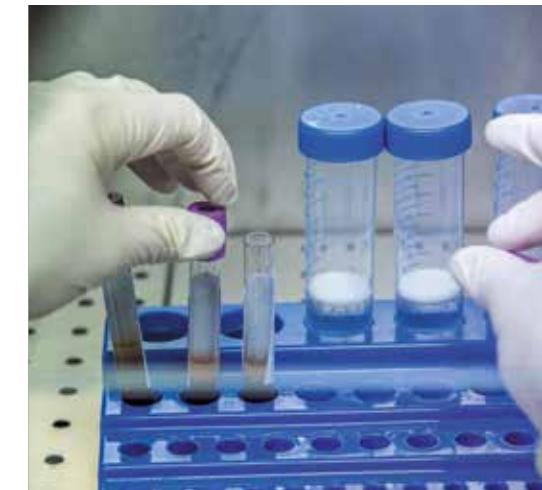
> Identification de trois phénotypes dans la dermatomyosite avec anticorps anti-MDA5  
> Découverte d'un haut risque de cancer associé à la dermatomyosite avec anti-corps anti-Mi2



> Caractérisation fine d'une sous-classe de lymphocytes, CD8+, dans les myosites à inclusions  
> Résultats positifs de l'étude rétrospective de patients traités avec le rituximab pour la myopathie nécrosante anti-HMGCR  
> Résultats positifs de l'essai clinique Rapami, avec le rituximab, dans les myosites à inclusions  
> Résultats décevants de l'essai clinique avec le bimagrumab dans les myosites à inclusions  
> Caractérisation des populations lymphocytaires effectrices dans les infiltrations inflammatoires  
> Étude d'une nouvelle myosite induite par l'immunothérapie utilisée en cancérologie

### /// PERSPECTIVES 2020-2021

> Standardisation de la détection des anticorps spécifiques des myosites  
> Analyse des taux de myostatine et d'interféron en tant que biomarqueurs potentiels de l'évolution des myosites  
> Étude du rôle pathogène des auto-anticorps  
> Étude du rôle des muscles dans les myosites  
> Essai clinique avec le baricitinib, un inhibiteur de JAK (Janus kinase), dans les formes réfractaires de dermatomyosite  
> Essai clinique du Zilucoplan, un inhibiteur du complément développé par UCB, dans une myopathie nécrosante auto-immune  
> Essai clinique de comparaison de l'endoxan et du tacrolimus dans le syndrome des anti-synthétases  
> Essai clinique de thérapie cellulaire dans les myosites à inclusions par injection musculaire de fraction vasculaire stromale autologue issue du tissu adipeux



### //// COLLABORATIONS

• **Au sein de l'Institut de Myologie**  
Équipe #02 Organisation de la cellule musculaire et thérapie de la myopathie centronucléaire dominante  
Équipe #03 Régénération, vieillissement et pathologies musculaires  
Équipe #07 Myasthenia Gravis  
Laboratoire d'imagerie et de spectroscopie par RMN  
Laboratoire d'histopathologie  
Laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire  
Service de Neuro-Myologie

• **En France**  
Médecine interne, hôpital de la Pitié-Salpêtrière  
Université de Rouen (Olivier Boyer)  
Institut NeuroMyoGène (Bénédicte Chazaud)  
Hôpital de la Timone (Emmanuelle Salort-Campana)  
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (Alain Meyer)

• **A l'international**  
Centre national de neurologie et de psychiatrie (Japon, Ichizo Nishino)  
NIH (États-Unis, Andrew Mammen, Gene-Jack Wang)  
Jewish General Hospital (Québec Montréal, Océane Landon-Cardinal)  
Institut Karolinska (Suède, Ingrid Lundberg)



équipe  
#09

## Voies de signalisation et muscles striés

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :  
**ANTOINE MUCHIR**, PhD, Chargé de Recherche Inserm, Responsable d'équipe au Centre de Recherche en Myologie

Quelle est la thématique de recherche de votre équipe ?

**Antoine Muchir** : Notre équipe s'intéresse aux atteintes cardiaques associées aux dystrophies musculaires. Nous mettons l'accent sur les cardiomyopathies liées aux mutations du gène des lamines de type A (LMNA). Nous travaillons avec des modèles cellulaires et animaux de ces pathologies, et nous développons des approches thérapeutiques.

Quels ont été les faits marquants de l'année 2019 ?

**A. M.** : Au niveau pathologique, la cardiomyopathie se traduit par la dilatation du cœur associée à des troubles électriques. Autrement dit, le cœur gagne en volume et perd en puissance, et ses cellules contractiles se désynchronisent. Nous avons identifié un des mécanismes sous-jacents à ces anomalies thérapeutiques électriques. Dans la cellule cardiaque porteuse de mutations du gène LMNA il y a une déstabilisation du réseau de microtubules du "squelette" de la cellule (cytosquelette). Or, quand on le stabilise à nouveau avec une petite molécule, le paclitaxel, on améliore de manière significative les troubles de conduction électrique chez un modèle murin de la maladie.

Le deuxième fait marquant est l'élaboration d'une cartographie cellulaire très précise du muscle squelettique, qui nous a permis de découvrir de nouvelles cellules, les ténocytes.

En cas de lésion, les cellules de la paroi des vaisseaux sanguins fusionnent avec les fibres musculaires et les renforcent.

Quelles sont les principales perspectives 2020 et 2021 ?

**A. M.** : Nous allons essayer de comprendre comment le réseau de microtubules est perturbé par les mutations LMNA, et pourquoi des lamines de type A mutées qui s'expriment dans le noyau de toutes les cellules de l'organisme ne sont délétères que dans le cœur. Nous allons également appliquer la technologie de la cartographie cellulaire au muscle cardiaque malade. L'idée est de vérifier si certaines de ces cellules sont modifiées, puis, si c'est le cas, de déterminer si elles ont une influence sur les troubles électriques. L'idée est de trouver alors des molécules susceptibles de contrecarrer leurs effets néfastes.

Quels types de partenariats établissez-vous ?

Nous avons des collaborations académiques aussi bien à l'Institut de Myologie que dans la galaxie AFM-Téléthon et à l'étranger. Enfin, dans la mesure où nous recherchons de petites molécules thérapeutiques, nous avons aussi de nombreux partenariats industriels.

POUR APPROFONDIR

### / THÈME

**Étude** des mécanismes moléculaires et cellulaires en jeu dans les cardiomyopathies associées aux mutations du gène des lamines de type A (LMNA).

**Développement** de stratégies thérapeutiques.

### // ACTIVITÉS 2019

> Découverte : le cytosquelette des microtubules régule la localisation de la connexine 43 et la conduction cardiaque dans la cardiomyopathie causée par une mutation de LMNA

> Élaboration de la première cartographie cellulaire exhaustive du muscle squelettique

> Caractérisation au niveau musculaire et respiratoire du modèle murin Lmna-H222P/H222P de la dystrophie musculaire Emery-Dreifuss (DMED)

> Étude chez le modèle murin 129S2 / SvPasCrl- LmnaH222P/H222P de la DMED de l'effet du background génétique sur les atteintes cardiaques

> Démonstration que les graisses saturées alimentaires favorisent les arythmies en activant NOX2 (NADPH oxydase 2)

> Participation au développement et à la validation d'un score de prédiction des risques de tachyarythmies ventriculaires dans les laminopathies

> Acquisition de la technologie de production des cellules iPS (cellules induites à la pluripotence) dans le cadre du projet Myopharm



### //// COLLABORATIONS

• **Au sein de l'Institut de Myologie**  
Équipe #01, Génétique et physiopathologie des maladies neuromusculaires liées à la matrice extracellulaire et du noyau  
Groupe #05, Thérapie génique pour la DMD & physiopathologie du muscle squelettique

• **Dans la galaxie AFM-Téléthon**  
I-Stem et Généthon à Evry

• **En France**

Service de cardiologie, Hôpital Cochin (Pr Karim Wahbi)  
Inserm, Université Paris-Sud, Paris-Saclay (Ana-Maria Gómez)  
Marseille Medical Genetics (Nicolas Lévy)  
Institut Jacques Monod (Antoine Jégou et Guillaume Romet-Lemonne)  
Institut Curie (Carsten Janke)  
UMR\_S970-INSERM Université de Paris (Jean-Sébastien Hulot)  
Centre de Référence des Maladies Cardiaques Héritaires & Sorbonne Universités, APHP (Philippe Charron)

• **A l'international**

Université de Columbia à New-York (Howard J. Worman, Gregg G. Gundersen)

• **Privées**

AlloMek, Chromadex, Fibrogen, Sanofi

### /// PERSPECTIVES 2020- 2021

> Étude des liens entre lamine de type A nucléaire mutée, le réseau d'actine et les microtubules, dans le tissu cardiaque

> Application de la cartographie cellulaire au muscle cardiaque pathologique dans les laminopathies

> Démarrage d'un projet d'édition du génome avec CRISPR-Cas9 sur des modèles murins et des cellules iPS issues de patients, dans les laminopathies

> Poursuite du développement d'une approche thérapeutique pharmacologique avec la société de biotechnologie AlloMek





LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :  
**CO-RESPONSABLES :**  
**BERTRAND FONTAINE, PU-PH,**  
 Sorbonne Université, AP-HP  
**LAURE STROCHLIC, PhD,** Chargée  
 de Recherche Inserm

Quelle est la thématique de recherche  
 de votre équipe ?

**Laure Strochlic :** Nous sommes centrés sur la synapse neuromusculaire, c'est-à-dire la jonction entre les nerfs et les muscles. Sans elle, il n'y a pas d'initiation, ni de contrôle du mouvement. Nous en étudions les mécanismes cellulaires et moléculaires mis en œuvre lors de son assemblage et sa maintenance, en condition normale — aux stades précoces du développement, aux plus tardifs, lors du vieillissement —, et

*dans la myasthénie congénitale génétique ou auto-immune et la sclérose latérale amyotrophique (SLA).*

Quels ont été les faits marquants de l'année 2019 ?

**L. S. :** Le premier est l'intégration en janvier de notre équipe au sein du Centre de recherche de l'Institut de Myologie. En effet, nous venons de l'Institut du cerveau (ICM) situé également sur le site de la Pitié-Salpêtrière.

Or, cette thématique de la jonction neuromusculaire était jusque-là absente à l'Institut de Myologie. Cela faisait donc sens que nous le rejoignons.

Le second est la publication du Dr Gaëlle Bruneteau, neurologue spécialiste de la SLA, qui développe des projets de recherche clinique centrés sur les dysfonctionnements de la jonction neuromusculaire dans cette pathologie. Grâce à une cohorte de malades atteints de SLA, elle a identifié les mécanismes qui rendent néfaste la stimulation électrique du nerf phrénique afin de provoquer des contractions du diaphragme.

## Connectivité neuromusculaire en santé et pathologies (NMCONNECT)

Quelles sont les principales perspectives 2020 et 2021 ?

**L. S. :** Nous devrions obtenir trois publications. L'une porte sur « comment la jonction neuromusculaire se met en place au cours du développement » ; la seconde sur l'étude de mécanismes physiopathologiques impliqués dans la myasthénie congénitale ; et la troisième étudie une approche thérapeutique dans la myasthénie. D'autre part, début 2020, nous avons soumis une demande d'essai clinique afin d'évaluer une stratégie pharmacologique susceptible de rétablir la connexion entre les nerfs et les muscles chez des malades.

Quels types de partenariats établissez-vous ?

**L. S. :** Au sein de notre équipe, nos projets s'appuient sur des interactions étroites entre cliniciens et chercheurs. Nous avons également des partenariats qui répondent à des besoins de compétences particulières, notamment dans le cadre de consortiums pour des maladies rares comme la myasthénie congénitale.



POUR APPROFONDIR

### / THÈME

> **Mécanismes** cellulaires et moléculaires qui sous-tendent l'assemblage et la maintenance de la synapse neuromusculaire en condition physiologique et pathologique.

Trois axes de recherche :

> **Axe 1 :** Comment la jonction neuromusculaire se met en place et se maintient tout au long de la vie. Identification des principales voies dérégulées à la JNM dans les diaphragmes embryonnaires

> **Axe 2 :** Comment la perturbation de la communication nerf/muscle conduit à des maladies neuromusculaires telles que la myasthénie et la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

> **Axe 3 :** Moduler la communication trans-synaptique pour rétablir une connectivité synaptique appropriée dans un contexte pathologique comme base d'interventions thérapeutiques

### // ACTIVITÉS 2019

> Intégration officielle de l'équipe au sein du Centre de recherche de l'Institut de Myologie

> Démonstration de l'altération de la ré-innervation locale de la myofibre du diaphragme en cas de stimulation du nerf phrénique dans la SLA

> Extension internationale du brevet déposé en 2015 pour une stratégie pharmacologique de régulation de la jonction neuromusculaire

### /// PERSPECTIVES 2020- 2021

> Soumission de trois articles sur les principales voies dérégulées dans les diaphragmes embryonnaires MuSKDCRD, des mécanismes physiopathologiques impliqués dans des cas de syndromes myasthéniques congénitaux ainsi qu'une piste thérapeutique pour la myasthénie

> Préparation d'un essai clinique pharmacologique dans la myasthénie

> Continuité des projets initiés à l'Institut du cerveau (ICM) et financés par l'AFM-Téléthon

### //// COLLABORATIONS

• **Au sein de l'Institut de Myologie :**  
 Toutes les équipes du Centre de recherche  
 Service de Neuro-Myologie  
 Plateforme d'essais cliniques I-Motion Adultes  
 Laboratoire d'histopathologie  
 Myobank-AFM

• **Dans la galaxie AFM-Téléthon :**  
 Généthon et I-Stem à Evry

• **En France**  
 Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) à Strasbourg  
 Institut NeuroMyoGène (INMG) à Lyon  
 À l'hôpital de La Pitié-Salpêtrière :  
 Département de neurologie  
 Unité de cardiomyogénétique  
 Unité cortex cérébral et respiration  
 Unité d'exploration fonctionnelle  
 Réseau français des myasthénies congénitales  
 Neurocentre Magendie de Bordeaux (Mireille Montcouquiol et Nathalie Sans)

• **A l'international**  
 Hôpital d'Ottawa au Canada (Hanns Lochmüller)



# Évaluation fonctionnelle du muscle

Elle se compose de **trois laboratoires et une banque de tissus** : le Laboratoire d'imagerie et de spectroscopie par résonance magnétique nucléaire, le Laboratoire d'histopathologie, le Laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire et le centre de ressources biologiques Myobank-AFM. En lien avec toutes les équipes de l'Institut, ils forment un écosystème favorisant les interactions et l'**émergence de projets innovants.**





## Laboratoire d'imagerie et de spectroscopie par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :  
**CO-RESPONSABLES :**  
**BENJAMIN MARTY, PhD**  
**ET HARMEN REYNGOUDT, PhD**

### Quelle est la thématique de votre équipe ?

**Benjamin Marty :** Nous développons des méthodes d'imagerie par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) pour suivre l'évolution des maladies neuromusculaires selon qu'elles sont traitées ou non. Pour cela, nous analysons le muscle sous différents aspects (contrastes) comme par exemple le volume, le pourcentage de graisse, le pH, etc. que nous quantifions.

**Harmen Reyngoudt :** Nous cherchons à diminuer le plus possible la durée des examens pour le confort des malades et nous évaluons aussi le muscle à l'exercice.

**B.M. :** Le graal est de trouver des contrastes qui servent de marqueurs très précoces et prédictifs de l'évolution de la maladie.

### Quels ont été les faits marquants de l'année 2019 ?

**H.R. :** Nous avons montré que le pH et la concentration en magnésium reflètent l'activité de la myopathie de Duchenne (DMD) dans le muscle. Nous avons aussi suivi l'évolution des infiltrations graisseuses au cours de la progression de cette même maladie.

**B.M. :** Chez des malades atteints de myopathie de Becker (BMD), nous avons observé que le cœur présentait des anomalies très précoces susceptibles d'entraîner plus tard des atteintes cardiaques. Enfin, en matière d'accélération des examens, nous avons mis au point une méthode qui permet d'évaluer en même temps le pourcentage de graisse et le T1, un paramètre d'activité de la maladie, en quelques secondes.

### Quelles sont les principales perspectives 2020 et 2021 ?

**H. R. :** Nous allons étudier l'évolution des infiltrations graisseuses dans d'autres maladies et évaluer si elle peut être prédictive du risque de perte de la marche. Nous participerons également aux histoires naturelles établies dans le cadre des essais cliniques de thérapie génique de Généthon

dans la DMD et la dystrophie musculaire des ceintures (LGMD) avec déficit en FKRP.

**B. M. :** Nous souhaitons augmenter la spécificité de nos mesures afin qu'elles reflètent mieux ce qui se passe dans le muscle, c'est-à-dire par exemple être capable de distinguer la dystrophie de l'inflammation à partir d'un même paramètre. Nous travaillons aussi sur une « cartographie » du pH car il est modifié bien avant que le muscle soit visiblement détruit.

**H. R. :** Enfin, nous allons chercher des financements pour évaluer nos outils sur le suivi de la maladie de Steinert (DMI), la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) et la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

### Quels types de partenariats établissez-vous ?

**B. M. :** Nous avons bien sûr des liens privilégiés avec les chercheurs et médecins de l'Institut de Myologie, mais aussi des collaborations étroites avec des équipes académiques suisses et autrichiennes. Les industriels font également appel à nos services.

### POUR APPROFONDIR

#### / THÈME

**Utilisation** de contrastes RMN quantifiés dans les contextes précliniques et cliniques des maladies neuromusculaires avec ou sans traitement.

**Objectifs :** déterminer la valeur pronostique des variables RMN sur la progression de la maladie, développer des outils pour étudier le muscle à l'effort et accélérer l'acquisition de données RMN.



#### // ACTIVITÉS 2019

> Démonstration : l'imagerie RMN quantitative cardiaque est un biomarqueur précoce de la cardiomyopathie de Becker

> Application de nouveaux contrastes — pH, concentration en [Mg+] et en sodium intracellulaire — comme biomarqueurs de l'activité de la maladie dans les muscles dystrophiques

> Modélisation de l'évolution du pourcentage de graisse dans le muscle pour prédire la progression de la DMD

> Nouvelle méthodologie d'acquisition rapide sous-échantillonnée (1 image en 10 secondes) pour la mesure simultanée du pourcentage de graisse et du T1 de l'eau

> Différenciation, à partir de méthodes de quantification du T2 de l'eau, des processus dystrophiques et inflammatoires

#### /// PERSPECTIVES 2020- 2021

> Application à d'autres pathologies du suivi du pourcentage de graisse comme marqueur prédictif du risque de perte de la marche

> Application de la RMN quantitative au diaphragme

> Démarrage de l'application des outils RMN à la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

> Augmentation de la spécificité des contrastes pour qu'ils reflètent mieux les processus pathologiques

> Établissement d'une cartographie pH dans le muscle

> Poursuite du projet d'intelligence artificielle pour l'accélération du traitement des acquisitions

> Participation à des études d'histoires naturelles dans le cadre des essais cliniques de thérapie génique de Généthon, dans la myopathie de Duchenne (DMD) et la LGMD avec déficit en FKRP

> Démarrage du projet d'application des outils RMN dans les membres supérieurs de patients atteints de dysferlinopathies avec la Fondation Jain

#### //// COLLABORATIONS

##### • Au sein de l'Institut de Myologie

Toutes les équipes du Centre de recherche Laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire  
 Service de Neuro-Myologie  
 Équipe Registres et Bases de données  
 Plateformes d'essais cliniques I-Motion Enfants et Adultes

##### • En France

Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort (EnvA), Maisons-Alfort

##### • A l'international

Université de neurologie de Berne (Suisse, Olivier Scheidegger)  
 Université de médecine de Vienne (Autriche, Martin Meyerspeer)  
 Jain Foundation (États-Unis)





pôle  
#02

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :

RESPONSABLE :  
**NORMA BEATRIZ ROMERO,**  
MD, PhD, AP-HP

Quelle est la thématique de votre équipe ?

**Norma Beatriz Romero :** Nous analysons les biopsies musculaires des patients atteints de maladies neuromusculaires, enfants et adultes, afin d'établir le diagnostic précis de la maladie, d'orienter le diagnostic génétique à venir et, si possible, les traitements

*Nous étudions en particulier la structure des fibres musculaires, la présence ou non d'inclusions, d'accumulations anormales de matières/substances, de certaines protéines, ou bien encore l'activité des enzymes. Nous recherchons aussi de nouvelles formes de myopathies et analysons régulièrement les biopsies conservées depuis 1970 et pour lesquelles le diagnostic n'a pas encore été établi.*

Quels ont été les faits marquants de l'année 2019 ?

**N.B. R. :** Nous avons identifié et caractérisé plusieurs formes de myopathies congénitales, en particulier des myopathies à cores, et contribué ainsi à la découverte de nouveaux gènes parmi lesquels *PYROXD1* et *ACTN2*. Par ailleurs, nous avons décrit de nouvelles conséquences sur le tissu musculaire de myopathies dont les gènes avaient été identifiés. Ainsi, dans les myopathies récessives liées à des mutations de *RYR1* (Dusty core disease),

## Laboratoire d'histopathologie

*nous avons observé la présence de « dusty core » (littéralement « des noyaux poussiéreux ») qui sont des marqueurs morphologiques de cette pathologie.*

*Nous avons également identifié et publié de nouveaux phénotypes morphologiques pour des myopathies associées à des gènes connus parmi lesquels *HNRNPDL*, *PYGM*, *GGPS1*, *EXOSC3*, *FLNC*.*

Quelles sont les principales perspectives 2020 et 2021 ?

**N.B. R. :** Dans le cadre de recherche de nouveaux gènes, nous allons continuer à travailler sur des myopathies congénitales dont les gènes n'ont pas encore été identifiés grâce à l'identification et la caractérisation de cohortes homogènes indispensables à ces analyses. Nous allons contribuer également à la recherche de signatures moléculaires dans les cas de myopathies congénitales génétiquement identifiées, et à l'étude de formes rares de dystrophies musculaires et de myopathies autophagiques. Enfin, nous menons un projet d'analyse des biopsies musculaires grâce à l'intelligence artificielle.

Quels types de partenariats établissez-vous ?

**N.B. R. :** Nous collaborons bien sûr avec l'ensemble des équipes, laboratoires et plateformes de l'Institut de Myologie. Nous avons également de nombreux projets avec des équipes nationales et internationales partout dans le monde.

POUR APPROFONDIR

/ THÈME

**Analyse** des biopsies musculaires pour l'identification et la caractérisation, au plan morphologique, des maladies neuro-musculaires d'origine génétique, de l'enfant et de l'adulte, pour le diagnostic, l'étude clinique et le développement d'applications thérapeutiques.

// ACTIVITÉS 2019

**Identification et caractérisation de myopathies associées à de nouveaux gènes :**

> Des variants de l'oxydoréductase *PYROXD1* provoquent une myopathie à début précoce avec des noyaux internalisés et une désorganisation myofibrillaire  
> Les mutations *ACTN2* provoquent une « maladie à cores à structure multiple » (MsCD)

**Identification et caractérisation de nouveaux phénotypes de myopathies associés à des gènes précédemment identifiés**

> «Dusty core», un marqueur morphologique très représentatif des myopathies récessives liées à *AR-RYR1*  
> Identification des myopathies liées à *AD-HNRNPDL* parmi les myopathies vacuolaires à bord autophagique comme avec les autres protéinopathies multisystèmes  
> Identification de la désorganisation du sarcomère et des corps à némaline dans les biopsies musculaires de patients atteints d'hypoplasie pontocérébelleuse de type 1 liée à *EXOSC3*  
> Identification chez des patients atteints de myopathie centronucléaire d'un pattern morphologique caractérisé par la présence d'un nombre variable de fibres musculaires « en collerettes »  
> Participation à l'Atlas du muscle normal et pathologique

/// PERSPECTIVES 2020- 2021

**Poursuite des études conduisant à l'identification de nouvelles formes de myopathies**

> Caractérisation clinique, morphologique, génétique et physiopathologique de myopathies congénitales non liées à des gènes connus : myopathies centronucléaires, à core, à némalines, à inclusions diverses et avec anomalies de l'enveloppe nucléaire, etc.

> Myopathies avec agrégats de protéines et/ou autophagie : étude de plusieurs familles

> Contribution à l'étude de formes rares de dystrophies musculaires : plectinopathies, alphadystroglycanopathies, laminopathies, collagénopathies

**Analyse exhaustive des données morphologiques de la collection de biopsies musculaires du laboratoire (14 000)**

> Analyse des biopsies des muscles squelettiques d'individus d'âges différents, du nouveau-né à l'adulte grâce à l'intelligence artificielle

> Analyse morphologique approfondie des biopsies musculaires réalisées pendant la période néonatale

> Atlas du muscle normal et pathologique, adulte et enfant.



//// COLLABORATIONS

• **Au sein de l'Institut de Myologie**  
L'ensemble des équipes du Centre de recherche, des laboratoires et plateformes.

• **Au sein de la galaxie AFM-Téléthon**  
Généthon, Évry

• **En France**  
IGBMC, Illkirch  
GHUPS, Paris  
Hôpital Raymond Poincaré, Garches

• **A l'international**  
NIH, États-Unis  
Harry Perkins institute of medical research, Australie  
Université de Sao Paulo, Brésil  
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Espagne  
Hôpital Garrahan, Buenos Aires, Argentine



pôle

#03

## Laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :  
DIRECTEUR :  
**JEAN-YVES HOGREL, PhD**

### Quelle est la thématique de votre équipe ?

**Jean-Yves Hogrel :** Nous évaluons les patients atteints de maladie neuromusculaire dans l'évolution de leur pathologie avec ou sans traitement. Il est en effet crucial de savoir détecter une perte ou une récupération neuromusculaire. Or, ces malades présentent des symptômes très hétérogènes, parfois très lourds ; il faut donc des outils et des méthodes d'évaluation adaptés.

### Quels ont été les faits marquants de l'année 2019 ?

**J.Y. H. :** Nous avons déposé un brevet pour un outil de mesure de la quantité de masse musculaire maigre d'un segment, par exemple d'une cuisse. Il est aussi fiable qu'un examen d'imagerie et très facile à transporter. Nous pourrions donc évaluer les malades qui ne peuvent pas bénéficier d'une IRM et même faire ces mesures à domicile, le tout à un coût raisonnable. Nous avons finalisé la base de données de plus de 200 patients atteints de myopathie de Duchenne, suivis pendant 1 à 7 ans avec le Myoset qui comprend trois outils : MyoGrip, MyoPinch et MoviPlate. Elle montre que mesurer le pourcentage de force prédite par rapport l'âge par exemple est plus informatif et robuste que la force absolue (en kg). Enfin, l'étude MGEX qui vient de s'achever, montre qu'une activité physique régulière avec un rameur à domicile chez des patients atteints de myasthénie améliore certains symptômes et prévient les crises, mais elle est sans impact statistiquement mesurable sur la qualité de vie.

### Quelles sont les principales perspectives 2020 et 2021 ?

**J.Y. H. :** Nous souhaitons créer une spin-off qui permette une valorisation industrielle de nos outils. Par ailleurs, nous sommes de plus en plus sollicités par les laboratoires privés qui veulent les utiliser dans des essais cliniques, notamment dans la myopathie de Duchenne, l'amyotrophie spinale, la myopathie myotubulaire, la myopathie GNE. Cette activité de prestation de services doit être renforcée car elle contribue aussi à la valorisation de nos outils et méthodes et au financement de nos activités.

### Quels types de partenariats établissez-vous ?

**J.Y. H. :** Nous avons bien sûr des partenariats privilégiés au sein de l'Institut de Myologie, avec l'Institut du Cerveau (ICM) et les services de médecine interne et de pneumologie de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière. Mais selon les opportunités et les besoins, nous collaborons avec des équipes internationales, par exemple pour les histoires naturelles de pathologies très rares.

## POUR APPROFONDIR

### / THÈME

- > **Développement** d'outils et de méthodes d'évaluation de la fonction neuromusculaire
- > **Diagnostic** de myopathies métaboliques, établissement d'histoires naturelles des pathologies neuromusculaires, meilleure connaissance de leur physiopathologie
- > **Essais** thérapeutiques
- > **Etudes** de surveillance après mise sur le marché
- > **Prestation** de services

### // ACTIVITÉS 2019

- > Les outils et méthodes du laboratoire ont été impliqués dans une vingtaine de projets de recherche clinique et d'histoires naturelles (myopathie de Duchenne, myopathie myotubulaire, dysferlinopathies)
- > Méthode et outil de mesure du volume musculaire maigre par bioimpédancemétrie- Dépôt du brevet
- > Projet RespiMyo soutenu par la Fondation EDF : validation d'Elastodiaph, une nouvelle technique non invasive d'exploration du diaphragme.
- > Achèvement de la base de données Myoset (MyoGrip, MyoPinch et MoviPlate) dans la DMD : la force prédite est une valeur de référence plus robuste pour les essais cliniques que la force absolue
- > Validation du MyoQuad, un outil de mesure de la force du quadriceps
- > Évaluation du devenir à long terme (10 ans) des patients atteints de la maladie de Pompe et traités avec le Myozyme (cohorte LOTS en collaboration avec le centre Erasmus de Rotterdam)
- > Étude MGEX : évaluation de l'effet de l'activité physique sur la qualité de vie de malades atteints de myasthénie



### //// COLLABORATIONS

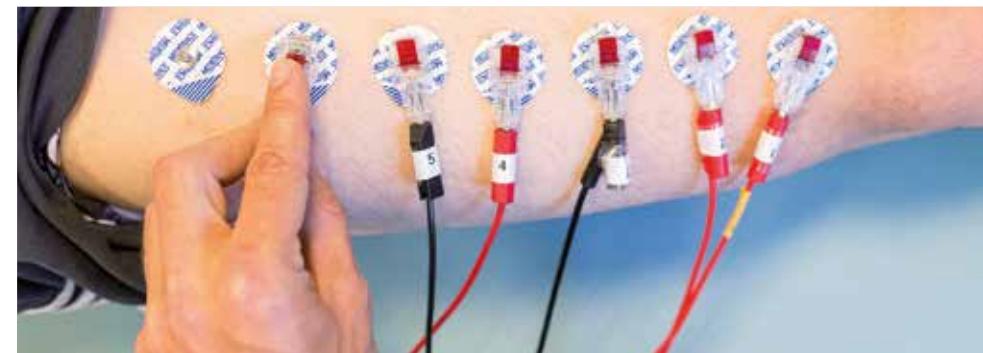
- **Au sein de l'Institut de Myologie**  
La plupart des équipes du Centre de recherche, les laboratoires et les plateformes d'essais cliniques.
- **Au sein de la galaxie AFM-Téléthon**  
Généthon et I-Stem à Evry

### /// PERSPECTIVES 2020- 2021

- > Participation aux essais cliniques dans la myopathie de Duchenne, l'amyotrophie spinale, la myopathie myotubulaire, les myopathies GNE, la myopathie des ceintures avec déficit en FKRP
- > Création d'une spin-off du laboratoire pour une valorisation industrielle des outils et méthodes développés par le laboratoire
- > Renforcer l'activité de prestataire de services auprès des industriels

- **En France**  
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière (service de pneumologie, unité de soins intensifs, service de neurologie, service de biochimie)  
Institut du Cerveau (ICM)  
Diverses universités, hôpitaux et équipes académiques notamment via la filière Filnemus

- **A l'international**  
Nijmegen, Copenhague, Newcastle, Londres, Louvain, Munich, Rome, Leiden, Gent, Essen, Rotterdam  
Boston, Chicago, Gainesville, Philadelphie, Baltimore, Columbus, New-York, Bethesda, Stanford, Seattle, Dallas, Québec



LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :

**BERTRAND FONTAINE**

PU-PH, Sorbonne Université, AP-HP  
Responsable de la plateforme

**STÉPHANE VASSEUR**

Coordinateur Responsable qualité

**MAUD CHAPART-LECLERT**

Assistante de Recherche

**Quelle est la thématique de votre équipe ?**

**Maud Chapart-Leclert :** Nous encourageons les études sur les maladies neuromusculaires et du muscle en fournissant des ressources biologiques humaines aux équipes de recherche. Nous maîtrisons l'ensemble des processus, de la collecte à la mise à disposition.

**Stéphane Vasseur :** Nous assurons aussi des prestations pour les essais cliniques et nous sommes impliqués dans les processus de biopsie avec les promoteurs et les investigateurs.

**Quels ont été les faits marquants de l'année 2019 ?**

**S. V. :** Concernant les essais cliniques, nous avons continué à préparer les biopsies pour Essence et Wave dans la myopathie de Duchenne (DMD). De même, nous avons préparé l'essai Aspiro de thérapie génique dans la myopathie myotubulaire.

**M. C.L. :** Par ailleurs, nous collectons des échantillons diaphragmatiques post mortem dans le cadre du projet Diavital, qui étudie le dysfonctionnement du diaphragme lié à la ventilation mécanique. Nous avons aussi fourni des ressources biologiques pour des xénogreffes (greffes inter-espèces) pour l'étude de la régénération musculaire en chirurgie reconstructrice et l'évaluation de stratégies thérapeutiques.

**S. V. :** Nous avons aussi commencé à travailler sur le projet international de comparaison standardisée des cellules candidates pour la thérapie cellulaire, soutenu par l'AFM-Téléthon ; un projet pour lequel, le Ministère de l'Enseignement

## Myobank-AFM

supérieur, de la Recherche et de l'Innovation nous a donné l'accord d'exportation et d'importation des échantillons musculaires. Il a également renouvelé notre autorisation d'activité de cession d'échantillons pour les cinq prochaines années.

**Quelles sont les principales perspectives 2020 et 2021 ?**

**M. C.L. :** Dans le cadre du projet des cellules candidates pour la thérapie cellulaire, nous allons envoyer les échantillons de muscle cryoconservés à différentes équipes. Puis nous récupérerons les cellules obtenues de ces échantillons et les transmettrons au chef de projet qui les testera.

Nous participerons aussi à la préparation des essais cliniques de thérapies géniques de Généthron dans la DMD et la dystrophie musculaire des ceintures (LGMD) avec déficit en FKRP.

**Quels types de partenariats établissez-vous ?**

**S. V. :** Nous collaborons avec l'ensemble de l'Institut des Biothérapies et nous sommes ouverts aux équipes extérieures académiques et/ou industrielles sous réserve de la pertinence de leurs travaux pour la recherche sur les maladies neuromusculaires et du muscle. Le conseil scientifique de Myobank valide l'ensemble des demandes et des prestations associées.



POUR APPROFONDIR

**/ THÈME**

**>La Myobank-AFM** et ses objectifs correspondent à la définition des Centres de Ressources Biologiques et elle est en conformité avec la législation en vigueur. **>Elle est certifiée** pour la collecte, la réception, la préparation, la conservation et la mise à disposition de ressources biologiques. L'AFNOR l'a jugée conforme aux exigences requises par la norme NF S96-900.

**// ACTIVITÉS 2019**

**En 2019, la Myobank-AFM a été remerciée dans 13 publications scientifiques.**

- >Participation à l'essai Essence (SRP-4045 et SRP-4053) sur la DMD
- >Participation aux 3 essais Wave, Dystance et OLE (WVE-210201) chez des patients ambulatoires atteints de DMD
- >Préparation de l'essai Aspiro dans la myopathie myotubulaire liée à l'X
- >Collecte des fluides des malades atteints de SMA traités avec le nusinersen
- >Poursuite du projet Diavital d'étude du dysfonctionnement du diaphragme lié à la ventilation mécanique au cours du vieillissement
- >Préparation d'échantillons de muscle frais pour la mise au point d'un modèle préclinique de xénogreffe de muscle squelettique humain pour l'étude de la régénération musculaire en chirurgie reconstructrice et l'évaluation de stratégies thérapeutiques
- >Préparation du projet « Comparaison standardisée de l'efficacité de greffe de différentes catégories de cellules progénitrices musculaires humaines »

**/// PERSPECTIVES 2020- 2021**

- >Poursuivre la collecte de ressources biologiques dans les maladies neuromusculaires et du muscle
- >Participation à l'étude prospective d'histoire naturelle et fonctionnelle LGMD avec déficit en FKRP en prévision d'un essai de thérapie génique
- >Mise à disposition d'échantillons DMD et contrôle dans le cadre de l'essai de thérapie génique avec une micro-dystrophine (GN0004) de Généthron
- >Mise à disposition d'échantillons de muscle cryoconservés aux équipes internationales du projet « Comparaison standardisée de l'efficacité de greffe de différentes catégories de cellules progénitrices musculaires humaines »
- >Contribution à la Plateforme d'immortalisation de cellules humaines « Myoline » de l'Institut de Myologie et à la Banque de Généthron pour myoblastes et fibroblastes.

**//// COLLABORATIONS**

• **Au sein de l'Institut de Myologie**  
Equipes du Centre de recherche Laboratoire d'histopathologie Service de Neuro-Myologie Plateformes d'essais cliniques I-Motion Enfants et Adultes

• **Au sein de la galaxie AFM-Téléthon**  
Généthron et I-Stem à Evry

• **En France**  
Collaborations académiques nationales (Dijon, Lille, Tours, Limoges, Angoulême,...)

• **A l'international**  
Collaborations académiques internationales (Etats-Unis, Grande-Bretagne, Italie, Japon,...) et industrielles





# 03

# Études cliniques

Les études cliniques sont **au cœur de l'activité de l'Institut de Myologie** qui comprend deux plateformes d'essais cliniques pour les maladies neuromusculaires, **I-Motion pédiatrique et adultes**, et le pôle **Registres et Bases de données**, dédié au développement et au suivi de bases de données, registres, observatoires et suivis de cohortes. Les plateformes d'essais cliniques permettent la prise en charge clinique de patients, enfants ou adultes, l'évaluation de nouveaux traitements, et **la réalisation d'essais cliniques innovants.**



# # I-Motion

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :  
**ODILE BOESPFLUG-TANGUY**  
 MD, PhD, PU-PH AP-HP  
 Responsable de la plateforme



**Quelle est la thématique de recherche de votre équipe ?**

**Odile Boesflug-Tanguy :** I-Motion est une plateforme dédiée aux essais cliniques pédiatriques menés dans les maladies neuromusculaires, dont nous sommes promoteurs ou investigateurs. Par ailleurs, elle a une activité de soins en lien avec le centre de référence de l'hôpital Trousseau (Paris 12ème) où elle se situe.

**Quels ont été les faits marquants de l'année 2019 ?**

**O. B.T. :** Le premier est indéniablement la participation à deux essais de thérapie génique dans la myopathie myotubulaire liée à l'X avec AT132 et dans l'amyotrophie spinale (SMA) avec le Zolgensma® qui a, en outre, bénéficié d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) individuelle, puis de cohorte. Autre fait important, nous avons continué à administrer des oligonucléotides antisens pour la myopathie de Duchenne (DMD). Et, toujours dans cette pathologie, nous avons débuté, l'étude d'histoire naturelle pour l'essai clinique de thérapie génique avec la micro-dystrophine, dont Généthon est le promoteur. Enfin, au total, en 2019, 110 malades ont été inclus dans 16 essais cliniques.

**Quelles sont les principales perspectives 2020 et 2021 ?**

**O. B.T. :** Pour les SMA de type 1 et 2, nous pourrions choisir entre trois traitements : le Zolgensma®, le nusinersen (Spinraza®)

et le Risdiplam (RO7034067) qui vient d'obtenir une ATU. Par ailleurs, l'essai avec la micro-dystrophine dans la DMD de Généthon devrait débuter. Toujours dans la DMD, nous avons postulé à une étude pour limiter la fibrose dans les muscles squelettiques et cardiaque, chez les malades non ambulants. Nous souhaitons aussi lancer l'histoire naturelle des sarcoglycanopathies. Enfin, nous espérons que les nouveaux oligonucléotides antisens de Sarepta, actuellement à l'essai, seront disponibles.

**Quels types de partenariats établissez-vous ?**

**O. B.T. :** Nous sommes souvent associés à l'élaboration des essais de phase 1/2. Lors des phases 3, nous sommes davantage des exécutants. Pour les histoires naturelles, nous travaillons au niveau européen. Par ailleurs, nous collaborons avec le laboratoire Roche qui souhaite être au plus proche de la vie quotidienne des malades. Enfin, nous partageons notre expérience des essais avec les centres de références et au sein du réseau Filnemus.

POUR APPROFONDIR

## / THÈME

**Essais cliniques** pédiatriques innovants et soins dans les maladies neuromusculaires

## // ACTIVITÉS 2019

110 patients ont été inclus dans 16 protocoles de recherche clinique dont 2 essais de thérapie génique, 2 études d'histoires naturelles et 1 registre.

## Essais cliniques

### Amyotrophie spinale

FIREFISH - SUNFISH - Roche - Risdiplam (épissage de SMN2) - 22 patients  
 STRIVE - AveXis - AVXS-101 (thérapie génique) - 2 patients  
 IONIS-CS11-SHINE - Biogen - Nusinersen (épissage de SMN2) - 4 patients

### Dystrophie musculaire de Duchenne

SRP 4658-102 - SRP 4658-102 OLE - Sarepta - Étéplirsén (saut de l'exon 51) - 10 patients  
 ESSENCE - Sarepta - SRP-4045 et SRP-4053 (saut des exons 45 et 53) - 9 patients suivis  
 ITALFARMACO 48 - ITALFARMACO - Givinstat (inhibition de l'activité des histones désacétylases) - 6 patients  
 PTC-PASS - PTC - Translarna (translecture de codon STOP) - 7 patients  
 SIDEROS - SIDEROS-E - Santhera - Idebenone (fonction respiratoire) - 8 patients  
 SPITFIRE - Roche - RO7239361 (anti-myostatine) - 3 patients  
 DYSTANCE\_51 - Wave - WVE-210201 (saut de l'exon 51) - 2 patients  
 WAVE-OLE - Wave - WVE-210201 (saut de l'exon 51) - 4 patients

### Myopathie myotubulaire

ASPIRO - Audentes Therapeutics - AT132 (thérapie génique) - 2 patients

### Histoires naturelles et registres

NATHIS-DMD - Institut de Myologie - Suivi de l'atteinte neuromusculaire dans la DMD - 6 patients  
 NATHIS-CNM - Institut de Myologie - Histoire naturelle de la myopathie myotubulaire et d'autres myopathies centronucléaires - 18 patients  
 Registre SMA : Registre français des patients atteints d'amyotrophie spinale

## /// PERSPECTIVES 2020- 2021

En 2020, 97 patients devraient être inclus dans 17 protocoles de recherche clinique dont 3 essais de thérapie génique, 3 études d'histoires naturelles et 1 registre.

FGCL-3019-093 - Fibrogen - Pamrevlumab (limiter la fibrose / DMD) - 8 patients envisagés  
 P1-GM-101 - Lysogène - LYS-GM101 (thérapie génique / gangliosidose à GM1) - 4-5 patients envisagés  
 SRP4045-302 - Sarepta - SRP-4045 (saut d'exon 45 / DMD) - 10 patients envisagés  
 SRP4658-402 - SRP4658-407 - Sarepta - Étéplirsén (saut d'exon 51 / DMD) - 30 à 35 patients envisagés

AVEXIS-LT AveXis - AVXS-101 (thérapie génique / SMA) - 2 patients envisagés  
 LIBERI - Audentes Therapeutics - AT132 (thérapie génique / myopathie myotubulaire liée à l'X) - plus de 5 patients envisagés  
 GNT-014-MDYF - Généthon - GNT 014 (thérapie génique / DMD) - 6 patients envisagés  
 NATHIS SARCOGLYCANOPATHIE - Institut de Myologie - Histoire naturelle des sarcoglycanopathies

## //// COLLABORATIONS

- **Au sein de de la galaxie AFM-Téléthon**  
Généthon, Evry
- **En France**  
Hôpital Trousseau, Paris  
Centres de références des maladies neuromusculaires français (Angers, Strasbourg, Toulouse)  
Réseau Filnemus
- **A l'international**  
Centres européens (Grande-Bretagne, Italie)
- **Dans le secteur privé**  
Pfizer, Roche, Sarepta.



# #1-Motion Adultes

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :

**BERTRAND FONTAINE**

PU-PH, Sorbonne Université, AP-HP  
Responsable de la plateforme

**GIORGIA QUERIN, MD, PHD**

Médecin coordinateur

**Quelle est la thématique de recherche de votre équipe ?**

**Giorgia Querin :** Historiquement, les recherches cliniques étaient focalisées sur les enfants. Or, il y a de plus en plus de traitements qui peuvent être évalués chez les adultes. C'est pour répondre à ces nouveaux besoins qu'a été mise en place cette plateforme en 2019.

**Quels ont été les faits marquants de l'année 2019 ?**

**G. Q. :** C'est la création officielle de la plateforme d'essais cliniques Adultes. Il y a eu un grand travail de structuration et d'interaction avec les industriels et des groupes académiques pour préparer les différents protocoles d'essais cliniques auxquels nous allons participer.

**Quelles sont les principales perspectives 2020 et 2021 ?**

**G. Q. :** Nous avons débuté une histoire naturelle de la dystrophie musculaire des ceintures (LGMD) avec déficit en FKRP. Six malades sur les vingt prévus sont inclus. L'étude d'histoire naturelle des dysferlinopathies financée par la Fondation Jain avec au moins 15 patients va aussi démarrer. Ces études sont importantes car des traitements pourraient être disponibles dès 2021.

De nombreux essais cliniques vont débuter. Nous participerons à l'essai de phase III du zilucoplan développé par UCB dans la myasthénie auto-immune destiné aux patients qui s'aggravent. Il y aura deux protocoles pour des myopathies inflammatoires, la dermatomyosite et la myopathie nécrosante auto-immune, qui évalueront respectivement le Hizentra® et à nouveau le zilucoplan.

En collaboration avec le CHU de Nice, nous allons évaluer le Spinraza® chez les patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) de type II, avec des formes très chroniques.

*L'objectif est de vérifier si le traitement est efficace même quand les malades ont perdu la marche.*

*Dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA), il y a un protocole qui a un double intérêt. D'une part, il s'agit d'évaluer si le salbutamol, un médicament déjà utilisé chez les malades qui ont une SMA, améliore la fatigabilité musculaire. D'autre part, il y a une partie d'évaluation neuromusculaire faite en collaboration avec le laboratoire d'évaluation fonctionnelle et celui d'imagerie RMN car les muscles de ces patients n'ont jamais été vraiment étudiés.*

*Enfin, nous avons toute une liste d'études rétrospectives à partir de bases de données.*

**Quels types de partenariats établissez-vous ?**

**G. Q. :** Nous sommes amenés à collaborer aussi bien avec des équipes académiques que des industriels. Enfin, nous avons des liens privilégiés avec les autres laboratoires de l'AFM-Téléthon. Et lorsque les projets arrivent chez nous, c'est que l'histoire est positive.

POUR APPROFONDIR

## / LISTE DES ESSAIS CLINIQUES

**>GNT-015-FKRP :** Étude longitudinale prospective de l'histoire naturelle et de l'état fonctionnel des patients atteints de dystrophie musculaire des ceintures avec déficit en FKRP (22 patients prévus)

**>UCB MG003 :** Essai de phase III, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, évaluant l'efficacité et l'innocuité du rozanolizumab chez des patients adultes atteints de myasthénie généralisée (7-9 patients prévus)

**>IgPro20\_3007 :** Essai visant à évaluer l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique d'IgPro20 (immunoglobuline sous-cutanée, Hizentra®) chez les adultes atteints de dermatomyosite (DM) (3-4 patients prévus)

**>RA101495-02.202 :** Essai de phase II, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo visant à évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance, et l'efficacité du zilucoplan chez des patients atteints de myopathie nécrosante auto-immune (MNAI) (5 patients prévus)

**>CATR-PAT :** Cyclophosphamide et azathioprine vs tacrolimus dans le syndrome antisyntétase avec une pneumopathie interstitielle (ILD)

**>SPIN2 :** Étude multicentrique, interventionnelle, en ouvert pour suivre l'évolution de la fonction motrice chez les patients adultes atteints de SMA de type II traités par Spinraza®  
Promoteur : CHU Nice (6-7 patients prévus)

**>WALKALS :** Étude pilote de phase II pour évaluer l'effet du salbutamol sur la capacité de marche chez les patients SLA ambulatoires (36 patients prévus)

**>ADSVF-in-IBM :** Thérapie cellulaire pour les myosites à inclusions par injection musculaire de fraction vasculaire stromale autologue non cultivée issue du tissu adipeux (ADSVF) (20 patients prévus)

**>JAIN-COS2 :** Étude internationale des caractéristiques cliniques de la dysferlinopathie  
Promoteur : Institut de Myologie (35 patients prévus)



**>MYO-COVID-MRI :** Évaluation de l'atteinte musculaire chronique chez des sujets guéris d'une infection à COVID-19

**>AMNA :** L'annonce diagnostique d'une maladie neuromusculaire à l'âge adulte, les répercussions psychologiques des processus de communication entre médecin et patient



Dr Giorgia Querin

Kuberaka Mariampillai

Adel Belamri

Dina Ferhat

# #Registres et bases de données

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :

**KARIM WAHBI**, MD, PhD, PU-PH AP-HP, cardiologue à l'hôpital Cochin Responsable du pôle Registres et bases de données à l'Institut de Myologie

Quelle est la thématique de recherche de votre équipe ?

**Karim Wahbi** : L'équipe est dédiée au développement et au suivi de bases de données, registres, observatoires et suivis de cohortes développés au niveau de l'Île-de-France et au niveau national. L'objectif de ces projets de promotion académique ou industrielle est de collecter des données épidémiologiques, d'histoire naturelle, d'évaluer l'effet de traitements et de préparer des essais thérapeutiques futurs.

Quels ont été les faits marquants de l'année 2019 ?

**K. W.** : L'exploitation des données de l'Observatoire français des laminopathies et des émerinopathies, OPALE, a permis de déterminer un score prédictif de la survenue des tachycardies ventriculaires dans les laminopathies. Cela va faciliter l'identification des malades qui ont besoin d'un défibrillateur automatique implantable.

L'observatoire des maladies mitochondriales a montré une prévalence de l'hypertension artérielle plus importante chez ces malades que dans la population générale.

Enfin, grâce à la base de données Cœur Becker, nous avons fait une évaluation complète des troubles structurels et fonctionnels du muscle cardiaque chez des malades atteints de dystrophie musculaire de Becker à l'aide de l'imagerie quantitative par résonance magnétique cardiaque (RMN).

Elle a montré des anomalies très précoces du cœur qui pourraient entraîner plus tard la survenue de pathologies cardiaques.

Quelles sont les principales perspectives 2020 et 2021 ?

**K. W.** : Nous souhaitons étendre ces registres et bases de données à tous les centres de référence des maladies neuromusculaires français. Nous avons également des projets dits de big data, omics et d'intelligence artificielle.

Quels types de partenariats établissez-vous ?

**K. W.** : Nous collaborons avec différentes équipes, laboratoires et plateformes de l'Institut de Myologie. En outre, nous interagissons avec les centres de référence des maladies neuromusculaires français et la Filière de santé maladies neuromusculaires (Filnemus). Nous sommes également en lien avec des équipes académiques internationales.

POUR APPROFONDIR

**Les registres et bases de données actuellement disponibles**

A ce jour, 3 219 patients sont inclus dans les 6 registres et bases de données.

- > Base de données française des maladies mitochondriales
- > Observatoire français OPALE des laminopathies et des émerinopathies
- > Registre glycogénoses de type III (GDS3)
- > Registre cœur et dystrophie myotonique de type 1 (DMI ou maladie de Steinert)
- > Cohorte cœur et dystrophie musculaire de Becker
- > Registre maladie de Pompe

**/ ACTIVITÉS 2019**

- > Développement et validation d'un nouveau score de prédiction du risque vital de tachycardie ventriculaire dans les laminopathies
- > Prévalence élevée d'hypertension artérielle chez les patients atteints de maladies mitochondriales



- > Évaluation complète des altérations structurelles et fonctionnelles du myocarde dans la dystrophie musculaire de Becker (BMD) par imagerie quantitative en cardio-IRM
- > Participation à une étude établissant que les myopathies congénitales sont généralement associées à un phénotype cardiaque modéré

**// PERSPECTIVES 2020- 2021**

- > Extension des registres et bases de données à tous les centres de référence de maladies neuromusculaires français
- > Projets : Big data / OMICS / Intelligence artificielle

**/// COLLABORATIONS**

• **Au sein de l'Institut de Myologie**  
Équipe #01 Génétique et physiopathologie des maladies neuromusculaires liées à la matrice extracellulaire et du noyau  
Équipe #04 Repeat Expansions & Myotonic Dystrophy (REDs)  
Équipe #09 Voies de signalisation et muscles striés  
Laboratoire d'imagerie et de spectroscopie par RMN  
Laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire  
Myobank-AFM

• **Au sein de la galaxie AFM-Téléthon**  
Généthon et I-Stem à Evry

• **En France**  
Paris cardiovascular research center (PARCC)  
Bases de données myopathies inflammatoires et dystrophinopathies  
Centres de référence des maladies neuromusculaires français  
Filnemus  
Centre de recherche en épidémiologie et statistiques Sorbonne Paris Cité (CRESS)

• **A l'international**  
UCL (Londres, Grande-Bretagne)  
Harvard (Boston, États-Unis)  
Université de Copenhague (Danemark)  
Tunisie



# Prise en charge clinique

La création du nouveau service de Neuro-Myologie initie la **reconnaissance de la Myologie comme discipline médicale à part entière**. Ce service a pour mission d'**accélérer l'accès des patients** atteints de maladies neuromusculaires aux prises en charge médicales de qualité et aux traitements innovants, en interaction avec l'ensemble des services, plateformes d'essais cliniques et laboratoires de recherche de l'Institut de Myologie.

Service de Neuro-Myologie

AFITELETHO

ASSISTANCE  
PUBLIQUE



HÔPITAUX  
DE PARIS



SORBONNE  
UNIVERSITÉ

Inserm



04



## LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :

**Pr BERTRAND FONTAINE**, PU-PH,  
Sorbonne Université, AP-HP,  
Chef du service

**Dr TANYA STOJKOVIC**, PU-PH, AP-HP,  
Médecin Coordinateur  
**ISABELLE COUPA**,  
Cadre de santé

## Quelles sont les activités du service de Neuro-Myologie ?

**Bertrand Fontaine** : Le domaine de compétence de notre service est l'expertise diagnostique de la maladie et de ses complications, la prise en charge thérapeutique, le conseil génétique, l'accompagnement du patient tout au long de ce parcours, ainsi que la recherche clinique.

## Service de Neuro-Myologie

importante pour la reconnaissance de la myologie qui est une des lignes du plan stratégique de l'Institut de myologie. Pour les malades, cela se traduit par une augmentation de la sécurité des soins et donc de leur qualité, un accès à l'innovation et l'inclusion dans des essais thérapeutiques qui seront menés par la plateforme dédiée, I-Motion Adultes, créée en parallèle.

Le second point est la réorganisation qu'a entraînée cette création. L'équipe médicale s'est enrichie d'un praticien hospitalier, d'un chef de clinique, d'un interne et de moi-même. Nous avons aussi recruté une cadre de santé, Isabelle Coupa, qui m'assiste. Et la moitié de l'équipe non médicale a été renouvelée. Ils sont venus compléter la structure existante et en ont amélioré le fonctionnement.



Dr Tanya Stojkovic

## Quels sont les faits marquants 2019 ?

**BF** : Le premier est la création du service en juillet. Il y a eu une restructuration de l'AP-HP qui a conduit à la création de départements médico-universitaires. Et c'est dans ce cadre qu'a été créé le service de Neuro-Myologie au sein du département médico-universitaire de neurosciences. Il s'appuie sur la fusion de deux composantes du centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France : le centre de référence des maladies neuromusculaires, coordonné par Tanya Stojkovic et celui des canalopathies, que je coordonne. Nous nous sommes réunis pour créer l'ossature du service.

Ce passage d'une consultation qui était adossée au service de neurologie 2, à un service de Neuro-Myologie à part entière, avec son propre budget et une autonomie de gestion, est une étape

Ainsi, concernant la consultation pluridisciplinaire, nous avons gardé ce qui existait déjà et répondait aux besoins des malades, mais par exemple, nous avons doublé le temps d'accueil téléphonique. Plus largement, nous avons écouté les patients et fluidifié le parcours de soins pour qu'il soit moins douloureux, moins fatiguant, et avec moins de temps morts. En outre, ce cadre formel est indispensable dans le cadre des thérapies innovantes qui nécessitent des niveaux de sécurité très importants.

## Quelles sont les perspectives 2020 ?

**BF** : Le début de l'année a été marquée bien sûr par la pandémie de Covid. Elle nous a obligés à une réorganisation afin de maintenir les traitements et la prise en charge des patients qui ont des fragilités respiratoires et/ou cardiaques importantes. Depuis mai, nous avons revu nos procédures d'accueil pour qu'il y ait une sécurité anti-Covid pour les patients et le personnel. Cela illustre l'intérêt d'être un service qui bénéficie de l'appui de toutes les fonctions transversales de l'hôpital, et en l'occurrence du service d'hygiène qui a acté nos procédures. Celles-ci resteront en place aussi longtemps que nécessaire.

Par ailleurs, l'accès à l'innovation et aux essais thérapeutiques va s'amplifier, les praticiens ne seront plus uniquement dans le soin, mais aussi dans la recherche clinique. Ainsi, dans le cadre du suivi, nous proposerons aux patients éligibles de participer à des essais thérapeutiques. Et dès qu'un médicament en recevra l'autorisation, nous pourrons le mettre immédiatement à disposition des patients.

Enfin, le service va pouvoir créer un parcours de formation en myologie pour les professionnels de santé à tous les niveaux, paramédical et médical, et répondre à des demandes de formation à cette thématique.

## Quelles vont être vos principales collaborations ?

**BF** : Le fait que je sois à la fois chef du service de Neuro-Myologie et directeur du Centre de Recherche de l'Institut de Myologie permet de créer un lien fort entre les chercheurs et les cliniciens. Nous utiliserons les ressources de l'Institut et de la galaxie AFM-Téléthon — la banque de tissus Myobank-AFM, l'unité d'histopathologie, la banque d'ADN et de cellules de Généthon — pour diagnostiquer des syndromes sans nom et en caractériser les causes. Dès l'identification de nouveaux gènes, nous mettrons en rapport les équipes de recherche spécialistes avec des cliniciens. Nous faciliterons aussi l'accès des chercheurs au développement thérapeutique au travers du dialogue avec les cliniciens. Enfin, nous répondrons aux besoins de la plateforme d'essais cliniques de l'Institut.



Isabelle Coupa

“ Le fait que je sois à la fois Chef du service de Neuro-Myologie et Directeur du Centre de Recherche de l'Institut de Myologie permet de créer un lien fort entre les chercheurs et les cliniciens. ”

## // REPÈRES

- L'équipe compte 5 praticiens hospitaliers à temps plein,
- 10 médecins à temps partiel,
- 5 psychologues,
- 4 infirmiers,
- 4 aides-soignants,
- 1 assistante sociale,
- 1 agent d'accueil avec une fonction d'archiviste,
- 5 secrétaires médicales et
- 1 secrétaire sociale à mi-temps.

Le plateau technique permet d'effectuer des électromyogrammes, des explorations cardiologiques et fonctionnelles respiratoires, de l'imagerie et des biopsies musculaires, des explorations myométriques.

A close-up photograph of a hand holding a silver pen, pointing at a document with financial data. The document is slightly blurred, showing various numbers and text. The background is a solid purple color with white wavy lines.

# Rapport financier 2019

Depuis sa création en 2005, l'Association Institut de Myologie s'est engagée à partager **en toute transparence avec ses parties prenantes** les informations financières qui rendent compte de l'utilisation des fonds qui lui sont alloués. Elle publie l'intégralité de ses comptes annuels et du rapport du commissaire aux comptes au journal officiel des associations.

## BILAN ACTIF

RUBRIQUES	Montant Brut	Amort.Prov	21 / 12 / 2019	31 / 12 / 2018
Capital souscrit non appelé				
<b>IMMOBILISATIONS INCORPORELLES</b>				
Frais d'établissement				
Frais de développement				
Concessions, brevets et droits similaires	396 163	347 745	48 418	76 210
Fonds commercial				
Autres immobilisations incorporelles				
Avances, acomptes sur immo . incorporelles				
<b>IMMOBILISATIONS CORPORELLES</b>				
Terrains				
Constructions				
Installations techniques, matériel, outillage	4 258 900	3 285 802	973 098	1 073 765
Autres immobilisations corporelles	2 693 756	2 313 098	380 658	376 081
Immobilisations en cours	229 437		229 437	251 882
Avances et acomptes				
<b>IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES</b>				
Participations par mise en équivalence				
Autres participations	10		10	10
Créances rattachées à des participations				
Autres titres immobilisés				
Prêts				
Autres immobilisations financières				
<b>ACTIF IMMOBILISÉ</b>	<b>7 578 266</b>	<b>5 946 645</b>	<b>1 631 621</b>	<b>1 777 948</b>
<b>STOCKS ET EN-COURS</b>				
Matières premières, approvisionnements				
En-cours de production de biens				
En-cours de production de services				
Produits intermédiaires et finis				
Marchandises				
Avances et acomptes versés sur commandes	1 052	1 052	1 052	1 052
<b>CRÉANCES</b>				
Créances clients et comptes rattachés	4 745 281	137 794	4 607 487	3 566 497
Autres créances	2 097 394	59 111	2 038 283	2 131 321
Capital souscrit et appelé, non versé				
<b>DIVERS</b>				
Valeurs mobilières de placement (dont actions propres )				
Disponibilités	3 348 225		3 348 225	1 603 234
<b>COMPTES DE RÉGULARISATION</b>				
Charges constatées d'avance	295 075		295 075	297 851
<b>ACTIF CIRCULANT</b>	<b>10 487 027</b>	<b>196 905</b>	<b>10 290 122</b>	<b>7 599 954</b>
Frais d'émission d'emprunts à étaler				
Primes de remboursement des obligations				
Écarts de conversion actif				
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>18 065 293</b>	<b>6 143 550</b>	<b>11 921 743</b>	<b>9 377 903</b>

## BILAN PASSIF

RUBRIQUES	31 / 12 / 2019	31 / 12 / 2018
<b>FONDS ASSOCIATIFS</b>	<b>2 667 009</b>	<b>1 532 424</b>
<b>FONDS PROPRES</b>		
Report à nouveau	(1 316 175)	(1 593 841)
Résultat de l'exercice	1 053 102	656 146
Réserve IMOTION	378 480	
<b>AUTRES FONDS ASSOCIATIFS</b>		
Fonds associatifs avec droit de reprise	2 354 563	2 354 563
Subventions d'investissements	197 039	115 556
Provisions réglementées		
<b>PROVISIONS POUR CHARGES</b>	<b>359 524</b>	<b>292 462</b>
Provisions pour risques et charges	359 524	292 462
<b>FONDS DÉDIÉS</b>	<b>2 479 990</b>	<b>1 801 583</b>
<b>DETTES</b>	<b>6 415 220</b>	<b>5 751 433</b>
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	205 375	290 106
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	952 604	1 450 131
Dettes fiscales et sociales	1 793 158	1 596 120
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours	600	600
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		18 476
Autres dettes	2 684 608	2 153 167
Produits constatés d'avance	778 875	242 833
<b>TOTAL PASSIF</b>	<b>11 921 743</b>	<b>9 377 902</b>
<b>Résultat de l'exercice en centimes</b>	<b>1 053 101,50</b>	
<b>Total bilan en centimes</b>	<b>11 921 742,95</b>	

## COMPTE DE RÉSULTAT

RUBRIQUES	21 / 12 / 2019	31 / 12 / 2018
<b>PRODUITS D'EXPLOITATION</b>		
Ventes de marchandises		
Production vendue de services	3 477 398	3 402 206
Subventions d'exploitation	70 957	1 000
Autres produits	10 652 914	9 762 678
Production Immobilisée		
Reprises sur dépréciations, provisions (et amortissements),	18 713	39 529
Transfert de charges d'exploitation	209 885	207 086
<b>TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION</b>	<b>14 429 866</b>	<b>13 412 499</b>
<b>CHARGES D'EXPLOITATION</b>		
Achats de marchandises		
Autres achats et charges externes	3 269 089	3 484 701
Impôts, taxes et versements assimilés	466 765	394 461
Salaires et charges sociales	5 880 779	5 781 095
Dotations aux amortissements	448 881	461 082
Dotations pour dépréciation sur actif circulant	7 996	188 909
Dotations aux provisions diverses	85 775	60 057
Autres charges	2 804 635	1 973 673
<b>TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION</b>	<b>12 963 921</b>	<b>12 343 978</b>
<b>RÉSULTAT D'EXPLOITATION</b>	<b>1 465 946</b>	<b>1 068 521</b>
<b>PRODUITS FINANCIERS</b>		
Autres intérêts et produits assimilés	6	527
<b>TOTAL DES PRODUITS FINANCIERS</b>	<b>6</b>	<b>527</b>
<b>CHARGES FINANCIÈRES</b>		
Intérêts d'emprunt	5 600	6 841
Perte de change	1 151	229
<b>TOTAL DES CHARGES FINANCIÈRES</b>	<b>6 751</b>	<b>7 070</b>
<b>RÉSULTAT FINANCIER</b>	<b>(6 745)</b>	<b>(6 543)</b>
<b>PRODUITS EXCEPTIONNELS</b>		
Sur opérations de gestion	85 624	195 056
Sur opérations en capital	117 555	265 071
Reprises sur dépréciations et provisions, transferts de charges		
<b>TOTAL DES PRODUITS EXCEPTIONNELS</b>	<b>203 179</b>	<b>460 127</b>
<b>CHARGES EXCEPTIONNELLES</b>		
Dotations exceptionnelles aux amortissements, dépréciations et provisions		
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion		36 043
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	33 581	13 205
<b>TOTAL DES CHARGES EXCEPTIONNELLES</b>	<b>33 581</b>	<b>49 248</b>
<b>RÉSULTAT EXCEPTIONNEL</b>	<b>169 598</b>	<b>410 879</b>
Impôt Crédit Recherche	(102 710)	(97 309)
Report des ressources non utilisées des exercices antérieurs	209 792	33 615
Engagement à réaliser sur ressources affectées	888 200	947 635
<b>TOTAL DES PRODUITS</b>	<b>14 633 051</b>	<b>13 873 153</b>
<b>TOTAL DES CHARGES</b>	<b>13 004 253</b>	<b>12 400 296</b>
<b>RÉSULTAT DE L'EXERCICE</b>	<b>1 053 102</b>	<b>656 146</b>



# Les publications

Nos **250 experts scientifiques du Muscle** et de ses pathologies participent régulièrement à des projets de recherche qui font l'objet d'**articles dans des revues scientifiques de renom**. Ces articles sont tous répertoriés dans la base de données biomédicale PubMed du National Center for Biotechnology Information (NCBI).



**01/A 3D culture model of innervated human skeletal muscle enables studies of the adult neuromuscular junction.** AFSHAR BAKOOSHLI M, LIPPMANN ES, MULCAHY B, IYER N, NGUYEN CT, TUNG K, STEWART BA, VAN DEN DORPEL H, FUEHRMANN T, SHOICHERT M, BIGOT A, PEGORARO E, AHN H, GINSBERG H, ZHEN M, ASHTON RS, GILBERT PM. *Elife*. 2019 May 14;8. pii: e44530. doi: 10.7554/eLife.44530.

**02/Engineered in vitro Models of Human Skeletal Muscle for Drug Testing, Developmental Biology, and Physiology Studies.** University of Toronto (Canada). AFSHAR BAKOOSHLI M. ProQuest Dissertations Publishing, 2019. 13860607.

**03/Reply: Janus kinase 1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of juvenile dermatomyositis.** ALLENBACH Y, BOLKO L, TOUQUET S, LANDON-CARDINAL O, BENVENISTE O. *Brain*, 2019, 142, e9.

**04/Autoantibodies at the Center of (sub) Classification-Issues of Detection-Reply.** ALLENBACH Y, MARIAMPILLAI K, BENVENISTE O. *JAMA Neurol*, 2019, 76, 868-869.

**05/Muscle MRI in a large cohort of patients with oculopharyngeal muscular dystrophy.** ALONSO-JIMENEZ A, KROON RHMJM, ALEJALDRE-MONFORTE A, NUÑEZ-PERALTA C, HORLINGS CGC, VAN ENGELEN BGM, OLIVÉ M, GONZÁLEZ L, VERGES-GIL E, PARADAS C, MÁRQUEZ C, GARIBALDI M, GALLANO P, RODRIGUEZ MJ, GONZALEZ-QUEREDA L, DOMINGUEZ GONZALEZ C, VISSING J, FORNANDER F, EISUM AV, GARCÍA-SOBRINO T, PARDO J, GARCÍA-FIGUEIRAS R, MUELAS N, VILCHEZ JJ, KAPETANOVIC S, TASCIA G, MONFORTE M, RICCI E, GÓMEZ MT, BEVLACQUA JA, DIAZ-JARA J, ZAMORANO II, CARLIER RY, LAFORET P, PELAYO-NEGRO A, RAMOS-FRANSI A, MARTÍNEZ A, MARINI-BETTOLO C, STRAUB V, GUTIÉRREZ G, STOJKOVIC T, MARTÍN MA, MORIS G, FERNÁNDEZ-TORRÓN R, LOPEZ DE MUNAÍN A, CORTES-VICENTE E, QUEROL L, ROJAS-GARCÍA R, ILLA I, DIAZ-MANERA J. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(5):576-585.

**06/A new case of SMA phenotype without epilepsy due to biallelic variants in ASAH1.** AME VAN DER BEEK N, NELSON I, FROISSART R, LEVADE T, GARCIA V, LACENE E, BOLAND A, MASSON C, ROMERO NB, STOJKOVIC T, BONNE G, BÉHIN A. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(3):337-339.

**07/X-linked myotubular myopathy: A prospective international natural history study.** ANNOUS-SAMY M, LILJEN C, GIDARO T, GARGAUN E, CHÉ V, SCHARA U, GANGFUSS A, D'AMICO A, DOWLING JJ, DARRAS BT, DARON A, HERNANDEZ A, DE LATRE C, ARNAL JM, MAYER M, CUISSET JM, VUILLEROT C, FONTAINE S, BELLANCE R, BIANCALANA V, BUU-BELLO A, HOGREL JY, LANDY H, SERVAIS L. *Neurology*. 2019 Apr 16;92(16):e1852-e1867.

**08/Myositis-specific autoantibodies, a cornerstone in immune-mediated necrotizing myopathy.** ANQUETIL C, BOYER O, WESNER N, BENVENISTE O, ALLENBACH Y. *Autoimmun Rev*. 2019 Mar;18(3):223-230.

**09/The IgG2 Isotype of Anti-Transcription Intermediary Factor 1γ Autoantibodies Is a Biomarker of Cancer and Mortality in Adult Dermatomyositis.** AUSSY A, FRÉRET M, GALLAY L, DIDIER BESSIS S, VINCENT T, JULLIEN D, DROUOT L, JOUEN F, JOLY P, MARIE I, MEYER A, SIBILIA J, BADER-MEUNIER B, HACHULLA E, HAMIDOU M, HUÉ S, CHARUEL JL, FABIEN N, VIAILLY PJ, ALLENBACH Y, BENVENISTE O, CORDEL N, BOYER O, ONCOMYOSITIS STUDY GROUP. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Aug;71(8):1360-1370.

**10/Comprehensive evaluation of structural and functional myocardial impairments in Becker muscular dystrophy using quantitative cardiac magnetic resonance imaging.** MARTY B, GILLES R, TOUSSAINT M, BÉHIN A, STOJKOVIC T, EYMARD B, CARLIER P-G AND WAHBI K. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Aug 1;20(8):906-915.

**11/Diaphragm shear modulus reflects trans-diaphragmatic pressure during isovolumetric inspiratory efforts and ventilation against inspiratory loading.** BACHASSON D, DRES M, NIÉRAT MC, GENNISSON JL, HOGREL JY, DOORDUIN J, SIMIŁOWSKI T. *J Appl Physiol* (1985). 2019 Mar 1;126(3):699-707.

**12/French expert opinion for the management of juvenile dermatomyositis.** BADER-MEUNIER B, GITTAUX C, BELOT A, BROCHARD K, MOUY R, PONCE D, BUGHIN V, JOUEN F, MUSSET L, ALLENBACH Y, HACHULLA E, MAILLARD D, MEYER A, BOURRAT E, BENVENISTE O, FRENCH NETWORK OF RARE AUTOIMMUNE, AUTOINFLAMMATORY DISEASES FAI2R. *Arch Pediatr*, 2019, 26, 120-125.

**13/European muscle MRI study in limb girdle muscular dystrophy type R1/2A (LGMDR1/LGMD2A).**

BARP A, LAFORET P, BELLO L, TASCIA G, VISSING J, MONFORTE M, RICCI E, CHOUVERT A, STOJKOVIC T, MALFATTI E, PEGORARO E, SEMPLINI C, STRAMARE R, SCHEIDEGGER O, HABERLOVA J, STRAUB V, MARINI-BETTOLO C, LØKKEN N, DIAZ-MANERA J, URTIZBEREA JA, MERCURI E, KYŇCL M, WALTER MC, CARLIER RY. *J Neurol*. 2020 Jan;267(1):45-56.

**14/Reply: Could weight loss contribute to the improved mobility with metformin in patients with myotonic dystrophy type 1?** BASSEZ G, AUDUREAU E, PESCHANSKI M. *Brain*. 2019 Feb 1;142(2):e6.

**15/The 2020 version of the gene table of neuromuscular disorders (nuclear genome).** BENARROCH L, BONNE G, RIVIER F, HAMROUN D. *Neuromuscul Disord*. 2019 Dec;29(12): 980-1018.

**16/Subcellular antigen localization in commensal E. coli is critical for T cell activation and induction of specific tolerance.** BENNEK E, MANDIĆ AD, VERDIER J, ROUBROCKS S, PABST O, VAN BEST N, BENZ I, KUFER T, TRAUTWEIN C, SELLEGE G. *Mucosal Immunol*. 2019 Jan;12(1):97-107.

**17/Combined methods to evaluate human cells in muscle xenografts.** BENSALAH M, KLEIN P, RIEDERER I, CHAOUCH S, MURAIN E, SAVINO W, BUTLER-BROWNE GS, TROLLET C, MOULY V, BIGOT A, NEGRONI E. *PLoS One*. 2019 May 2;14(5):e0211522.

**18/Inclusion body myositis: accumulation of evidence for its autoimmune origin.** BENVENISTE O, ALLENBACH Y. *Brain*. 2019 Sep 1;142(9): 2549-2551.

**19/Response to: “On using machine learning algorithms to define clinically meaningful patient subgroups” by Pinal-Fernandez and Mammen.** BENVENISTE O, ALLENBACH Y, GRANGER B. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul 20;annrheumdis-2019-216007.

**20/Biomarkers in Inflammatory Myopathies-An Expanded Definition.** BENVENISTE O, GOEBEL HH, STENZEL W. *Front Neurol*. 2019 Jun 4;10:554.

**21/HNRNPDL-related muscular dystrophy: expanding the clinical, morphological and MRI phenotypes.** BERARDO A, LORNAE X, JOHARRI M, EVANGELISTA T, CEJAS C, BARROSO F, DUBROVSKY A, BUI MT, BROCHIER G, SACCOLITI M, BOHM J, UDD B, LAPORTE J, ROMERO NB, TARATUTO AL. *J Neurol*. 2019 Oct;266(10):2524-2534.

**22/In vivo pathogenicity of IgG from patients with anti-SRP or anti-HMGR autoantibodies in immune-mediated necrotizing myopathy.** BERGUA C, CHIAVELLI H, ALLENBACH Y, AROUCHE-DELAPEPHE L, ARNOUT C, BOURDENET G, JEAN L, ZOUBAIRI R, GUEROUT N, MAHLER M, BENVENISTE O, DROUOT L, BOYER B. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jan;78(1):131-139.

**23/Association of interleukin-6 rs1800796 polymorphism with reduced cognitive performance in healthy older adults.** BEZUCH NE, BRADBURN S, SÍPILÁ S, PÄÄSUKI M, GAPEYEVA H, MAIER AB, HOGREL JY, BARNQUIN Y, BUTLER-BROWNE G, NARICI M, Mc PHEE J, MURGATROYD C. doi.org/10.1016/j.mgene.2018.10.007.

**24/A recurrent COL6A1 pseudoexon insertion causes muscular dystrophy and is effectively targeted by splice-correction therapies.** BOLDUC V, FOLEY AR, SOLOMON-DEGEFA H, SARATHY A, DONKERVORST S, HU Y, CHEN GS, SIZOV K, NALLS M, ZHOU H, AGUTI S, CUMMINGS BB, LEK M, TUKIAINEN T, MARSHALL JL, REGEV O, MAREK-YAGEL D, SARKOZY A, BUTTERFIELD RJ, JOU C, JIMENEZ-MALLEBRERA C, LI Y, GARTIOUX C, MAMCHAOUY K, ALLAMAND V, GUALANDI F, FERLINI A, HANSEN E; COL6A1 INTRON 11 STUDY GROUP, WILTON SD, LAMANDÉ SR, MAC ARTHUR DG, WAGENER R, MUNTONI F, BÖNNEMANN CG. *JCI Insight*. 2019 Mar 21;4(6):e124403.

**25/Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics: Proposed Case Definitions for Emerging Clinical Syndromes in Cardio-Oncology.** BONACA MP, OLENCHOCK BJ, SALEM JE, WIVIOTT SD, EDERHY S, COHEN A, STEWART GC, CHOUËIRI TK, DI CARLI M, ALLENBACH Y, KUMBHANI DJ, HEINZERLING L, AMIRI-KORDESTANI L, LYON AR, THAVENDIRANATHAN P, PADERA R, LICHTMAN A, P LIU P, JOHNSON DB, MOSLEHI J. *Circulation*, 2019, 140, 80-91.

**26/Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy.** BONNE G, LETURCQ F, BEN YAOU R. In: *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. 2004 Sep 29 [updated 2019 Aug 15].

**27/238th ENMC International Workshop: Updating management recommendations of cardiac dystrophinopathy Hoofddorp, The Netherlands, 30 November - 2 December 2018.** BOURKE J P, GUGLIERI M, DUBOC D,

ENMC 238th Workshop Study Group. *Neuromuscul Disord*. 2019 Aug;29(8):634-643.

**28/Real Time Videomicroscopy and Semiautomated Analysis of Brain Cell Culture Models of Trinucleotide Repeat Expansion Diseases.** BRAZ SO, DINCA DM, GOURDON G, GOMES-PEREIRA. *Methos Mol Biol*. 2020;2056:217-240.

**29/Life-threatening lactic acidosis occurring in adults with mitochondrial disorders.** BRISSET M, BÉHIN A, POTTIER C, JARDEL C, SHARSHAR T, MOCHEL F, MALLARD F, SLAMA A, LOMBES A, EYMARD B, LAFORET P. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Oct;175(9):564-567.

**30/X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy manifesting with adult onset axial weakness, camptocormia, and minimal joint contractures.** BRISSET M, BEN YAOU R, CARLIER RY, CHANUT A, NICOLAS G, ROMERO NB, WAHBI K, DECROQC C, LETURCQ F, LAFORÊT P, MALFATTI E. *Neuromuscul Disord*. 2019 Sep;29(9):678-683.

**31/Collagen XIX Alpha 1 Improves Prognosis in Amyotrophic Lateral Sclerosis.** CALVO AC, CIBREIRO GA, MERINO PT, ROY JF, GALIANA A, RUFIAN AJ, CANO JM, MARTÍN MA, MORENO L, LARRODÉ P, VÁZQUEZ PJ, GALÁN L, MORA J, MUÑOZ-BLANCO JL, MUÑOZ MC, ZARAGOZA P, PEGORARO E, SORARÚ G, MORA M, LUNETTA C, PENCO S, TARLARINI C, ESTEBAN J, OSTA R, REDONDO AG. *Aging Dis*. 2019 Apr 1;10(2):278-292.

**32/(2019). Gene Therapy for ALS-A Perspective.** International journal of molecular science. CAPPILLA M, CIOTTI C, COHEN-TANNOUDJI M, BIFERI M.G. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 6;20(18):4388.

**33/Dysregulated calcium homeostasis prevents plasma membrane repair in Anotamin 5/TMEM16E-deficient patient muscle cells.** CHANDRA G, DEFOUR A, MAMCHAOUY K, PANDEY K, MISHRA S, MOULY V, SREETAMA S, AHMAD MA, MAHJNEH I, MORIZONO H, PATABIRAMAM N, MENON AK, JAISWAL JK. *Cell Death Discovery* 2019 5 :118.

**34/LKB1 signaling is activated in CTNNB1-mutated HCC and positively regulates β-catenin-dependent CTNNB1-mutated HCC.** CHARAWI S, JUST PA, SAVALL M, ABITBOL S, TRAORE M, METZGER N, RAVINGER R, CAVARD C, TERRIS B, PERRET C. *J Pathol*. 2019 Apr;247(4):435-443.

**35/PDXK mutations cause polyneuropathy-responsive to pyridoxal 5'-phosphate supplementation.** CHELBAV V, WILSON MP, WARMAN CHARDON J, VANDROVCOVA J, ZANETTI MN, ZAMBA-PAPANICOLAOU E, EFTHYMIU S, POPE S, CONTE MR, ABIS G, LIU YT, TRIBOLLET E, HARIDY NA, BOTIÁ JA, RYTEN M, NICOLAOU P, MINAIDOU A, CHRISTODOULOU K, KERNOHANKD, EATON A, OSMOND M, ITO Y, BOURQUE P, JEPSON JEC, BELLO O, BREMMER F, CORDIVARI C, REILLY MM, FOIANI M, HESLEGRAVE A, ZETTERBERG H, HEALES SJR, WOOD NW, ROTHMAN JE, BOYCOTT KM, MILLS PB, CLAYTON PT, HOULDEN H, CARE4RARE CANADA CONSORTIUM AND THE SYNAPS STUDY GROUP. *Ann Neurol*. 2019;86(2): 225-240.

**36/A high prevalence of arterial hypertension in patients with mitochondrial diseases.** CHONG-NGUYEN C, STALENS C, GOURSOT Y, BOUGOUIN W, STOJKOVIC T, BÉHIN A, MOCHEL F, BERBER N, EYMARD B, DUBOC D, LAFORÊT P, WAHBI K. *J Inherit Metab Dis*. 2020 May;43(3):478-485. Epub 2019 Dec 15.

**37/Loss of paraplegin drives spasticity rather than ataxia in a cohort of 241 patients with SPG7.** COARELLI G, SCHULE R, VAN DE WARRENBURG BPC, DE JONGHE P, EWENCZYK C, MARTINUZZI A, SYNOFZIK M, HAMER EG, BAETS J, ANHEIM M, SCHÖLS L, DECONINCK T, MASRORI P, FONTAINE B, KLOCKGETHER T, D'ANGELO MG, MONIN ML, DE BLEECKER J, MIGEOTTE I, CHARLES P, BASSI MT, KLOPSTOCK T, MOCHEL F, OLLAGNON-ROMAN E, D'HOOGHE M, KAMM C, KURZWELLY D, PAPIN M, DAVOINE CS, BANNEAU G, TEZENAS DU MONTCEL S, SEILHEAN D, BRICE A, DUYCKAERTS C, STEVANIN G, DURR A. *Neurology*. 2019 Jun 4;92(23):e2679-e2690.

**38/Causes and Consequences of miR-150-5p Dysregulation in Myasthenia Gravis.** CRON MA, MAILLARD S, TRUFFAULT F, GUALENI AV, GLOGHINI A, FADEL E, GUIHAIRE J, BÉHIN A, BERRIH-AKNNIN S, LE PANSE R. *Front Immunol*. 2019;10:539.

**39/Genetic determinants of disease severity in the myotonic dystrophy type 1 OPTIMISTIC cohort** CUMMING SA, JIMENEZ-MORENO C, OKKERSEN K, WENNINGER S, DAIDJ F, HOGARTH F, LITTLEFORD R, GORMAN G, BASSEZ G, SCHOSER B, LOCHMÜLLER H, VAN ENGELEN BGM, MONCKTON D G, OPTIMISTIC CONSORTIUM. *Neurology* (2019) 93(10):e995-e1009.

**40/TheDM-scope registry: a rare disease innovative framework bridging the gap between research and medical care.** DE ANTONIO M, DOGAN C, DAIDJ F, EYMARD B, PUYMIRAT J, MATHIEU J, GAGNON C, KATSAHIAN S; FILNEMUS MYOTONIC DYSTROPHY STUDY GROUP, HAMROUN D, BASSEZ G. **Orphanet J Rare Dis.** 2019; **14(1):122.**

**41/Muscular dystrophy with arrhythmia caused by loss-of-function 1 mutations in BVES.** DE RIDDER W, NELSON I, ASSELBERGH B, DE PAEPE B, BEUVIN M, BEN YAOU R, MASSON C, BOLAND A, DELEUZE J-F, MAISONOBE T, EYMARD B, SYMOENS S, SCHINDLER R, BRAND T, JOHNSON K, TÖPF A, STRAUB V, DE JONGHE P, DE BLEECKER JL, BONNE G, BAETS J. **Neurol Genet.** 2019 **Apr 1;5(2):e321.**

**42/KBTBD13 is an actin-binding protein that modulates muscle kinetics.** DE WINTER JM, MOLENAAR JP, YUEN M, VAN DER PIJL R, SHEN S, CONIJN S, VAN DE LOCHT M, WILLIGENBURG M, BOGAARDS SJ, VAN KLEEF ES, LASSCHE S, PERSSON M, RASSIER DE, SZTAL TE, RUPARELIA AA, OORSCHOT V, RAMM G, HALL TE, XIONG Z, JOHNSON CN, LI F, KISS B, LOZANO-VIDAL N, BOON RA, MARABITA M, NOGARA L, BLAAUW B, RODENBURG RJ, KYSTERS B, DOORDUIN J, BEGGS AH, GRANZIER H, CAMPBELL K, MA W, IRVING T, MALFATTI E, ROMERO NB, BRYSON-RICHARDSON RJ, VAN ENGELEN BG, VOERMANS NC, OTTENHEIJM CA. **J Clin Invest.** 2020 **Feb 3;130(2):754-767.**

**43/Dystrophy-associated caveolin-3 mutations reveal that caveola couple IL6/STAT3 signaling with mechanosensing in human muscle cells.** DEWULF M, KÖSTER DV, SINHA B, VIARIS DE LESEGNO C, CHAMON V, BIGOT A, BENSALAH M, NEGRONI E, TARDIF N, PODKALICKA J, JOHANNES L, NASSOY P, BUTLER-BROWNE G, LAMAZE C, BLOUIN CM. **Nat Commun.** 2019 **Apr 29;10(1):1974.**

**44/ Mass cytometry reveals an impairment of B cell homeostasis in anti-synthetase syndrome.** DZANGUÉ-TCHOUPOU G, ALLENBACH Y, PREUSSE C, STENZEL W, BENVENISTE O. **J Neuroimmunol,** 2019, **332, 212-215.**

**45/CD8+ T-bet+ cells as a predominant biomarker for inclusion body myositis.** DZANGUÉ-TCHOUPOU G, MARIAMPILLAI K, BOLKO L, AMELIN D, MAUHIN W, CORNEAU A, BLANC C, ALLENBACH Y, BENVENISTE O. **Autoimmun Rev,** 2019, **18, 325-333.**

**46/Mutant lamins cause nuclear envelope rupture and DNA damage in skeletal muscle cells.** EARLE AJ, KIRBY TJ, FEDORCHAK GR, ISERMANN P, PATEL J, IRUVANTI S, MOORE SA, BONNE G, WALLRATH LL, LAMMERDING J. **Nat Mater.** 2020 **Apr;19(4):464-473.**

**47/Phosphoglycerate kinase deficiency:A nationwide multicenter retrospective study.** ECHANIZ-LAGUNA A, NADJAR Y, BÉHIN A, BIANCALANA V, PIRAUD M, MALFATTI E, LAFORÉT P. **Nat Mater.** 2020 **Apr;19(4):464-473.** doi: 10.1038/s41563-019-0563-5. Epub 2019 Dec 16.

**48/Exons 45-55 Skipping Using Mutation-Tailored Cocktails of Antisense Morpholinos in the DMD Gene.** ECHIGOYA Y, LIM KRQ, MELO D, BAO B, TRIEU N, MIZOBE Y, MARUYAMA R, MAMCHAOUI K, TANIHATA J, AOKI Y, TAKEDA S, MOULY V, DUDDY W, YOKOTA T. **Mol Ther.** 2019 **Nov 6;27(11):2005-2017.**

**49/An Emerin LEM-Domain Mutation Impairs Cell Response to Mechanical Stress.** ESSAWY N, SAMSON C, PETITALOT A, MOOG S, BIGOT A, HERRADA I, MARCELOT A, ARTENI AA, COIRAULT C, ZINN-JUSTIN S. **Cells.** 2019 **Jun 10;8(6):570.**

**50/[Congenital myasthenic syndromes: repurposing does not simplify access de facto - Clinical use of innovative, repurposed or off-label therapies: a real life experience (4)].** EYMARD B. **Med Sci (Paris).** 2019 **Mar;35 Hors série n° 1:28-31.**

**51/Echographic Assessment of Diaphragmatic Function in Duchenne Muscular Dystrophy from Childhood to Adulthood.** FAYSSOIL A, CHAFFAUT C, OGNA A, STOJKOVIC T, LAMOTHE L, MOMPPOINT D, MENG P, PRIGENT H, CLAIR B, BEHIN A, LAFORET P, BASSEZ G, CARLIER R, ORLIKOWSKI D, AMTHOR H, QUIJANO ROY S, CRENN P, CHEVRET S, EYMARD B, LOFASO F, ANNANE D. **J Neuromuscul Dis.** 2019; **6(1):55-64.**

**52/Diaphragm sniff ultrasound: Normal values, relationship with sniff nasal pressure and accuracy for predicting respiratory involvement in patients with neuromuscular disorders.** FAYSSOIL A, NGUYEN LS, OGNA A, STOJKOVIC T, MENG P, MOMPPOINT D, CARLIER R, PRIGENT H, CLAIR B, BEHIN A, LAFORET P, BASSEZ G, CRENN P, ORLIKOWSKI D, ANNANE D, EYMARD B, LOFASO F. **PLoS One.** 2019; **14(4):e0214288.**

**53/Assessment of diaphragm motion using ultrasonography in a patient with facio-scapulo-humeral dystrophy: A case report.** FAYSSOIL A, STOJKOVIC T, OGNA A, LAFORET P, PRIGENT H, LOFASO F, ORLIKOWSKI D, BASSEZ G, EYMARD B, BEHIN A. **Medicine (Baltimore).** 2019; **98(4):e13887.**

**54/MT1-MMP directs force-producing proteolytic contacts that drive tumor cell invasion.** FERRARI R, MARTIN G, TAGIT O, GUICHARD A, CAMBI A, VOITURIEZ R, VASSILOPOULOS S, CHAVRIER P. **Nat Commun.** 2019 **Oct 25;10(1):4886.**

**55/Sequestosome-1 (p62) expression reveals chaperone-assisted selective autophagy in immune-mediated necrotizing myopathies.** FISCHER N, PREUSSE C, RADKE J, PEHL D, ALLENBACH Y, SCHNEIDER U, FEIST E, VON CASTELEYN V, HAHN K, RUCK T, G MEUTH S, GOEBEL H-H, GRAF R, MAMMEN A, BENVENISTE O, STENZEL W. **Brain Pathol,** 2020 **Mar;30(2):261- 271.**

**56/Nuclear defects in skeletal muscle from a Dynamin 2-linked centronuclear myopathy mouse model.** FONGY A, FALCONE S, LAINE J, PRUDHON B, MARTINS-BACH A, BITOUN M. **Sci Rep.** 2019 **Feb 7;9(1):1580.**

**57/International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. A systems biology approach uncovers cell-specific gene regulatory effects of genetic associations in multiple sclerosis.** FONTAINE B. **Nat Commun.** 2019 **Jul 1;10(1):2956.**

**58/International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Low-Frequency and Rare-Coding Variation Contributes to Multiple.** FONTAINE B. **Cell.** 2019 **Jun 27;178(1):262.**

**59/International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility.** FONTAINE B. **Science.** 2019 **Sep 27;365(6460):eaav7188.**

**60/Clathrin plaques and associated actin anchor intermediate filaments in skeletal muscle.** FRANCK A, LAINE J, MOULAY G, LEMERLE E, TRICHET M, GENTIL C, BENKHELIFA-ZIYYAT S, LACÈNE E, BUI MT, BROCHIER G, GUICHENEY P, ROMERO N, BITOUN M, VASSILOPOULOS S. **Mol Biol Cell.** 2019 **Mar 1;30(5):579-590.**

**61/ Amelioration of desmin network defects by αB-crystallin overexpression confers cardioprotection in a mouse model of dilated cardiomyopathy caused by LMNA gene mutation.** GALATA Z, KLOUKINA I, KOSTAVASIL I, VARELA A, DAVOS CH, MAKRIDAKIS M, BONNE G, CAPETANAKI Y. **J Mol Cell Cardiol.** 2018 **Dec;125:73-86.**

**62/Intravenous immunoglobulin induces IL-4 in human basophils by signaling through surface-bound IgE.** GALEOTTI C, STEPHEN-VICTOR E, KARNAM A, DAS M, GILARDIN L, MADDUR MS, WYMANNS S, VONARBURG C, CHEVAILLER A, DIMITROV JD, BENVENISTE O, BRUHNIS P, KAVERI SV, BAYRY J. : **J Allergy Clin Immunol.** 2019 **Aug;144(2):524-535.e8.**

**63/‘Dusty core disease’ (DuCD): expanding morphological spectrum of RYR1 recessive myopathies.** GARIBALDI M, RENDU J, BROCARD J, LACENE E, FAURÉ J, BROCHIER G, BEUVIN M, LABASSE C, MADELAINE A, MALFATTI E, BEVILACQUA JA, LUBIENIECKI F, MONGES S, TARATUTO AL, LAPORTE J, MARTY I, ANTONINI G, ROMERO NB. **Acta Neuropathol Commun.** 2019 **Jan 5;7(1):3.**

**64/<sup>23</sup>Na MRI depicts early changes in ion homeostasis in skeletal muscle tissue of patients with duchenne muscular dystrophy.** GERHALTER T, GAST LV, MARTY B, MARTIN J, TROLLMANN R, SCHÜSSLER S, ROEMER F, LAUN FB, UDER M, SCHRÖDER R, CARLIER PG, NAGEL AM. **J Magn Reson Imaging.** 2019 **Oct;50(4):1103-1113.**

**65/Quantitative nuclear magnetic resonance imaging detects subclinical changes over 1 year in skeletal muscle of GNE myopathy.** GIDARO T, REYNGOUDT H, LE LOUËR J, BEHIN A, TOUMI F, VILLERET M, ARAUJO ECA, BAUDIN PY, MARTY B, ANNOUSSAMY M, HOGREL JY, CARLIER PG, SERVAIS L. **J Neurol.** 2020 **Jan;267(1):228-238.**

**66/High-Dimensional Single-Cell Cartography Reveals Novel Skeletal Muscle-Resident Cell Populations.** GIRODANI L, HE GJ, NEGRONI E, SAKAI H, LAW JYC, SIO MM, WAN R, CORNEAU A, TAJBAKHSH S, CHAUNG TH, LE GRAND F. **Mol Cell** 2019, **74:609-621.**

**67/Novel Phenotypes and Cardiac Involvement Associated With DNA2 Genetic Variants.** GONZÁLEZ-DEL ANGEL A, BISICIGLIA M, VARGAS-CAÑAS S, FERNANDEZ-VALVERDE F, KAZAKOVA E, ESCOBAR RE,

ROMERO NB, JARDEL C, RUCHETON B, STOJKOVIC T, MALFATTI E. **Front Neurol.** 2019; **10:1049.**

**68/Cross-Presentation of Skin-Targeted Recombinant Adeno-associated Virus 2/1 Transgene Induces Potent Resident Memory CD8+ T Cell Responses.** GROSS DA, GHENASSIA A, BARTOLO L, URBAIN D, BENKHELIFA-ZIYYAT S, LORAIN S, DAVOUST J, CHAPPERT P. **J Virol.** 2019 **Feb 19;93(5):e01334-18.**

**69/Infliximab as effective treatment for aseptic neutrophilic myositis.** GUILLAUME-JUGNOT P, GUEGAN S, LÉONARD-LOUIS S, BARETE S, BENVENISTE O, ALLENBACH Y. **Neurology,** 2019 **Dec 3;93(23):1009-1011.**

**70/Implanted Phrenic Stimulation Impairs Local Diaphragm Myofiber Reinnervation in Amyotrophic Lateral Sclerosis.** GUIMARÃES-COSTA R, NIÉRAT MC, RIVALS I, MORELOT-PANZINI C, ROMERO NB, MENEGAUX F, SALACHAS F, GONZALEZ-BERMEJO J, SIMIŁOWSKI T, BRUNETEAU G, RESPISTIMALS TEAM. **Am J Respir Crit Care Med.** 2019 **Nov 1;200(9):1183-1187.**

**71/Long-term prognosis of patients with systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: CSTAR-PAH cohort study.** QIAN J, LI M, ZHANG X, WANG Q, ZHAO J, TIAN Z, WEI W, ZUO X, ZHANG M, ZHU P, YE S, ZHANG W, ZHENG Y, QI W, LI Y, ZHANG Z, DING F, GU J, LIU Y, WANG Y, ZENG X. **Eur Respir J.** 2019 **Feb 14;53(2).**

**72/Safety and efficacy of intravenous bi-magrumab in inclusion body myositis (RESILIENT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial.** HANNA M G, BADRISING U A, BENVENISTE O, LLOYD T E, NEEDHAM M, CHINOH H, AOKI M, MACHADO PM, LIANG C, REARDON K A, DE VISSER M, ASCHERMAN D P, BAROHN R J, DIMACHKIE M M, MILLER J A L, KISSEL J T, OSKARSSON B, JOYCE N C, VAN DEN BERGH P, BAETS J, DE BLEECKER J L, KARAM C, DAVID W S, MIRABELLA M, NATIONS S P, JUNG H H, PEGORARO E, MAGGI L, RODOLICO C, FILOSTO M, SHAIBANI A I, SIVAKUMAR K, GOYAL N A, MORI-YOSHIMURA M, YAMASHITA S, SUZUKI N, KATSUNO M, MURATA K, NODERA H, NISHINO I, ROMANO C D, WILLIAMS V S L, VISSING J, AUBERSON L Z, WU M, DE VERA A, PAPANICOLAOU D A, AMATO A A , RESILIENT STUDY GROUP. **Lancet Neurol.** 2019 **Sep;18(9):834-844.**

**73/Kinetic analysis of ATP hydrolysis by complex V in four murine tissues: Towards an assay suitable for clinical diagnosis.** HARAUX F, LOMBÈS A. **PLoS One.** 2019 **Aug 28;14(8):e0221886.**

**74/Inhibition of myostatin improves muscle atrophy in oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD).** HARISH P, MALERBA A, LU-NGUYEN N, FORREST L, CAPPELLARI O, ROTH F, TROLLET C, POPPLEWELL L, DICKSON G. **J Cachexia Sarcopenia Muscle.** 2019 **Oct;10(5):1016-1026.**

**75/Large variation in effects during 10-years of enzyme-therapy in adults with Pompe disease.** HARLAAR L, HOGREL JY, PERNICONI BP, KRUIJSHAAR ME, RIZOPOULOS D, TAOUAGH N, CANAL A, BRUSSE E, VAN DOORN PA, VAN DER PLOEG AT, LAFORÉT P, VAN DER BEEK NAME. **Neurology.** 2019 **Nov 5;93(19):e1756-e1767.**

**76/Lower extremity muscle pathology in myotonic dystrophy type 1 assessed by quantitative MRI.** HESKAMP L, VAN NIMWEGEN M, PLOEGMAKERS MJ, BASSEZ G, DEUX JF, CUMMING SA, MONCKTON DG, VAN ENGELEN BGM, HEERSCHAP A. **Neurology (2019) 92(24):e2803-e2814.**

**77/Identification of thiostrepton as a pharmacological approach to rescue misfolded alpha-sarcoglycan mutant proteins from degradation.** HOCH L, HENRIQUES SF, BRUGE C, MARSOLIER J, BENABIDES M, BOURG N, TOURNOIS J, MAHÉ G, MORIZUR L, JARRIGE M, BIGOT A, RICHARD I, NISSAN X. **Sci Rep.** 2019 **May 6;9(1):6915.**

**78/Hyperammonaemia following exercise may also reveal PGK1 deficiency.** HOGREL JY, LEDOUX I, BÉHIN A. **J Clin Pathol.** 2019; **72(6):452.**

**79/Comparison of MR T1 and T2 mapping parameters to characterize myocardial and skeletal muscle involvement in systemic idiopathic inflammatory myopathy (IIM).** HUBER A T, LAMY J, BRAVETTI M, BOUAZZI K, BACOYANNIS T, ROUX C, DE CESARE E, RIGOLET A, BENVENISTE O, ALLENBACH Y, KERNEIS M, CLUZEL P, REDHEUIL A, KACHENOURA N. **Eur Radiol,** 2019, **29, 5139-5147.**

**80/Estrogen, estrogen-like molecules and autoimmune diseases.** MERRHEIM J, VILLEGAS J, VAN WASSENHOVE J, KHANSA R, BERRIH-AKNIN S, LE PANSE R, DRAGIN N. *Autoimmun Rev.* **2020 Mar**;19(3):102468.

**81/IL-23/Th17 cell pathway: A promising target to alleviate thymic inflammation maintenance in myasthenia gravis.** VILLEGAS J.A, BAYER A.C, IDER K, BISMUTH J, TRUFFAULT F, ROUSSIN R, SANTELMO N, LE PANSE R, BERRIH-AKNIN S, DRAGIN N. *Journal of Autoimmunity* **98:59-73, 2019.**

**82/Necrotizing Soft Tissue Infection Staphylococcus aureus but not S. pyogenes Isolates Display High Rates of Internalization and Cytotoxicity Toward Human Myoblasts.** BAUDE J, BASTIEN S, GILLET Y, LEBLANC P, ITZEK A, TRISTAN A, BES M, DUGUEZ S, MOREAU K, AN DIEP B, NORRBY-TEGLUND A, HENRY T, VANDENESCH F, INFECT STUDY GROUP. *J Infect Dis.* **2019 Jul 19**;220(4):710-719.

**83/Dietary Saturated Fat Promotes Arrhythmia by Activating NOX2 (NADPH Oxidase 2).** JOSEPH L C, AVULA U M R, WAN E Y, REYES M V, LAKKADI K R, SUBRAMANYAM P, NAKANISHI K, HOMMA S, MÜCHIR A, PAJVANI U B, THORP E B, REIKEN S R, MARKS A R, COLECRAFT H M, MORROW J P. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **2019, e007573.**

**84/Novel Role of Tieg1 in Muscle Metabolism and Mitochondrial Oxidative Capacities.** KAMMOUN M, PIQUEREAU J, NADAL-DESBARATS L, MÈME S, BEUVIN M, BONNE G, VEKSLER V, LE FUR Y, POULETAUT P, MÈME W, SZEREMETA F, CONSTANS JM, BRUINSMA ES, NELSON HOLTE MH, NAJAFOVA Z, JOHNSEN SA, SUBRAMANIAM M, HAWSE JR, BENSAMOUN SF. *Acta Physiol (Oxf).* **2020 Mar**;228(3):e13394. Epub 2019 Oct 19.

**85/ FISH protocol for Myotonic Dystrophy type 1 cells.** KLEIN AF, ARANDEL L, MARIE J, FURLING D. *Methods Mol Biol.* (2019); **2056:203-215.**

**86/Peptide-conjugated oligonucleotides evoke long-lasting myotonic dystrophy correction in patient-derived cells and mice.** KLEIN AF, VARELA MA, ARANDEL L, HOLLAND A, NAOUAR N, ARZUMANOV A, SEOANE D, REVILLOD L, BASSEZ G, FERRY A, JAUVIN D, GOURDON G, PUYMIRAT J, GAIT MJ, FURLING D, WOOD MJ. *J Clin Invest.* **2019 Nov 1**;129(11):4739-4744.

**87/PD1 pathway in immune-mediated myopathies: Pathogenesis of dysfunctional T cells revisited.** KNAUSS S, PREUSSE C, ALLENBACH Y, LEONARD-LOUIS S, TOUAT M, FISCHER N, RADBRUCH H, MOTHES R, MATYASH V, BÖHMERLE W, ENDRES M, GOEBEL H-H, BENVENISTE O, STENZEL W. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* **2019 Apr 10**;6(3):e558.

**88/Novel function of PiT1/SLC20A1 in LPS-related inflammation and wound healing.** KOUMAKIS E, MILLET-BOTTI J, BENNA JE, LEROY C, BOITEZ V, CODONO P, FRIEDLANDER G, FORAND A. *Sci Rep.* **2019 Feb 12**;9(1):1808.

**89/Deep morphological analysis of muscle biopsies from type III glycolipidosis (GSDIII), debranching enzyme deficiency, revealed stereotyped vacuolar myopathy and autophagy impairment.** LAFORET P, INOUE M, GOILLOT E, LEFEUVRE C, CAGIN U, STREICHENBERGER N, LEONARD-LOUIS S, BROCHIER G, MADELAINE A, LABASSE C, HEDBERG-OLDFORS C, KRAG T, JAUZE L, FABREGUE J, LABRUNE P, MILISENDA J, NADAJ-PAKLEZA A, SACCONI S, MINGOZZI F, ROMIZITI G, PETIT F, SCHOSER B, OLDFORS A, VISSING J, ROMERO NB, NISHINO I, MALFATTI E. *Acta Neuropathol Commun.* **2019 Oct 28**;7(1):167.

**90/A large multicenter study of pediatric myotonic dystrophy type 1 for evidence-based management.** LAGRUE E, DOGAN C, DE ANTONIO M, AUDIC F, BACH N, BARNERIAS C, BELLANCE R, CANCES C, CHABROL B, CUISSET JM, DESGUERRE I, DURIGNEUX J, ESPIL C, FRADIN M, HÉRON D, ISAPOF A, JACQUIN-PIGUES A, JOURNEL H, LAROCHE-RAYNAUD C, LAUGEL V, MAGOT A, MANEL V, MAYER M, PÉREON Y, PERRIER-BOESWILLALD J, PEUDENIER S, QUIJANO-ROY S, RAGOT-MANDRY S, RICHELME C, RIVIER F, SABOURAUD P, SARRET C, TESTARD H, VANHULLE C, WALTHER-LOUVIER U, GHERARDI R, HAMROUN D, BASSEZ G. *Neurology* (2019) **92(8):e852-e865.**

**91/The Added Value of Cardiac Magnetic Resonance in Muscular Dystrophies.** LAMACIE MM, WARMAN-CHARDON J, CREAN AM, FLORIAN A, WAHBI K. *J Neuromuscul Dis.* **2019;6(4):389-399.**

**92/Expanding the spectrum of HIV-associated myopathy.** LONDON-CARDINAL O, GALLAY L, DUBOURG O, MAISONOBE T, LÉONARD-LOUIS S, BENIKEN D, SIMON A, BEHIN A, STOJKOVIC T, DUYSKAERTS C, BRETON G, RIGOLET A, FAIN O, MEYOHAS MC, LÉPORT C, VALANTIN MA, VITTECOQ D, BERGMANN JF, HANSLIK T, CHAUVEHEID MP,

AMOURA Z, DE BROUCKER T, EYMARD B, BEAUDEQUIN N, BENVENISTE O, ALLENBACH Y. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* **2019;90(11):1296-1298.**

**93/Rituximab in the Treatment of Refractory Anti-HMGR Immune-mediated Necrotizing Myopathy.** LONDON-CARDINAL O, ALLENBACH Y, SOULAGES A, RIGOLET A, HERVIER B, CHAMPTIAUX N, MONZANI Q, SOLÉ G, BENVENISTE O. *J Rheumatol.* **2019, 46, 623-627.**

**94/Reply: Treatment of anti-MDA5 autoantibody-positive juvenile dermatomyositis using tofacitinib.** LONDON-CARDINAL O, BENVENISTE O, ALLENBACH Y. *Brain.* **2019, 142, e60.**

**95/Responsiveness to Change of 5-point MRC scale, Endurance and Functional Evaluation for Assessing Myositis in Daily Clinical Practice.** LONDON-CARDINAL O, DEVILLIERS H, CHAVAROT N, MARIAMPILLAI K, RIGOLET A, HERVIER B, ALLENBACH Y, BENVENISTE O. *J Neuromuscul Dis.* **2019, 6, 99-107.**

**96/Expanding the spectrum of HIV-associated myopathy.** LONDON-CARDINAL O, GALLAY L, DUBOURG O, MAISONOBE T, LÉONARD-LOUIS S, BENIKEN D, SIMON A, BEHIN A, STOJKOVIC T, DUYSKAERTS C, BRETON G, RIGOLET A, FAIN O, MEYOHAS M-C, LÉPORT C, VALANTIN M-A, VITTECOQ D, BERGMANN J-F, HANSLIK T, CHAUVEHEID M-P, AMOURA Z, DE BROUCKER T, EYMARD B, BEAUDEQUIN N, BENVENISTE O, ALLENBACH Y. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* **2019 Nov**;90(11):1296-1298.

**97/Targeting  $\gamma$ -secretase triggers the selective enrichment of oligomeric APP-CTFs in brain extracellular vesicles from Alzheimer cell and mouse models.** LAURITZEN I, BÉCOT A, BOURGEOIS A, PARDOSSI-PIQUARD R, BIFERI M.G, BARKATS M, CHECLER F. *Transl Neurodegener.* **2019 Dec 5**;8:35.

**98/Recombinant Adeno-Associated Viral Vectors Expressing Human Coagulation FIX-E456H Variant in Hemophilia B Mice.** LEQUELLEC S, DANE A.P, BARBON E, BORDET J.C, MINGOZZI F, DARGAUD Y, MARAIS T, BIFERI M.G, NÉGRIER C, AMIT C NATHAWANI A.C, ENJOLRAS N. *Thromb Haemost.* **2019 Dec**;119(12):1956-1967.

**99/Cursive Eye-Writing With Smooth-Pursuit Eye-Movement Is Possible in Subjects With**

**Amyotrophic Lateral Sclerosis.** LENGLET T, MIRAULT J, VEYRAT-MASSON M, FUNKIEWIÉZ A, AMADOR MDM, BRUNETEAU G, LE FORESTIER N, PRADAT PF, SALACHAS F, VACHER Y, LACOMBLEZ L, LORENCEAU J. *Front Neurosci.* **2019 May 29**;13:538.

**100/Tocotrienol-Rich Fraction (TRF) Treatment Promotes Proliferation Capacity of Stress-Induced Premature Senescence Myoblasts and Modulates the Renewal of Satellite Cells: Microarray Analysis.** LIM JJ, ZURINAH WNW, MOULY V, NOWAHIDAH AK. *Oxid Med Cell Longev.* **2019 Jan 10**;2019:9141343.

**101/Amphiphysin 2 modulation rescues myotubular myopathy and prevents focal adhesion defects in mice.** LIONELLO VM, NICOT AS, SARTORI M, KRETZ C, KESSLER P, BUONO S, DJERROUD S, MESSADDEQ N, KOEBEL P, PROKIC I, HÉRAULT Y, ROMERO NB, LAPORTE J, COWLING BS. *Sci Transl Med.* **2019 Mar 20**;11(484):eaav1866.

**102/Genome Editing of Expanded CTG Repeats within the Human DMPK Gene Reduces Nuclear RNA Foci in the Muscle of Mice.** LO SCRUDATO M, POULARD K, SOURD C, TOMÉ S, KLEIN AF, CORRE G, HUGUET A, FURLING D, GOURDON G, BUJ-BELLO A. *Mol Ther.* (2019) **Aug 7**;27(8):1372.

**103/The mammalian LINC complex component SUN<sup>1</sup> regulates muscle regeneration by modulating drosha activity.** LOO TH, YE X, CHAI RJ, ITO M, BONNE G, FERGUSON-SMITH AC, STEWART 1 CL. *Elife.* **2019 Nov 5**;8:e49485.

**104/Clinical, histological, and genetic characterization of PYROXD1-related myopathy.** LORNAGE X, SCHARTNER V, BALBUENO I, BIANCALANA V, WILLIS T, ECHANIZ-LAGUNA A, SCHEIDECKER S, QUINLIVAN R, FARDEAU M, MALFATTI E, LANNES B, SEWRY C, ROMERO NB, LAPORTE J, BÖHM J. *Acta Neuropathol Commun.* **2019; 7(1):138.**

**105/ACTN<sup>1</sup> mutations cause “Multiple structured Core Disease” (MsCD).** LORNAGE X, ROMERO NB, GROSSOGIAT C.A, MALFATTI E, DONKERVOORT S, MARCHETTI MM, NEUHAUS SB, REGHAN FOLEY A, LABASSE C, SCHNEIDER R, CARLIER RY, CHAO KR, MEDNEL, DELEUZE JF, ORLIKOWSKI D, BÖNNEMANN CG, GUPTA VA, FARDEAU M, BÖHM J, LAPORTE J. *Acta Neuropathologica.* **2019; 137(3):501-519.**

**106/ Causes and Consequences of miR-150-5p Dysregulation in Myasthenia Gravis.** CRON M.A, MAILLARD S, TRUFFAULT F, GUALENI A.M, GLOGHINI A, FADEL E, GUIHAIRE J, BEHIN A, BERRIH-AKNIN S AND LE PANSE R. *Front Immunol.* **2019 Mar 29**;10:539.

**107/Established PABPN1 intranuclear inclusions in OPMD muscle can be efficiently reversed by AAV-mediated knockdown and replacement of mutant expanded PABPN1.** MALERBA A, KLEIN P, LU-NGUYEN N, CAPPELLARI O, STRINGS-UFOMBAH V, HARBARAN S, ROELVINK P, SUHY D, TROLLET C, DICKSON G. *Hum Mol Genet.* **2019 Oct 1**;28(19):3301-3308.

**108/Pharmacological modulation of the ER stress response ameliorates oculopharyngeal muscular dystrophy.** MALERBA A, ROTH F, HARISH P, DHIAB J, LU-NGUYEN N, CAPPELLARI O, JARMIN S, MAHOUDEAU A, YTHIER V, LAINÉ J, NEGRONI E, ABGUEGUEN E, SIMONELIG M, GUEDAT P, MOULY V, BUTLER-BROWNE G, VOISSET C, DICKSON G, TROLLET C. *Hum Mol Genet.* **2019 May 15**;28(10):1694-1708.

**109/New role of P2X7 receptor in an Alzheimer’s disease mouse model.** MARTIN E, AMAR M, DALLE C, YOUSSEF I, BOUCHER C, LE DUGOU C, BRÜCKNER M, PRIGENT A, SAZDOVITCH V, HALLE A, KANELLOPOULOS JM, FONTAINE B, DELATOUR B, DELARASSE C. *Mol Psychiatry.* **2019 Jan**;24(1):108-125.

**110/[The purinergic receptor P2X7, a new therapeutic target in Alzheimer’ disease].** MARTIN E, KANELLOPOULOS J, FONTAINE B, DELATOUR B, DELARASSE C. *Med Sci (Paris).* **2019 Feb**;35(2):97-99.

**111/ MR fingerprinting for water T1 and fat fraction quantification in fat infiltrated skeletal muscles.** MARTY B, CARLIER PG. *Magn Reson Med.* **2020 Feb**;83(2):621-634.118.

**112/Physiological and pathological skeletal muscle T1 changes quantified using a fast inversion-recovery radial NMR imaging sequence.** MARTY B, CARLIER PG. *Sci Rep.* **2019 May 2**;9(1):6852.

**113/Comprehensive evaluation of structural and functional myocardial impairments in Becker muscular dystrophy using quantitative cardiac magnetic resonance imaging.** MARTY B, GILLES R, TOUSSAINT M, BEHIN A, STOJKOVIC T, EYMARD B,

CARLIER PG, WAHBI K. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* **2019;20(8):906-915.**

**114/ Quantitative neuroimaging biomarkers in a series of 20 adult patients with POLG mutations.** MASINGUE M, ADANYEGUHI I, TCHIKVILADZE M, MAISONOBE T, JARDEL C, GALANAUD D, MOCHEL F. *Mitochondrion.* **2019;45:22-28.**

**115/Cerebral folate deficiency in adults : A heterogeneous potentially treatable condition.** MASINGUE M, BENOIST JF, ROZE E, MOUSSA F, SEDEL F, LUBETZKI C, NADJAR Y. *J Neurol Sci.* **2019;396:112-118.**

**116/A novel nonsense PIEZO2 mutation in a family with scoliosis and proprioceptive defect.** MASINGUE M, FAURÉ J, SOLÉ G, STOJKOVIC T, LÉONARD-LOUIS S. *Neuromuscul Disord.* **2019; 29(1):75-79.**

**117/An embryonic CaV $\beta$ 1 isoform promotes muscle mass maintenance via GDF5 signaling in adult mouse.** TRAORÉ M, GENTIL C, BENEDETTO C, HOGREL J-Y, DE LA GRANGE P, CADOT B, BENKHELIFA-ZIYYAT S, JULIEN L, LEMAITRE M, FERRY A, PIÉTRI-ROUXEL F, FALCONE S. *Sci Transl Med.* **2019 Nov 6**;11(517):eaaw1131.

**118/Of the importance of the clinical phenotypes in the interpretation of the studies dealing with Fabry disease.** MAUHIN W, LIDOVE O, BENVENISTE O. *Orphanet J Rare Dis.* **2019 Jan 7**;14(1):4.

**119/ Survival of amyotrophic lateral sclerosis patients after admission to the intensive care unit for acute respiratory failure: an observational cohort study.** MAYAUX J, LAMBERT J, MORELOT-PANZINI C, GONZALEZ-BERMEJO J, DELEMAZURE J, LLONTOP C, BRUNETEAU G, SALACHAS F, DRES M, DEMOULE A, SIMILOWSKI T. *J Crit Care.* **2019 Apr**;50:54-58.

**120/FHL1 is a major host factor for chikungunya virus infection.** MEERTENS L, HAFIRASSOU ML, COUDERC T, BONNET-MADIN L, KRIL V, KÜMMERER BM, LABEAU A, BRUGIER A, SIMON-LORIERE E, BURLAUD-GAILLARD J, DOYEN C, PEZZI L, GOUPIL T, RAFASSE S, VIDALAIN PO, BERTRAND-LEGOUT A, GUENEAU L, JUNTAS-MORALES R, BEN YAOU R, BONNE G, DE LAMBALLERIE X, BENKIRANE M, ROINGEARD P, DELAUGERRE C, LECUIT M, AMARA A. *Nature.* **2019 Sep 25.** **574(7777):259-263.**

**121/Anti-HMGCR myopathy may resemble limb-girdle muscular dystrophy.** MOHASSEL P, LANDON-CARDINAL O, REGHAN FOLEY A, DONKERVORST S, PAK K S, WAHL C, SHEBERT R T, HARPER A, FEQUIERE P, MERIGGIOLI M, TORO C, DRACHMAN D, ALLENBACH Y, BENVENISTE O, BÉHIN A, EYMARD B, LAFORÊT P, STOJKOVIC T, MAMMEN A L, BÖNNEMANN C G. **Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm**, 2019, 6, e523.

**122/Assessment of disease progression in dysferlinopathy: A 1-year cohort study.** MOORE U, JACOBS M, JAMES MK, MAYHEW AG, FERNANDEZ-TORRON R, FENG J, CNAAN A, EAGLE M, BETTINSON K, RUFIBACH LE, LOFRA RM, BLAMIRE AM, CARLIER PG, MITTAL P, LOWES LP, ALFANO L, ROSE K, DUONG T, BERRY KM, MONTIEL-MORILLO E, PEDROSA-HERNÁNDEZ I, HOLSTEN S, SANJAK M, ASHIDA A, SAKAMOTO C, TATEISHI T, YAJIMA H, CANAL A, OLLIVIER G, DECOSTRE V, MENDEZ JB, SÁNCHEZ-AGUILERA PRAXEDES N, THIELE S, SIENER C, SHIERBECKER J, FLORENCE JM, VANDELVEDE B, DEWOLF B, HUTCHENCE M, GEE R, PRÜGEL J, MARON E, HILSDEN H, LOCHMÜLLER H, GRIEBEN U, SPULER S, TESI ROCHA C, DAY JW, JONES KJ, BHARUCHA-GOEBEL DX, SALORT-CAMPANA E, HARMS M, PESTRONK A, KRAUSE S, SCHREIBER-KATZ O, WALTER MC, PARADAS C, HOGREL JY, STOJKOVIC T, TAKEDA S, MORI-YOSHIMURA M, BRAVVER E, SPARKS S, DÍAZ-MANERA J, BELLO L, SEMPLICINI C, PEGORARO E, MENDELL JR, BUSHBY K, STRAUB V, JAIN COS CONSORTIUM **Neurology**. 2019 Jan 9;92(5):e461-e474.

**123/NIV in amyotrophic lateral sclerosis: The 'when' and 'how' of the matter.** MORELOT-PANZINI C, BRUNETEAU G, GONZALEZ-BERMEJO J. **Respirology**. 2019 Jun;24(6):521-530.

**124/240th ENMC workshop: The involvement of skeletal muscle stem cells in the pathology of muscular dystrophies. 25-27 January 2019, Hoofddorp, The Netherlands.** MORGAN J, BUTLER-BROWNE G, MUNTONI F, PATEL K. **Neuromuscul Disord**. 2019 Sep;29(9):704-715.

**125/Emery-Dreifuss muscular dystrophy: focal point nuclear envelope.** MUCHIR A, WORMAN HJ. **Curr Opin Neurol** 2019, 32:728-734.

**126/Natural history of limb girdle muscular dystrophy R9 over 6 years: searching for trial endpoints.** MURPHY AP, MORROW J, DAHLQVIST JR, STOJKOVIC T, WILLIS TA, SINCLAIR CDJ, WASTLING S, YOUSRY T, HANNA MS, JAMES MK, MAYHEW A, EAGLE M, LEE LE, HOGREL JY, CARLIER PG, THORNTON JS, VISSING

J, HOLLINGSWORTH KG, STRAUB V. **Ann Clin Transl Neurol**. 2019; 16;6(6):1033-1045.

**127/Sirolimus and mTOR Inhibitors: A Review of Side Effects and Specific Management in Solid Organ Transplantation.** NGUYEN L S, VAUTIER M, ALLENBACH Y, ZAHN N, BENVENISTE O, FUNCK-BRENTANO C, SALEM J-E. **Drug Saf**. 2019 Jul;42(7):813-825.

**128/Myoglobinopathy is an adult-onset autosomal dominant myopathy with characteristic sarcoplasmic inclusions.** OLIVÉ M, ENGVALL M, RAVENSCROFT G, CABRERA-SERRANO M, JIAO H, BORTOLOTTI CA, PIGNATARO M, LAMBRUGHI M, JIANG H, FORREST ARR, BENSENY-CASES N, HOFBAUER S, OBINGER C, BATTISTUZZI G, BELLEI M, BORSARI M, DI ROCCO G, VIOLA HM, HOOL LC, CLADERA J, LAGERSTEDT-ROBINSON K, XIANG F, WREDENBERG A, MIRALLES F, BAIGES JJ, MALFATTI E, ROMERO NB, STREICHENBERGER N, VIAL C, CLAEYS KG, STRAATHOF CSM, GORIS A, FREYER C, LAMMENS M, BASSEZ G, KERE J, CLEMENTE P, SEJERSEN T, UDD B, VIDAL N, FERRER I, EDSTRÖM L, WEDELL A, LAING NG. **Nature Communication** 2019 Mar 27; 10(1):1396.

**129/Expanding the importance of HMERF titinopathy: new mutations and clinical aspects.** PALMIO J, LEONARD-LOUIS S, SACCONI S, SAVARESE M, PENTILÄ S, SEMMLER AL, KRESS W, MOZAFFAR T, LAI T, STOJKOVIC T, BERARDO A, REISIN R, ATTARIAN S, URTIZBEREA A, COBO AM, MAGGI L, KURBATOV S, NIKITIN S, MILISENDA JC, FATEHI F, RAIMONDI M, SILVEIRA F, HACKMAN P, CLAEYS KG, UDD B. **J Neurol**. 2019;266(3):680-690.

**130/Incidence and Predictors of Total Mortality in 267 Adults Presenting with Mitochondrial Diseases.** PAPADOPOULOS C, WAHBI K, BEHIN A, BOUGOUIN W, STOJKOVIC T, LEONARD-LOUIS S, BERBER N, LOMBÈS A, DUBOC D, JARDEL C, EYMARD B, LAFORÊT P. **J Inher Metab Dis**. 2020 May;43(3):459-466.

**131/A multicenter retrospective study of charcot-marie-tooth disease type 4B (CMT4B) associated with mutations in myotubularin-related proteins (MTMRs).** PAREYSON D, STOJKOVIC T, REILLY MM, LEONARD-LOUIS S, LAURÀ M, BLAKE J, PARMAN Y, BATTALOGLU E, TAZIR M, BELLATACHE M, BONELLO-PALOT N, LÉVY N, SACCONI S, GUIMARÃES-COSTA R, ATTARIAN S, LATOUR P, SOLÉ G, MEGARBANE A, HORVATH R, RICCI G, CHOI BO, SCHENONE A, GEMELLI C, GEROLDI A, SABATELLI M, LUIGETTI M, SANTORO L, MANGANELLI F, QUATTRONE A, VALENTINO P, MURAKAMI T, SCHERER

SS, DANKWA L, SHY ME, BACON CJ, HERRMANN DN, ZAMBON A, TRAMACERE I, PISCIOTTA C, MAGRI S, PREVITALI SC, BOLINO A. **Ann Neurol**. 2019;86(1):55-67.

**132/Caveolae: The FAQs.** PARTON RG, DEL POZO MA, VASSILOPOULOS S, NABI IR, LE LAY S, LUNDMARK R, KENWORTHY AK, CAMUS A, BLOUIN CM, SESSA WC, LAMAZE C. **Traffic**. 2020 Jan;21(1):181-185.

**133/LRSAM1 variants and founder effect in French families with ataxic form of Charcot-Marie-Tooth type 2.** PERETTI A, PERIE M, VINCENT D, BOUHOUB F, DIETERICH K, MALLARET M, DUVAL F, GOIZET C, JUNTAS-MORALES R, MAGY L, SOLÉ G, NOLLET S, NOT A, LÉONARD-LOUIS S, FRANCOU B, LEGUERN E, LIA AS, MAGDELAINE C, LATOUR P, STOJKOVIC T. **Eur J Hum Genet**. 2019;27(9):1406-1418.

**134/Congenital myopathies are mainly associated with a mild cardiac phenotype.** PETRI H, WAHBI K, WITTING N, KØBER L, BUNDGAARD H, KAMOUN E, VELLIEUX G, STOJKOVIC T, BÉHIN A, LAFORÊT P, VISSING J. **J Neurol**. 2019; 266(6):1367-1375.

**135/A Muscle Hybrid Promoter as a Novel Tool for Gene Therapy.** PIEKAROWICZ K, BERTRAND A.T, AZIBANI F, BEUVIN M, JULIEN L, MACHOWSKA M, BONNE G, RZEPECKI R. **Mol Ther Methods Clin Dev**. 2019 Sep 12;15:157-169.

**136/Sarcomeric disorganization and nemaline bodies in muscle biopsies of patients with EXOSC3-related type 1 pontocerebellar hypoplasia.** PINTO MM, MONGES S, MALFATTI E, LUBIENIECKI F, LORNAGE X, ALIAS L, LABASSE C, MADELAINE A, FARDEAU M, LAPORTE J, TIZZANO EF, ROMERO NB. **Muscle Nerve**. 2019 ; 59(1):137-141.

**137/237th ENMC International Workshop: GNE myopathy - current and future research Hoofddorp, The Netherlands, 14-16 September 2018.** POGORYELOVA O, URTIZBEREA JA, ARGOV Z, NISHINO I, LOCHMÜLLER H, ENMC WORKSHOP STUDY GROUP. **Neuromuscul Disord**. 29:401-410, 2019.

**138/The spinal and cerebral profile of adult spinal-muscular atrophy: A multimodal imaging study.** QUERRIN G, EL MENDILI MM, LENGLET T, BEHIN A, STOJKOVIC T, SALACHAS F, DEVOS D, LE FORESTIER N, DEL MAR AMADOR M, DEBS R, LACOMBLEZ L, MENINGER V, BRUNETEAU G, COHEN-ADAD J, LEHÉRICY S, LAFORÊT P,

BLANCHO S, BENALI H, CATALA M, LI M, MARCHAND-PAUVERT V, HOGREL JY, BEDE P, PRADAT PF. **Neuroimage Clin**. 2019;21:101618.

**139/Free intramuscular Mg2+ concentration calculated using both 31P and 1H NMRS-based pH in the skeletal muscle of Duchenne muscular dystrophy patients.** REYNGOUDT H, LOPEZ KOLKOVSKY AL, CARLIER PG. **NMR Biomed**. 2019 Sep; 32(9):e4115.

**140/Respiratory and upper limb outcome measures in ambulant and non-ambulant subjects with Duchenne muscular dystrophy: a prospective multicentre study.** RICOTTI V, SELBY V, RIDOUT D, DOMINGOS J, DECOSTRE V, MAYHEW A, EAGLE M, BUTLER J, GUGLIERI M, VAN DER HOLST M, JANSEN M, VERSCHUUREN JJGM, DE GROOT I, NIKS E, SERVAIS L, STRAUB V, VOIT T, HOGREL JY, MUNTONI F. **Neuromuscul Dis**, 29(4):261-268, 2019.

**141/Autoantibody testing in idiopathic inflammatory myopathies.** RIETVELD A, LIM J, DE VISSER M, VAN ENGELEN B, PRUIJN G, BENVENISTE O, VAN DER KOOI A, SARIS C. **Pract Neurol**, 2019, 19, 284-294.

**142/ASC-1 Is a Cell Cycle Regulator Associated with Severe and Mild Forms of Myopathy.** NVILLAR QUILES R, CATERVI F, CABET E, JUNTAS-MORALES R, A. GENETTI C, GIDARO T, KOPARIR A, YÜKSEL A, COPPENS S, DECONINCK N, PIERCE-HOFFMAN E, LORNAGE X, DURIGNEUX J, LAPORTE J, RENDU J, B. ROMERO N, H. BEGGS A, SERVAIS L, COSSÉE M, OLIVÉ M, BÖHM J, DUBAND-GOULET I, FERREIRO A. **Ann Neurol**. 2020 Feb;87(2):217-232.

**143/Focused HLA analysis in Caucasians with myositis identifies significant associations with autoantibody subgroups.** ROTHWELL S, CHINOY H, LAMB J A, MILLER F W, RIDER L G, WEDDERBURN L R, MCHUGH N J, MAMMEN A L, BETTERIDGE Z E, TANSLEY S L, BOWES J, VENCOVSKÝ J, DEAKIN C T, DANKÓ K, VIDYA L, SELVA-O'CALLAGHAN A, PACHMAN L M, REED A M, MOLBERG O, BENVENISTE O, MATHIESEN P R, RADSTAKE T R D J, DORIA A, DE BLEECKER J, LEE A T, HANNA M G, MACHADO P M, OLLIER W E, GREGERSEN P K, PADYUKOV L, O'HANLON T P, COOPER R G, LUNDBERG I E, MYOSITIS GENETICS CONSORTIUM (MYOGEN). **Ann Rheum Dis**, 2019, 78, 996-1002.

**144/Thymectomy in myasthenia gravis: when, why, and how?** BERRIH-ARKIN S, LE PANSE R. **Lancet Neurol**. 18(3):225-226, 2019.

**145/FSHD1 and FSHD2 form a disease continuum.** SACCONI S, BRIAND-SULEAU A, GROS M, BAUDOIN C, LEMMERS RJLF, RONDEAU S, LAGHA N, NIGUMANN P, CAMBIERI C, PUMA A, CHAPON F, STOJKOVIC T, VIAL C, BOUHOUB F, CAO M, PEGORARO E, PETIOT P, BEHIN A, MARC B, EYMARD B, ECHANIZ-LAGUNA A, LAFORÊT P, SALVIATI L, JEANPIERRE M, CRISTOFARI G, VAN DER MAAREL SM. **Neurology**. 2019;92(19):e2273-e2285.

**146/Simplified in vitro engineering of neuromuscular junctions between rat embryonic motoneurons and immortalized human skeletal muscle cells.** SAINI J, FARONI A, ABD AL SAMID M, REID AJ, LIGHTFOOT AP, MAMCHAOUI K, MOULY V, BUTLER-BROWNE G, MCPHEE JS, DEGENS H, AL-SHANTI N. **Stem Cells Cloning**. 2019 Feb 20;12:1-9.

**147/Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis.** SALEM J-E, ALLENBACH Y, VOZY A, BRECHOT N, JOHNSON DB, MOSLEHI JJ, KERNEIS M. **N Engl J Med**. 2019 Jun 13;380(24):2377-2379.

**148/AMPA receptor GluA2 subunit defects are a cause of neurodevelopmental disorders.** SALPIETRO V, DIXON CL, GUO H, BELLO OD, VANDROVCOVA J, EFTHYMIU S, MAROOFIAN R, HEIMER G, BURGLEN L, VALENCE S, TORTI E, HACKE M, RANKIN J, TARIQ H, COLIN E, PROCACCIO V, STRIANO P, MANKAD K, LIEB A, CHEN S, PISANI L, BETTENCOURT C, MÄNNIKÖ R, MANOLE A, BRUSCO A, GROSSO E, FERRERO GB, ARMSTRONG-MORON J, GUEDEN S, BAR-YOSEF O, TZADOK M, MONAGHAN KG, SANTIAGO-SIM T, PERSON RE, CHO MT, WILLAERT R, YOO Y, CHAE JH, QUAN Y, WU H, WANG T, BERNIER RA, XIA K, BLESSON A, JAIN M, MOTAZACKER MM, JAEGER B, SCHNEIDER AL, BOYSEN K, MUIR AM, MYERS CT, GAVRILOVA RH, GUNDERSON L, SCHULTZ-ROGERS L, KLEE EW, DYMENT D, OSMOND M, PARELLADA M, LLORENTE C, GONZALEZ-PEÑAS J, CARRACEDO A, VAN HAERINGEN A, RUIVENKAMP C, NAVA C, HERON D, NARDELLO R, IACOMINO M, MINETTI C, SKABAR A, FABRETTO A; SYNAPS STUDY GROUP, RASPALL-CHAURE M, CHEZ M, TSAI A, FASSI E, SHINAWI M, CONSTANTINO JN, DE ZORZI R, FORTUNA S, KOK F, KEREN B, BONNEAU D, CHOI M, BENZEEV B, ZARA F, MEFFORD HC, SCHEFFER IE, CLAYTON-SMITH J, MACAYA A, ROTHMAN JE, EICHLER EE, KULLMANN DM, HOULDEN H. **Nat Commun**. 2019; 12;10(1):3094.

**149/Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 2.** SCHOSEB B, MONTAGNESE F, BASSEZ G, FOSSATI B, GAMEZ J, HEATWOLE C, HILBERT J, KORNBUM C, KOSTERA-PRUSZCZYK A, KRAHE R, LUSAKOWSKA A, MEOLA G, MOXLEY R 3RD, THORNTON C, UDD B, FORMAKER P, MYOTONIC DYSTROPHY FOUNDATION **Neurol Clin Pract**. (2019) 9(4):343-353. **Review**.

**150/Exploration of New Contrasts, Targets, and MR Imaging and Spectroscopy Techniques for Neuromuscular Disease - A Workshop Report of Working Group 3 of the Biomedicine and Molecular Biosciences COST Action BM1304 MYO-MRI.** STRUIJKERS GJ, ARAUJO ECA, AZZABOU N, BENDAHAN D, BLAMIRE A, BURAKIEWICZ J, CARLIER PG, DAMON B, DELIGIANI X, FROELING M, HEERSCHAP A, HOLLINGSWORTH KG, HOOIJMANS MT, KARAMPINOS DC, LOUDOS G, MADELIN G, MARTY B, NAGEL AM, NEDERVEEN AJ, NELISSEN JL, SANTINI F, SCHEIDEGGER O, SCHICK F, SINCLAIR C, SINKUS R, DE SOUSA PL, STRAUB V, WALTER G, KAN HE. **J Neuromuscul Dis**. 2019; 6(1):1-30.

**151/Dilated cardiomyopathy and limb-girdle muscular dystrophy-dystroglycanopathy due to novel pathogenic variants in the DPM3 gene.** SVAHN J, LAFORÊT P, VIAL C, STREICHENBERGER N, ROMERO N, BOUCHET-SÉRAPHIN C, BRUNEL A, DUPRÉ T, SETA N, MENASSA R, MICHEL-CALEMARD L, STOJKOVIC T. **Neuromuscul Disord**. 2019 ; 29(7):497-502.

**152/Upper limb onset of hereditary transthyretin amyloidosis is common in non-endemic areas.** THÉAUDIN M, LOZERON P, ALGALARRONDO V, LACROIX C, CAUQUIL C, LABEYRIE C, SLAMA M S, ADAM C, GUIOCHON-MANTEL A, ADAMS D, FRENCH FAP NETWORK (CORNAMYL) STUDY GROUP. **Eur J Neurol**. 2019 Mar;26(3):497-e36.

**153/Alteration of performance in a mouse model of Emery-Dreifuss muscular dystrophy caused by A-type lamins gene mutation.** THOMASSON R, VIGNIER N, PECCATE C, MOUGENOT N, NOIREZ P, MUCHIR A. **Emerg Top Life Sci**. 2019 Mar;3(1):19-37.

**154/Targeted therapies for congenital myasthenic syndromes: systematic review and steps towards a treatable model.** THOMPSON R, BONNE G, MISSIER P, LOCHMÜLLER H. **Methods Mol Biol**. 2020;2056:11-23.

**155/Whole-Body Muscle Magnetic Resonance Imaging in Glycogen-Storage Disease Type III.** TOBALY D, LAFORET P, PERRY A, HABES D, LABRUNE P, DECOSTRE V, MASINGUE M, PETIT F, BARP A, BELLO L, CARLIER P, CARLIER RY. *Muscle Nerve*. 2019 Jul;**60(1):72-79**.

**156/Fast Assays to Detect Interruptions in CTG.CAG Repeat Expansions.** TOMÉ S, GOURDON G. *Methods Mol Biol*. 2020;**2056:11-23**.

**157/An embryonic CaV $\beta$ 1 isoform promotes muscle mass maintenance via GDF5 signaling in adult mouse.** TRAORÉ M, GENTIL C, BENEDETTO C, HOGREL JY, DE LA GRANGE P, CADOT B, BENKHELIFA-ZIYYAT S, JULIEN L, LEMAITRE M, FERRY A, PIÉTRI-ROUXEL F, FALCONE S. *Sci Transl Med*. 2019 Nov **6;11(517):eaaw1131**.

**158/1st ENMC European meeting: The EURO-NMD pathology working group Recommended Standards for Muscle Pathology. Amsterdam, Thae Netherlands, 7 December 2018.** UDD B, STENZEL W, OLDFORS A, OLIVÉ M, ROMERO N, LAMMENS M, KUSTERS B, SEWRY C, GOEBEL HH, EVANGELISTA T. *Neuromuscul Disord*. 2019 Jun;**29(6):483-485**.

**159/Assessment of disease progression in dysferlinopathy - a one year cohort study.** MOORE U, JACOBS M, JAMES M, MAYHEW A.G, FERNANDEZ-TORRON R, FENG J, CNAAN A, EAGLE M, BETTINSON K, RUFIBACH L, MUNI-LOFRA R, BLAMIRE A, CARLIER P, MITTAL P, PAX LOWES L, ALFANO L, KRISTY ROSE, DUONG T, BERRY K, MONTIEL MORILLO E, HERNANDEZ I.P, HOLSTEN S, SANJAK M, ASHIDA A, SAKAMOTO S, TATEISHI T, YAJIMA H, CANAL A, OLLIVER G, DECOSTRE V, BOSCO MÉNDEZ, SÁNCHEZ-AGUILERA PRÁXEDES N, THIELE S, SIENER C, SCHIERBECKER J, FLORENCE J, VANDELDE B, DE WOLF B, HARMAN M, GEE R, PRUGEL J, MARON E, HILSDEN H, LOCHMÜLLER H, GRIEBEN U, SPULER S, TESI ROCHA C, DAY J, JONES K, BHARUCHA-GOEBEL D, SALORT-CAMPANA E, HARMS M, PESTRONK A, KRAUSE S, SCHREIBER-KATZ O, WALTER M, PARADAS C, HOGREL J.Y, STOJKOVIC T, SHIN'ICH TAKEDA, MORI-YOSHIMURA M, BRAVVER E, SPARKS S, DIAZ-MANERA J, BELLO L, SEMPLICINI C, PEGORARO E, R. MENDELL J, BUSHBY K, STRAUB V, JAIN COS CONSORTIUM.

**Neurology**. 2019 Jan **9;92(5):e461-e474**.  
**160/Diagnostic potential of sarcosomic myoxovirus resistance protein A expression in subsets of dermatomyositis.** URUHA A, ALLENBACH Y, CHARUEL J-L, MUSSET L, AUSSY A, BOYER O, MARIAMPILLAI K, LANDON-CARDINAL O, RASMUSSEN C, BOLKO L, MAISONOBE T, LEONARD-LOUIS S, SUZUKI S, NISHINO I, STENZEL W, BENVENISTE O. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2019 Aug;**45(5):513-522**.

**161/The Wnt/Ca<sup>2+</sup> pathway is involved in interneuronal communication mediated by tunneling nanotubes.** VARGAS JY, LORIA F, WU YJ, CORDOVA G, NONAKA T, BELLOW S, SYAN S, HASEGAWA M, VAN WOERDEN GM, TROLLET C, ZURZOLO C. *EMBO J*. 2019 Dec **2;38(23):e101230**.

**162/Faecal Micro-RNAs in Inflammatory Bowel Diseases.** VERDIER J, BREUNIG IR, OHSE MC, ROUBROCKS S, KLEINFELD S, ROY S, STRETTZ K, TRAUTWEIN C, RODERBURG C, SELLGE G. *J Crohns Colitis*. 2020 Jan **1;14(1):110-117**.

**163/Effect of genetic background on the cardiac phenotype in a mouse model of Emery-Dreifuss muscular dystrophy.** VIGNIER N, MOUGENOT N, BONNE G, MUCHIR A. *Biochem Biophys Rep*. 2019 Jul **12;19:100664**.

**164/[Cell therapy in muscular dystrophies: the future lies in comparisons of progenitors.]** VILQUIN JT, BRAUN S. *Med Sci (Paris)*. 2019 Nov;**35 Hors série n° 2:7-10**.

**165/Dysregulation of Circular RNAs in Myotonic Dystrophy Type 1.** VOELLENKLE C, PERFETTI A, CARRARA M, FUSCHI P, RENNA LV, LONGO M, SAIN SB, CARDANI R, VALAPERTA R, SILVESTRI G, LEGNINI I, BOZZONI I, FURLING D, GAETANO C, FALCONE G, MEOLA G, MARTELLI F. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr **19;20(8):1938**.

**166/Scapular dyskinesis in myotonic dystrophytype 1: clinical characteristics and genetic investigations.** VOERMANS NC, VAN DER BILT RC, IJSPEERT J, HOGREL JY, JEANPIERRE M, BEHIN A, LAFORET P, STOJKOVIC T, VAN

ENGELN BG, PADBERG GW, SACCONI S, LEMMERS RJLF, VAN DER MAAREL SM, EYMARD B, BASSEZ G. *J Neurol*. (2019) **266(12):2987-2996**.

**167/Deficiency of emerin contributes differently to the pathogenesis of skeletal and cardiac muscles in LmnaH222P/H222P mutant mice.** WADA E, KATO M, YAMASHITA K, KOKUBA H, LIANG WC, BONNE G, HAYASHI YK. *PLoS One*. 2019 Aug **20;14(8):e0221512**.

**168/Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Lamino-pathies.** WAHBI K, BEN YAOU R, GANDJBAKHCH E, ANSELME F, GOSSIOS T, LAKDAWALA NK, STALENS C, SACHER F, BABUTY D, TROCHU JN, MOUBARAK G, SAVVATIS K, PORCHER R, LAFORET P, FAYSSOIL A, MARIJON E, STOJKOVIC T, BÉHIN A, LEONARD-LOUIS S, SOLE G, LABOMBARDA F, RICHARD P, METAY C, QUIJANO-ROY S, DABAJ I, KLUG D, VANTYGHM MC, CHEVALIER P, AMBROSI P, SALORT E, SADOUL N, WAINTRAUB X, CHIKHAOUI K, MABO P, COMBES N, MAURY P, SELLAL JM, TEDROW UB, KALMAN JM, VOHRA J, ANDROULAKIS AFA, ZEPPENFELD K, THOMPSON T, BARNERIAS C, BÉCANE HM, BIETH E, BOCCARA F, BONNET D, BOUHOUR F, BOULÉ S, BREHIN AC, CHAPON F, CINTAS P, CUISSET JM, DAVY JM, DESANDRE-GIOVANNOLI A, DEMURGER F, DESGUERRE I, DIETERICH K, DURIGNEUX J, ECHANIZ-LAGUNA A, ESCHALIER R, FERREIRO A, FERRER X, FRANCCANNET C, FRADIN M, GABORIT B, GAY A, HAGÈGE A, ISAPOF A, JERU I, JUNTAS MORALES R, LAGRUE E, LAMBLIN N, LASCOLS O, LAUGEL V, LAZARUS A, LETURCO F, LEVY N, MAGOT A, MANEL V, MARTINSR, MAYER M, UTAÏN A, VATIER C, WALTHER-LOUVIER U, EYMARD B, CHARRON P, VIGOUROUX C, BONNE G, KUMAR S, ELLIOTT P, DUBOC D. *Circulation*. 2019;**140(4):293-302**.

**169/Cardiovascular manifestations of myotonic dystrophy.** WAHBI K, FURLING D. *Trends Cardiovasc Med*. 2020 May;**30(4):232-238**.

**170/Interactions of Organosilanes with Fibrinogen and Their Influence on Muscle Cell Proliferation in 3D Fibrin Hydrogels.** WANG K, TRICHET L, RIEU C, PECCATE C, PEMBOUONG G, BOUTEILLER L, CORADIN T. *Biomacromolecules* 2019, **20:3684-3695**.

**171/Correction of Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$  in Myotonic Dystrophy 1 Reduces the Mutant RNA and Improves Postnatal Survival of DMSXL Mice.** WANG M, WENG WC, STOCK L, LINDQUIST D, MARTINEZ A, GOURDON G, TIMCHENKO N, SNAPE M, TIMCHENKO L. *Mol Cell Biol*. 2019 Oct **11;39(21):e00155-19**.

**172/Correction to: Eight years after an international workshop on myotonic dystrophy patient registries: case study of a global collaboration for a rare disease.** WOOD L, BASSEZ G, BLEYENHEUFT C, CAMPBELL C, COSSETTE L, JIMENEZ-MORENO AC, DAI Y, DAWKINS H, DIAZ-MANERA J, DOGAN C, EL SHERIF R, FOSSATI B, GRAHAM C, HILBERT J, KASTREVA K, KIMURA E, KORNGUT L, KOSTERA-PRUSZCZYK A, LINDBERG C, LINDVALL B, LUEBBE E, LUSAKOWSKA A, MAZANEC R, MEOLA G, ORLANDO L, TAKAHASHI M P, PERIC S, PUYMIRAT J, RAKOCEVIC-STOJANOVIC V, RODRIGUES M, ROXBURGH R, SCHOSER B, SEGOVIA S, SHATILLO A, THIELE S, TOURNEV I, VAN ENGELN B, VOHANKA S, LOCHMÜLLER H. *Orphanet J Rare Dis*. (2019) **14(1):199**.



[institut-myologie.org](http://institut-myologie.org)

 ASSOCIATION  
**INSTITUT DE  
MYOLOGIE**  
INNOVER POUR GUERIR

LA RECHERCHE AU CŒUR DU MUSCLE.

Crédits photos : AFM-Téléthon, Christophe Hargoues, Cédric Heisly, Thomas Lang, Jean-Lues Seguy, Shutterstock  
Conception : atelierdesignes.fr