RAPPORT ANNUEL 2020

ASSOCIATION
INSTITUT DE MYOLOGIE

ASSOCIATION INSTITUT DE MYOLOGIE
INNOVER POUR GUERIR

LA RECHERCHE AU CŒUR DU MUSCLE

L'année **2020** a été jalonnée de nouveaux projets et de réalisations phares, notamment dans le cadre du déploiement du plan stratégique, témoignant du dynamisme de l'Institut et de l'engagement de ses équipes autour d'une même ambition : l'intérêt du patient, **la reconnaissance de la Myologie et les avancées scientifiques pour la guérison des maladies neuromusculaires.**

sommaire

ÉDITORIAL ..... PAGES **04-05**

Mieux nous connaître

/ QUI SOMMES NOUS ? ..... PAGES **08-09**
// NOTRE HISTOIRE ..... PAGES **10-11**
/// CHIFFRES CLÉS ..... PAGES **12-13**
//// FAITS MARQUANTS ..... PAGES **14-15**
///// DISTINCTIONS, ÉVÉNEMENTS, ACTIONS DE COLLECTE ..... PAGES **16-17**

Nos forces en action

/ PLAN STRATÉGIQUE ..... PAGES **20-21**
// COORDINATION ..... PAGES **22-23**
// ENSEIGNEMENT ..... PAGES **24-25**

01/Centre de Recherche en Myologie

/ NOS ÉQUIPES DE RECHERCHE ..... PAGES **26 - 49**

02/Centre d'Exploration et d'Evaluation Neuromusculaire

/ NOS PÔLES D'EXPERTISE ET DE RECHERCHE ..... PAGES **50 - 59**

03/Études cliniques

/ NOS PLATEFORMES ..... PAGES **60 - 67**

04/Prise en charge clinique

/ SERVICE DE NEURO-MYOLOGIE ..... PAGES **70 - 71**
/ EQUIPE PSYCHOLOGIE ET NEUROPSYCHOLOGIE ..... PAGES **72 - 73**

Rapport financier

/ BILAN / COMPTE DE RÉSULTAT ..... PAGES **76-79**

Publications

/ LISTE DES PUBLICATIONS ..... PAGES **80-90**

Éditorial

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

“ Il est vital de fédérer toutes les énergies et expertises dédiées pour faire du **muscle un véritable enjeu de santé publique.**”

/ MOT DE LA PRÉSIDENTE

En créant l'Institut de Myologie, il y a plus de 25 ans, notre objectif, en tant qu'association de malades et de parents de malades, était double. Nous voulions que les familles disposent en France d'un lieu d'expertise et d'excellence pour les maladies neuromusculaires – allant du diagnostic à la recherche en passant par l'évaluation – et nous souhaitions faire reconnaitre la Myologie comme une discipline scientifique et médicale.

L'année 2020 a notamment été marquée par deux évènements importants avec la structuration, au cœur même de l'Institut de Myologie, du premier service de Neuro-Myologie (créé en 2019) et d'une plateforme d'essais thérapeutiques pour les adultes qui vient compléter celle créée pour les enfants en 2015. Ces deux structures, adossées au centre de recherche sur le muscle et ses pathologies et à des plateformes techniques à la pointe de l'innovation, représentent sans conteste un nouveau pas en avant pour la prise en charge des malades neuromusculaires et leur accès aux traitements innovants.

Impactée par une crise sanitaire sans précédent, l'année 2020 fut également synonyme, pour les malades et les familles, de véritable parcours du combattant. Les équipes de l'Institut de Myologie ont su s'adapter à la situation et se sont mobilisées pour limiter les risques de rupture de soins pour les malades, pour les accompagner notamment à travers une forte participation à la cellule de soutien psychologique mise en place par l'AFM-Téléthon. Elles ont également utilisé des outils innovants de suivi comme les téléconsultations et poursuivi, autant que faire se peut, leurs activités de recherche. Je tiens également à saluer la mobilisation de tous ceux qui se sont portés volontaires pour soutenir les équipes médicales de la Pitié-Salpêtrière sous forte tension lors du premier confinement, en mettant notamment à leur disposition leurs expertises en biologie moléculaire, immunologie, dégénérescence musculaire et mise en place d'essais cliniques. Une mobilisation qui montre combien la solidarité est dans nos gènes !

Demain, notre association se transformera en fondation.

Notre ambition est de poursuivre la recherche sur le muscle, son fonctionnement, sa physiopathologie, dans toutes les situations - sain, malade, entraîné ou vieillissant. Nous savons que ces connaissances bénéficient 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.

Par son approche pluridisciplinaire et son expertise de recherche translationnelle sur le muscle et ses maladies, l'Institut de Myologie figure à ce jour parmi les leaders mondiaux dans ce domaine de la myologie. Notre ambition est d'aller encore plus loin et de 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.

Il est vital de fédérer toutes les énergies et toutes les expertises dédiées pour que le Muscle devienne un véritable enjeu de santé publique. L'Institut de Myologie doit être le fer de lance de cette ambition et les années à venir seront décisives pour l'émergence et le renforcement de cette nouvelle discipline, au bénéfice du plus grand nombre.

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

// MESSAGE DU SECRETAIRE GENERAL

Les équipes de l'Institut de Myologie ont fait face à des défis majeurs en 2020, mobilisant leur énergie dans la tourmente de la crise sanitaire. Notre objectif a été d'abord de protéger les patients neuromusculaires et les équipes ont redoublé d'initiatives afin de maintenir le cap et s'adapter aux conditions volatiles pour mener à bien leurs missions. Ce challenge imposé a été une opportunité pour mettre en place de nouvelles méthodes de travail, renforçant par exemple les synergies entre les deux structures d'essais cliniques adultes et pédiatriques. L'Institut est désormais doté d'une plateforme complète d'essais cliniques d'excellence au service de la recherche de traitements contre les maladies neuromusculaires, prête à jouer un rôle déterminant dans le développement de thérapeutiques innovantes et à multiplier notamment les essais de thérapie génique.

Cette année 2020 a aussi permis de démarrer un nouveau sujet sur le numérique afin de mieux optimiser les données et de développer l'interopérabilité pour mieux servir demain, grâce à l'intelligence artificielle, la recherche, le diagnostic, la prise en charge et la qualité de vie des patients.

C'est aussi l'année de la mise en œuvre des grands projets portés par l'Institut et de l'accélération des livrables de notre plan stratégique pour les quatre prochaines années.

Nous sommes déterminés, via notre feuille de route claire, à faire aboutir notre ambitieux projet Fondation de Myologie.

L'excellence de la recherche scientifique et médicale menée à l'Institut de Myologie fait progresser la connaissance sur le Muscle, organe complexe essentiel à nos vies ! Nos équipes pluridisciplinaires et transverses sont déjà engagées dans le développement de thérapies innovantes pour faire rayonner la Myologie dans le monde entier et la positionner comme enjeu de Santé publique au bénéfice du plus grand nombre.

DR VINCENT VARLET,
Secrétaire Général de l'Institut de Myologie

“L'excellence de la recherche scientifique et médicale menée à l'Institut de Myologie fait progresser la connaissance sur le Muscle ! ”

/// MESSAGE DU DIRECTEUR MEDICAL ET SCIENTIFIQUE

2020 a été une année importante pour l'Institut de Myologie sur le plan clinique, avec notamment le déploiement et la montée en puissance de notre nouvelle plateforme d'essais cliniques I-Motion Adultes. Créée sur le modèle de la plateforme I-Motion Enfants, initiée avec succès il y a quelques années, cette entité intégrée à notre service hospitalo-universitaire de Neuro-Myologie récemment créé, vient 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.

Nos deux plateformes de recherche clinique dédiées aux maladies neuromusculaires assurent désormais une prise en charge multidisciplinaire aux meilleurs standards internationaux : recrutement de patients de tous âges et de toute nationalité dans des essais cliniques (thérapeutiques ou non) de phase 1 à 3, des registres et des études d'histoire naturelle, pour favoriser l'accès de tous les patients aux traitements innovants.

Du côté du Centre de Recherche en Myologie, les équipes ont dû se réadapter complètement et revoir leur organisation du fait de la crise sanitaire pour pouvoir maintenir leurs projets de recherche coûte que coûte.

Nos chercheurs, ingénieurs, techniciens, post-doctorants et doctorants se sont tous investis au maximum dans la poursuite des activités pour continuer de faire avancer la recherche en Myologie.

Il nous faut encore regrouper plusieurs équipes scientifiques en un pôle unique d'évaluation et d'exploration neuromusculaire pour accroître la qualité et la quantité de données sur le muscle et créer un entrepôt de données pour rendre disponible l'information collectée en 25 années de recherche et l'ouvrir le plus largement possible à tous les chercheurs de la future Fondation.

L'Institut coordonne aussi le réseau européen 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 international sur le Muscle et la Myologie en vue de la création de sa future Fondation.

PR BERTRAND FONTAINE,
Directeur Médical et Scientifique, Directeur du Centre de recherche de l'Institut de Myologie et Chef du service de Neuro-Myologie

“La création de la nouvelle plateforme d'essais cliniques adultes intégrée au service de Neuro-Myologie ainsi que les avancées de nos projets de recherche sur l'année 2020 ont permis d'accélérer la prise en charge des malades neuromusculaires et l'accès aux soins et aux traitements innovants.”

Mieux nous connaître

Depuis près de 25 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. Aujourd'hui, la connaissance du muscle est un **véritable enjeu de santé publique.**

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 pathologies. 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 blessé, le muscle sportif et le muscle vieillissant.

Désormais reconnue par tous comme essentielle à l'avancée de la science et de la médecine, avec un ancrage national mieux développé, 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 INSERM, Sorbonne Université, CNRS et Association Institut de Myologie.
> 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 d'imagerie par 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.
> Une Myobank-AFM, 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, DIU Maladies Génétiques…

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, I-motion Enfants située à l'hôpital Trousseau, et une autre I-Motion Adultes, située au sein de notre Institut, à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

La première 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, académiques ou industriels. Cette plateforme a été créée en 2015, en partenariat avec l'AP-HP, 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 existant d'évaluer de nouveaux traitements également chez les adultes atteints de maladies neuromusculaires.
De nombreuses collaborations avec des industriels et des académiques ont déjà été établies pour mener à bien une vingtaine d'essais cliniques chez les adultes et la demande ne cesse de croitre.

25 ans d'innovations au service des malades

1868

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

1987

Objectif : créer un institut du Muscle

le 1er 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 GUÉRIR

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

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

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

1995/Livraison des locaux.

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 Haigneré, l'astronaute française marraine de l'Institut.

2000/Création du Diplôme Universitaire (DU) de Myologie. Démarrage du 1er essai de thérapie génique au monde pour la myopathie de Duchenne mené à l'Institut de Myologie par Transgène et cofinancé par l'AFM-Téléthon.

1996

Création de l'Institut de Myologie

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

2003/Ouverture du laboratoire d'histopathologie.

2004/L'IDM est labellisé centre de référence des maladies neuromusculaires dans le cadre du 1er 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 Généthon.

2004

L'Institut de Myologie est labellisé

Centre de référence des maladies neuromusculaires

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).

2015

Ouverture d'I-Motion

Centre clinique dédié aux essais pédiatriques de thérapies innovantes

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.

2020/ Développement croissant des essais cliniques adultes via la nouvelle plateforme I-Motion Adultes.

2019-2020

Ouverture du service de Neuro-Myologie

et création de la plateforme I-Motion pour les essais cliniques Adultes.

Un mouvement simple
n'est pas un simple mouvement

19 essais cliniques pédiatriques

19 essais cliniques adultes

10 registres et bases de données

250 experts du muscle et de ses pathologies

4 089 consultations neuromusculaires adultes

1 898 consultations de psychologie

338 consultations pédiatriques

1 700 hospitalisations de jour annuelles

660 biopsies musculaires (dont 260 nouvelles et 400 ré-analysées)

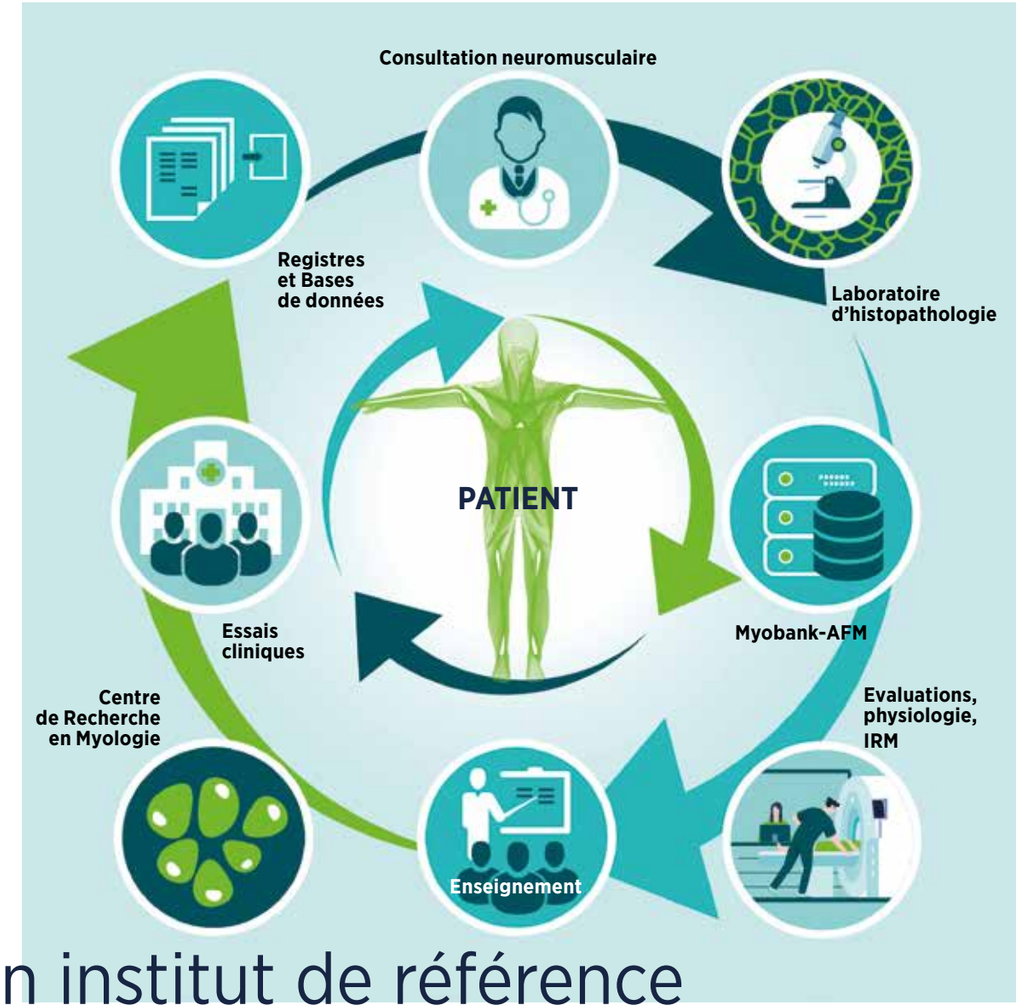
34 000 dossiers de patients (depuis la création en 1996)

24 863 échantillons stockés dans la banque de ressources biologiques Myobank AFM

33 familles de brevets en portefeuille

212 publications scientifiques internationales

chiffres clés 2020



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

Faits marquants 2020

L'année 2020 a été jalonnée de nouveaux projets et de réalisations phares, notamment dans le cadre du déploiement du plan stratégique, témoignant du dynamisme de l'Institut et de l'engagement de ses équipes autour d'une même ambition : l'intérêt du patient, la reconnaissance de la Myologie et les avancées scientifiques pour la guérison des maladies neuromusculaires.

01 / EVALUATION DE L'INSTITUT DE MYOLOGIE

Un comité international de neuf experts indépendants, *« Scientific Advisory Board »* (SAB), a rendu une évaluation positive de l'Institut de Myologie en 2020 et l'a reconnu comme « l'un des meilleurs centres de recherche sur les pathologies neuromusculaires au monde, si ce n'est le meilleur ». D'après ces experts, la recherche transversale y est active et structurée et une très bonne coopération entre les équipes, avec de vraies expertises uniques, a été notée. La construction d'un bâtiment qui permettrait de regrouper tous les experts et d'accroître le nombre d'équipes de recherche ne fera que porter davantage notre ambition d'excellence scientifique et médicale vers notre future Fondation de Myologie.

02 / CENTRE DE RECHERCHE EN MYOLOGIE

Les équipes du Centre de Recherche ont poursuivi les travaux engagés dans le développement de thérapies innovantes pour les maladies neuromusculaires : développement génétique et physiopathologique, approches thérapeutiques précliniques et cliniques, biothérapies des maladies neuromusculaires. Les plateformes Myoline, Myoimage et Myovector, nées au sein des équipes du centre de recherche, se sont organisées afin d'harmoniser les méthodes pour faciliter les productions ultérieures à plus grande échelle dans le cadre des études précliniques puis des essais cliniques.

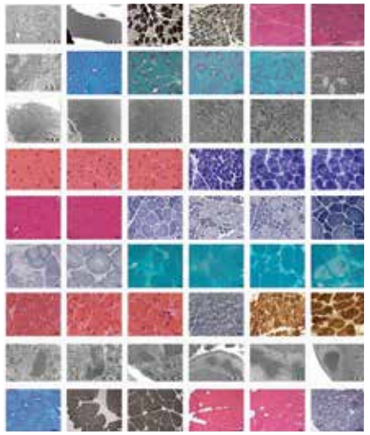
03 / CENTRE D'EXPLORATION ET D'EVALUATION NEUROMUSCULAIRE

>LABORATOIRE D'IMAGERIE ET DE SPECTROSCOPIE PAR RMN

Ce laboratoire a mis en place un protocole d'imagerie et de traitement des données multicentriques internationales pour les projets du laboratoire Généthon dans la dystrophie musculaire des ceintures avec déficit en FKRP (LGMD R9) et dans la myopathie de Duchenne (DMD).
Le laboratoire a obtenu un financement de l'Agence Nationale de Recherche (ANR) pour son projet méthodologique d'évaluation rapide et simultanée du pourcentage de graisse et du T1, un paramètre reflétant l'activité de la maladie.
L'équipe a publié une méthode d'IRM dynamique qui permet de mesurer simultanément la perfusion et le métabolisme énergétique du muscle au cours de l'exercice.

>LABORATOIRE D'HISTOPATHOLOGIE

Ce laboratoire a identifié et caractérisé plusieurs formes de myopathies congénitales et contribué à la découverte de myopathies liées à deux nouveaux gènes UNC-45B et GGPS1.
Une première base de données inédite en images sur le muscle, « l'Atlas du muscle », a été créée en collaboration avec le Centre de Recherche. Elle recense de façon exhaustive et qualifiée plus de 4.300 biopsies musculaires de patients ou animaux malades, traités ou non. Cet outil collaboratif a pour objectif d'accélérer la recherche, le diagnostic et les pistes thérapeutiques.



>LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE ET D'ÉVALUATION NEUROMUSCULAIRE

Ce laboratoire a validé et publié plusieurs méthodes innovantes : ElecMyo, pour la mesure du volume musculaire par une technique originale de bioimpédancemétrie, plusieurs méthodes non invasives d'évaluation des dysfonctionnements du diaphragme à l'aide d'outils d'imagerie échographique, la validation du MyoGrip dans le suivi longitudinal de patients atteints de myopathie de Duchenne, ainsi que du MyoQuad, un dispositif mesurant la force du quadriceps.

>MYOBANK-AFM

En 2020, la Myobank-AFM a participé à l'essai de thérapie génique dans la DMD porté par le laboratoire Généthon et traité les prélèvements du premier patient de l'essai Aspiro de thérapie génique dans la myopathie myotubulaire.
Le Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation a donné à la Myobank-AFM l'accord d'exportation et d'importation des échantillons musculaires pour les équipes impliquées dans le projet international de comparaison standardisée des cellules candidates pour la thérapie cellulaire, soutenu par l'AFM-Téléthon.

04 / ETUDES CLINIQUES

> En 2020, la plateforme d'essais cliniques pédiatriques, I-Motion Enfants, a pris en charge 111 patients qui ont été inclus dans 19 protocoles de recherche clinique dont 2 essais de thérapie génique et 4 études d'histoires naturelles, avec 10 sponsors. Ces protocoles concernent la myopathie de Duchenne (DMD), l'amyotrophie spinale (SMA) et les myopathies myotubulaires et centronucléaires.

> La nouvelle plateforme d'essais cliniques I-Motion Adultes, créée fin 2019 pour permettre une prise en charge des essais cliniques chez les patients neuromusculaires adultes, est montée en puissance. Trois études ont été mises en place en 2020 (une étude d'histoire naturelle et deux essais thérapeutiques) ciblant 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.

> L'équipe Registres et bases de données a réalisé un recueil exhaustif au niveau national des données concernant les patients atteints de laminopathies dans l'Observatoire français des laminopathies et des émerinopathies (OPALE). C'est la cohorte la plus importante au niveau mondial.

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

> L'année 2020, marquée par la crise sanitaire Covid-19 a obligé le service à adapter ses procédures d'accueil pour travailler en sécurité pour les patients et le personnel. Des outils numériques ont été développés, la téléconsultation a été mise en place très rapidement et la prise en charge des patients a pu être maintenue. Malgré la pandémie, le service est monté en charge concernant les traitements innovants, par exemple avec le nusinersen pour les amyotrophies spinales (SMA).

> L'équipe de psychologues a travaillé en synergie étroite avec les médecins du service pour accompagner les patients et leurs familles dans la période la plus aiguë de la crise sanitaire : organisation de téléconsultations patient-psychologue-médecin, intervention des psychologues au sein des familles pour un accompagnement individualisé, intervention des psychiatres à domicile, etc... Elle a participé activement à la Cellule d'aide médico-psychologique de l'AFM-Téléthon mise en place durant le premier confinement. L'activité liée aux essais thérapeutiques a été maintenue et une procédure permettant de travailler avec l'équipe de l'hôpital Trousseau pour le passage de la consultation « Enfants » à celle « Adultes » avec une infirmière dédiée a été formalisée.
Des mesures contre l'errance diagnostique prévues par le plan maladies rares, notamment l'ouverture plus importante au séquençage du génome, ont été mises en place. Par ailleurs, dans le cadre des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) « myopathies non-étiquetées », l'équipe travaille à identifier les malades qui pourront bénéficier du séquençage très haut débit dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025.

06 / NOMINATIONS

> Nomination d'Emmanuelle Lagrue, MD-PhD, neuropédiatre, comme Directrice adjointe de la plateforme d'essais cliniques I-Motion Enfants.

Distinctions & événements

01/JOURNÉES DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MYOLOGIE (JSFM)

Laure de Pontual, jeune chercheuse dans l'équipe #04 de Denis Furling et Geneviève Gourdon a reçu le prix Master 2020 de la Société Française de Myologie pour son projet de thèse sur l'identification de nouveaux facteurs impliqués dans la formation des contractions des répétitions CTG dans la dystrophie myotonique de type 1 (DM1).

02/ LABELLISATION PAR LA FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE

L'étude du sécrétome des cellules musculaires jeunes et âgées a permis à l'équipe #03 du Centre de Recherche en Myologie, co-dirigée par Vincent Mouly et Capucine Trollet, d'être labellisée par la Fondation pour la Recherche Médicale pour trois ans.

Ce projet est également étendu aux myopathies inflammatoires en collaboration avec l'équipe #08 d'Olivier Benveniste au travers du programme iAwards de Sanofi.

03/BOURSE MARIE SKLODOWSKA-CURIE

Suite à ses travaux préliminaires sur l'épigénétique dans les modèles murins, Piera Smeriglio, chercheuse post-doc au sein du groupe #06 BOND dirigé par Maria-Grazia Biferi, a obtenu la très prestigieuse bourse Marie Skłodowska-Curie Researchers' Individual Fellowship H2020. Elle étudie les différences dans la régulation des gènes dans des cellules de moelle épinière et de muscles de maladies du motoneurone.

04/FINANCEMENT « JEUNE CHERCHEUR » ANR

Suite à ses travaux préliminaires sur la cartographie cellulaire très précise du muscle squelettique, Lorenzo Giordani, chercheur post-doc dans l'équipe #09 d'Antoine Muchir, a obtenu un financement « jeune chercheur » de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR).

05/25ÈME CONGRÈS INTERNATIONAL DE LA WORLD MUSCLE SOCIETY (WMS)

Ce congrès annuel réunissant les experts du muscle internationaux s'est tenu en virtuel du 28 septembre au 2 octobre 2020.

Une trentaine de communications (e-posters et talks) ont été présentées par les experts scientifiques de l'Institut de Myologie, dont les travaux d'Enzo Cohen, post-doctorant dans l'équipe #01 de Gisèle Bonne, démontrant comment il a identifié, chez un patient, deux mutations faux-sens déclenchant une nouvelle forme de myopathie.

Giorgia Querin, MD-PhD, Neurologue, Médecin coordinateur de la plateforme d'essais cliniques I-Motion Adultes y a également présenté son étude par IRM de la moelle épinière cervicale permettant d'identifier de façon précoce la dégénérescence de la moelle épinière chez des individus qui ne présentent pas encore de symptômes de la maladie, pour prédire ainsi le risque de la développer et traiter les malades dès l'apparition des premiers symptômes.

Nos actions de collecte

EN 2020, GRÂCE À VOTRE GÉNÉROSITÉ, **1 031 700€** ONT ÉTÉ COLLECTÉS POUR FINANCER LES PROJETS EN COURS ET LA **FUTURE FONDATION**

→32% Financement de projets scientifiques et médicaux stratégiques et d'outils de recherche innovants.

- **MYOMESSAGE :** lancement du projet de recherche phare autour du rôle sécréteur du Muscle et de son impact dans l'équilibre métabolique global de notre organisme en fonction de l'âge et des situations pathologiques : **160 000 €** (don fléché).
- **SARCOMYO :** poursuite du développement du projet stratégique autour du vieillissement musculaire et de la sarcopénie : **84 500 €.**
- **I-MOTION ADULTES :** projets de recherche SMA : **5 200 €** (don affecté), recrutement d'un médecin coordinateur pour la création et le développement de la plateforme d'essais cliniques adultes de l'Institut de Myologie : **76 000 €.**
- **PROJET DE RECHERCHE SMA : 5 200 €** (don affecté).
- **TREMPLIN PROJETS :** apport d'un financement complémentaire sur des projets scientifiques prometteurs pour booster leur concrétisation (soutien à ELECMYO, conférence MYOETHIQUE et projet vecteurs AAV) : **5 000 €.**

→39% Fonds dédiés placés pour le développement de projets de recherche de la future Fondation de Myologie et de son bâtiment.

→13% Coordination stratégique du projet Fondation de Myologie (management projet + études architecturales, juridiques et fiscales).

→16% Frais de communication et de collecte liés au développement du projet de Fondation.

01 /ADAPTATION DE NOS DISPOSITIFS A LA SITUATION SANITAIRE

>Campagne d'emailings d'information valorisant la mobilisation de nos chercheurs et experts face à la crise sanitaire.
>Campagne d'appels relationnels auprès de nos donateurs.
>Premier événement digital : webinaire « Les Étonnants secrets du Muscle ».

02/CAMPAGNES DE COLLECTE

>Mai-juin : campagne de printemps focus IFI* (environ 218 000 € collectés).
>Sept-décembre : campagne d'automne focus IR** et campagne de relance en fin d'année (environ 460 500 € collectés).
>Fidélisation des membres de l'Alliance des Champions (environ 279 000 € collectés).

03/SENSIBILISATION AU PROJET FONDATION

>Installation d'une « Galerie du Muscle » dans la passerelle à l'entrée de l'Institut de Myologie : opération financée par un donateur membre de l'Alliance des Champions.
> Promotion gracieuse de la Fondation de Myologie sur Canal 33 dans plusieurs centaines de cabinets médicaux et paramédicaux en région parisienne en octobre.

***IFI :** Impôt sur la Fortune Immobilière - ****IR :** Impôt sur les Revenus*

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 œuvrent 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, qui est déployé depuis 2019, 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. Notre ambition est la compréhension du fonctionnement du muscle au cours des événements de la vie (sain, malade, sportif, vieillissant) et notre priorité est la guérison des patients atteints de maladies neuromusculaires

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 PRIORITES 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 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 / 2020 : L'ANNÉE DE LA MISE EN ŒUVRE DES GRANDS PROJETS PORTES PAR L'INSTITUT

Début 2020, le *Scientific Advisory Board* international et indépendant, réuni pour évaluer les performances des équipes de l'Institut, a confirmé l'importance d'avoir une feuille de route avec des objectifs clairs et partagés.

Cette année a permis notamment une montée en puissance des essais cliniques adultes en lien avec les essais pédiatriques et le service de Neuro-Myologie. Des avancées ont également été réalisées au plan international notamment grâce au leadership de l'ERN EURO-NMD, porté par le Dr Teresinha Evangelista.

Le plan stratégique de l'Institut s'échelonnera 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.

> « Au cours de l'année 2020, malgré un contexte sanitaire difficile qui a ralenti certaines de nos activités, les objectifs du projet stratégique ont avancé et contribué à des réalisations phares. Notre ambition est forte et nous nous donnons les moyens de la porter. »

MÉLINÉE FRENKIAN,

Directrice des projets stratégiques

Thomas Alliot, Business Development

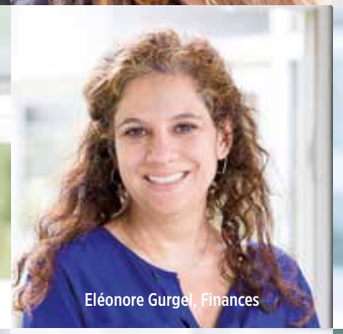
Aurore Besse, Projets pré-cliniques

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

Elodie Mougany, Comptabilité

Delphine Olivier, Communication

Nadia Omer, Comptabilité

Catalina Pacheco, Comptabilité

Morgane Paris, Ressources Humaines

Cécile Patissier, Grant Office

Bérangère Pellerin, Ressources Humaines

Frédéric Querville, Services généraux

Delphine Valleteau de Moulliac, Juridique & Business Development

Dr Vincent Varlet, Secrétariat général

Coordination

PÔLE COORDINATION DE L'INSTITUT DE MYOLOGIE

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

Elle regroupe les ressources et expertises nécessaires au bon fonctionnement d'une organisation : ressources humaines, juridique et Business Development, finances et comptabilité, services généraux, informatique, communication, qualité, Grant office et direction des projets stratégiques.

L'année 2020, marquée par la crise sanitaire, a obligé les équipes à s'adapter et à proposer de nouvelles méthodes de travail. Le service Coordination a ainsi mis en place un Plan de Continuité d'Activité (PCA) avec des outils innovants pour aider les équipes de l'Institut à poursuivre au mieux leurs missions et projets en partie à distance ; puis a établi un plan de retour aux activités sur site.

L'année 2020 a aussi été l'année de la mise en œuvre des grands projets portés par l'Institut et de l'accélération des livrables de notre plan stratégique.

Ce projet transverse a mobilisé toutes les équipes de l'Institut, dont celle de la Coordination, en lien étroit avec les pilotes de chaque objectif stratégique, via des groupes de travail rassemblant des personnes issues de différentes équipes de l'Institut mais aussi de contributeurs externes venant de la Galaxie AFM-Téléthon.

Les expertises et le savoir-faire des membres de l'équipe Coordination sont très largement sollicités dans le suivi des projets et des feuilles de route du plan stratégique tout au long de l'année. La cohésion de l'équipe, redynamisée en 2020, a contribué à atteindre au mieux les objectifs de l'année et permettra de poursuivre nos échéances vers notre ambition commune, la création de la future Fondation de Myologie.

Enseignement

L'Institut de Myologie a une activité importante 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

L'École d'été de Myologie *(Summer School of Myology)* s'adresse prioritairement à des professionnels de santé et à des scientifiques venant de l'étranger. Les participants français, en premier lieu les candidats des DOM-TOM, ne sont pour autant pas exclus de cet enseignement en place depuis 1998. Durant 8 jours, les participants suivent un programme dense couvrant l'ensemble des pathologies neuromusculaires. Cet enseignement théorique et pratique est dispensé en langue anglaise.

L'École d'été de Myologie est aussi 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 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.

Du fait de la pandémie, la 23ème édition de la *Summer School of Myology* a dû être ajournée. Le passage en virtuel, un moment envisagé, était trop complexe à mettre en place au vu des circonstances et des délais. Mais c'est une évolution qui est programmée pour les prochaines éditions.

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

Le DIU a opéré en 2020 un virage vers la dématérialisation complète. Le format digital rend accessible cette formation à des participants francophones éloignés (Belgique, Suisse, Maghreb...). Pour la session 2020, 16 étudiants ont présenté l'examen de ce DIU qui associe Sorbonne Université et l'université d'Aix-Marseille-II.
Créé en 1996 en partenariat avec Sorbonne Université et l'AFM-Téléthon, cette formation a pour objectif d'apporter aux étudiants une vision cohérente, structurée et moderne de la pathologie neuromusculaire dans ses bases anatomo-physiologiques, sa pratique clinique, ses explorations complémentaires, ses développements en termes de recherche.
Elle est ouverte aux médecins et étudiants en médecine français et étrangers ayant validé le 2e cycle des études médicales.

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

En 2020, 11 stagiaires ont suivi ce DIU. Créé en 2015 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 pré symptomatiques ; 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.

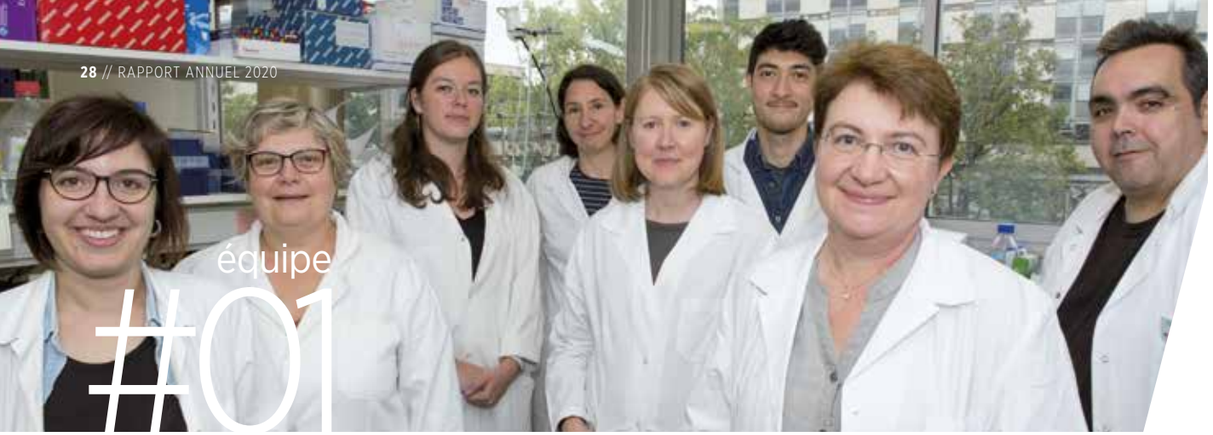
DIU Neuropathies périphériques
Ce DIU de l'Université Paris Saclay et Sorbonne Université s'adresse aux docteurs en médecine, titulaires de DES de Neurologie, électro physiologistes, rhumatologues, médecins rééducateurs ou tout médecin fortement intéressé par cet enseignement.

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'œuvre pour **faire avancer la recherche en myologie au quotidien.**



équipe
#01

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
VALERIE ALLAMAND, PhD,
Directrice de Recherche Inserm

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. Nous œuvrons pour réduire l'errance et l'impasse diagnostiques.*

Quels ont été les faits marquants de l'année 2020 ?

Valérie Allamand : *Nous avons contribué à deux études internationales. L'une a identifié une mutation du gène COL6A1 associée à une variabilité clinique intrafamiliale. La seconde portée par le Centre de référence montre qu'un variant particulier de COL6A3 pourrait contribuer à la sévérité de la maladie et non en être à l'origine. En Suède, j'ai été associée à des travaux qui montrent un effet bénéfique du N-acétylcystéine et dans une moindre mesure de la vitamine E, deux antioxydants, dans un modèle murin de dystrophie musculaire congénitale avec déficit en LAMA2.*

G.B. : *Grâce à une large étude rétrospective internationale, nous avons décrit l'histoire naturelle de laminopathies des muscles striés à début précoce. Cela va permettre une prise en charge adaptée et l'identification d'une fenêtre thérapeutique pour les essais cliniques à venir. Nous avons aussi montré que les défauts d'assemblage des lamines sont responsables de la gravité accrue des formes congénitales de laminopathies par rapport à celles de type Emery-Dreifuss. De nouveaux variants ont été identifiés dans le gène INPP5K chez des malades en errance diagnostique, révélant de nouvelles perspectives thérapeutiques. Enfin, la base de données « Treatabolome » maintenant établie comporte notamment des informations sur les laminopathies.*

Quelles sont les principales perspectives 2021 et 2022 ?

V.A. : *Nous allons notamment tester de nouvelles approches thérapeutiques pour les mutations non-sens des gènes du COL6A1 et A3, dans des modèles cellulaires et animaux.*

G.B. : *Nous continuons l'étude des raisons de la variabilité clinique et la physiopathologie des laminopathies et nous poursuivons les approches thérapeutiques avec de petits ARN (siRNA et shRNA) qui bloquent l'expression de gènes mutés avec le système Crispr-Cas9.*

Quels types de partenariats établissez-vous ?

V. A. : *Je collabore beaucoup avec des cliniciens et, depuis 2019, je travaille étroitement avec la Suède.*

G.B. : *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 Gisèle Bonne/Anne Bertrand : myopathies dues aux anomalies du myonucleus (dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (DMED) et autres laminopathies du muscle strié)
Groupe Valérie Allamand : myopathies dues aux anomalies de la myomatrice (collagène VI et LAMA2) et autres maladies de la matrice extracellulaire
Activité transversale : lutte contre l'errance et l'impasse diagnostiques

// ACTIVITÉS 2019

>Identification d'une mutation du gène COL6A1 associé à un phénotype particulier
>Remise en cause de la pathogénicité du variant COL6A3 p.(Lys2483Glu) qui serait plutôt un modificateur de sévérité de la maladie
>Redéfinition du phénotype associé à la mutation faux-sens COL1A1 c.935G>T, p.(Arg312Leu)>Validation d'un score prédictif du risque de tachycardie ventriculaire dans les laminopathies (observatoire OPALE)
>Effet bénéfique d'antioxydants sur la dystrophie musculaire dans un modèle murin de MDC1A (dy2J/dy2J)
>Histoire naturelle rétrospective internationale des laminopathies à début précoce
>Identification de mécanismes des lamines mutées impliqués dans la sévérité des laminopathies
>Projet Solve-RD de « Treatabolome » : revue systématique pour les laminopathies

// PERSPECTIVES 2020-2021

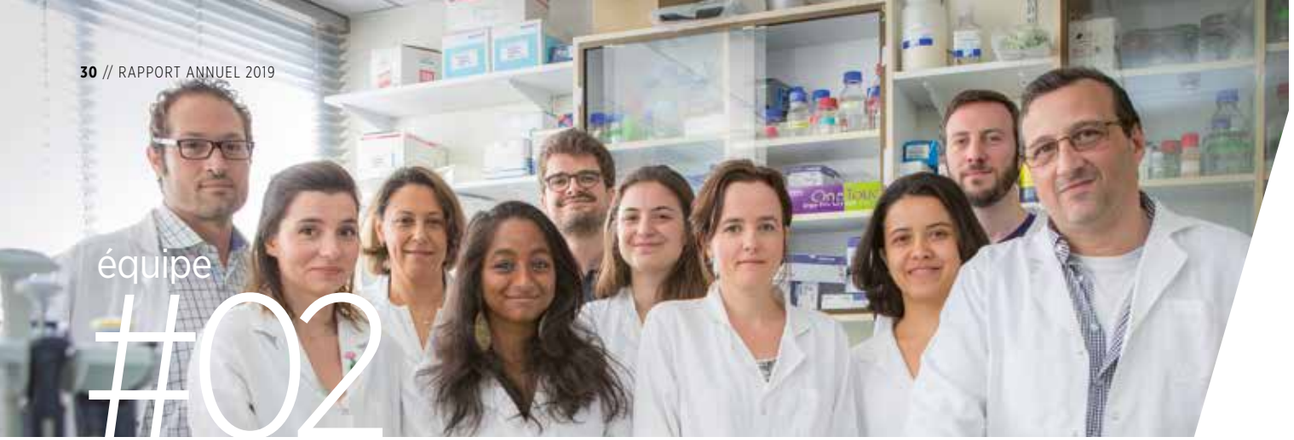
>Identification de nouveaux variants et gènes dans les myopathies dues aux anomalies du myonucleus
>Développement de nouveaux modèles cellulaires en 3D COL6 ET LAMA2 par Valérie Allamand à l'université de Lund (Suède)
>Validation de variants génétiques dans les myopathies liées au COLVI et syndromes d'Ehlers-Danlos
>Développement d'approches thérapeutiques des mutations non-sens dans les gènes du COLVI
>Étude plus approfondie des facteurs modificateurs de la variabilité clinique dans les laminopathies et la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss
>Déploiement du « Treatabolome » pour diverses pathologies dans le cadre du projet européen 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-Cas 9 dans les laminopathies
>Préparation d'un workshop ENMC sur les laminopathies des muscles striés en prévision d'études d'histoire naturelle prospective et d'essais cliniques

//// COLLABORATIONS

• Au sein de l'Institut de Myologie
Équipe #09 « Voies de signalisation et muscles striés »
Équipe #02 « Organisation de la cellule musculaire et thérapie de la myopathie centronucléaire dominante »
Plateforme d'immortalisation de cellules humaines (MyoLine)
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 FILNEMUS : Centres de Référence, Laboratoires diagnostiques, Réseau Laboratoires de Recherche

• À l'international
Université de Lund (Suède)
Réseau Européen des Laminopathies (Giovanna Lattanzi)
Consortium international ENMC de laminopathies des muscles striés
Université de Jérusalem (Israël)



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 ?

L'équipe s'intéresse 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 2020 ?

La poursuite des travaux sur la clathrine montrent qu'un épissage alternatif du gène qui code pour une de ses sous-unités, en l'occurrence la chaîne lourde, régule la formation de plaques ou de puits d'endocytose et que des défauts de cet épissage sont associés à la maladie de Steinert (DM1). Ceux sur la lamine indiquent qu'une mutation de ce gène entraîne un défaut de fusion des cellules musculaires associé à une mauvaise réponse de celles-ci aux informations mécaniques, par exemple à la contraction ; un défaut partagé par d'autres dystrophies et myopathies congénitales. Enfin, nous avions montré que la protéine Dullard est impliquée dans le mouvement et le positionnement des noyaux dans les fibres musculaires. Il s'avère qu'en étudiant son rôle sur la migration cellulaire au niveau embryonnaire, nous avons découvert que son inhibition n'avait pas d'impact sur cette dernière, mais qu'elle entraînait des malformations cardiaques.

Quelles sont les principales perspectives 2021 et 2022 ?

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 (IBGMC) et Edgar Gomes au Portugal.

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 2020

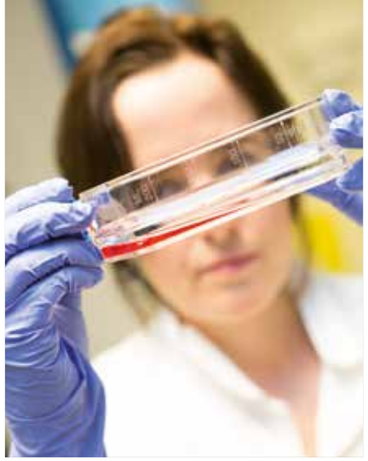
>Démonstration de l'importance de l'épissage alternatif du gène de la clathrine dans la régulation des plaques et puits d'endocytose

>Caractérisation de défauts d'épissage de la chaine lourde de la clathrine dans la dystrophie myotonique de type 1 (DM1)

>Identification des conséquences d'une mutation de la lamine : défaut de fusion des cellules musculaires associé à un défaut de la voie de mécanotransduction YAP

>Découverte de défauts de la voie de mécanotransduction YAP dans d'autres dystrophies et myopathies congénitales

>Découverte de l'implication de Dullard (CTDNEP1) dans la séparation des circulations pulmonaire et aortique au cours du développement cardiaque embryonnaire



>Caractérisation du défaut de l'autophagie dans des cellules porteuses de mutations de la dynamine 2 au niveau de l'étape de formation de la structure qui va donner l'autophagosome

>Participation à l'établissement du lien entre l'enveloppe nucléaire et le cytosquelette d'actine dans la déformation des noyaux et dans leurs mouvements

>Contribution à l'identification du rôle des nesprines dans le système enveloppe nucléaire/cytosquelette et la « mécanosensibilité » de la membrane nucléaire

/// PERSPECTIVES 2021-2022

>Études précliniques d'une stratégie thérapeutique d'invalidation d'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 membres de la machinerie d'endocytose, un mécanisme impliqué dans la DM1

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

//// 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) »
Groupe #05 « Thérapie génique pour la DMD & physiopathologie du muscle squelettique »
Laboratoire d'Histopathologie

• En France
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 Leterrier)
Institut Curie – Équipe « Dynamique de la membrane et du cytosquelette » (Philippe Chavrier)

• À l'international
Institut de médecine moléculaire de Lisbonne (Portugal) – Équipe Architecture cellulaire (Edgar Gomes)
Imperial College de Londres – Division « Médecine expérimentale » (Andrew Shevchuk)
Université de Sao Paulo (Brésil) (Mariz Vainzof)

équipe
#03

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

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 2020 ?

C. T. : *Concernant la DMOP, nous avons travaillé sur des drogues anti-prion qui visent à faire diminuer les agrégats de la protéine mutée. Un brevet a été déposé pour cette approche avec Cécile Voisset de la faculté de médecine de Brest.*

V. M. : *L'étude du sécrétome des cellules musculaires jeunes et âgées (projet Myomessage de la Fondation de Myologie) nous a permis d'être labellisés par la Fondation pour la recherche médicale (FRM) pour trois ans. Ce projet est également étendu aux myopathies inflammatoires en collaboration avec l'équipe d'Olivier Benveniste au travers du programme iAwards de Sanofi.*
C. T. : *Le troisième domaine phare de l'équipe porte sur la fibrose. Nous avons caractérisé les cellules impliquées dans la fibrose musculaire humaine, en particulier dans la DMOP, et nous préparons un brevet pour une approche thérapeutique qui la cible.*
Cette approche pourrait être complémentaire des thérapies géniques et cellulaires et en améliorer l'efficacité.

Quelles sont les principales perspectives 2021 et 2022 ?

V.M. : *L'étude du sécrétome va être étendue à la DMOP, la DMD et la dysferlinopathie (LGMD2B). Sur le projet fibrose, nous allons comparer les cellules impliquées dans la fibrose dans les trois premières pathologies ainsi que dans la dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD).*
C. T. : *Par ailleurs, en collaboration avec d'autres équipes du Centre de Recherche, nous testerons des molécules anti-agrégats également sur la dystrophie myotonique de Steinert (DM1) et la sclérose latérale amyotrophique (SLA).*
V.M. : *Enfin, le Laboratoire International Associé (LIA) monté par notre équipe bénéficiera d'un accord entre l'Inserm, Sorbonne Université et FIOCRUZ au Brésil, pour un projet autour de l'inflammation et la fibrose.*

Quels types de partenariats établissez-vous ?

V. M. : *Au sein du Centre de Recherche, nous avons renforcé nos collaborations avec les équipes d'Olivier Benveniste, Maria-Grazia Biferi et Arnaud Klein. Par ailleurs, nous continuons à faire appel à des collaborateurs externes pour gagner du temps ou mutualiser des compétences. Nous apportons également notre expertise sur le muscle humain et les xénogreffes à des équipes françaises et internationales.*

POUR APPROFONDIR

/ THÈME

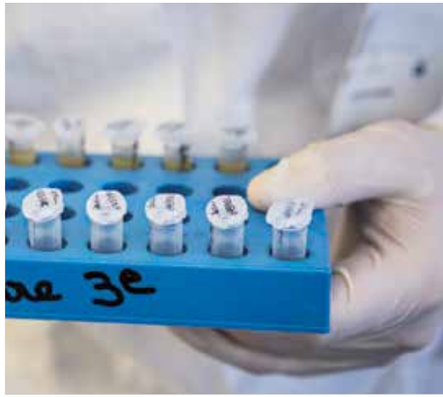
Étude des acteurs cellulaires et moléculaires en jeu dans le vieillissement et la régénération musculaire squelettique — saine et pathologique, en particulier dans la dystrophie musculaire oculopharyngée (DMOP) et la myopathie de Duchenne (DMD) — et de la façon dont la réparation après lésion, d'origine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

// ACTIVITÉS 2020

>Extension du projet Myomessage de sécrétome des cellules musculaires, labellisé par la FRM, aux myopathies inflammatoires en collaboration avec Olivier Benveniste (iAwards avec Sanofi)
>Évaluation de drogues anti-prion sur les agrégats de PABPN1 dans la DMOP et dépôt d'un brevet pour cette approche thérapeutique
>Caractérisation des cellules interstitielles non myogéniques qui pourraient jouer un rôle clé dans la fibrose musculaire et rédaction d'un brevet pour une approche thérapeutique
>Validation du modèle de xénotransplantation de biopsie musculaire humaine pour étudier la régénération humaine et tester des stratégies de thérapie génique *in vivo*
>Collaboration au consortium européen DIMENSION pour l'étude de l'impact de la nutrition sur le métabolisme et sur le muscle dans le cadre du programme Joint Programming Initiative 'A Healthy Diet for a Healthy Life' (JPI HDHL)

/// PERSPECTIVES 2021-2022

>Extension de la comparaison du sécrétome à la DMOP, la DMD, l'IBM et la LGMD2B
>Extension de la caractérisation des cellules interstitielles non myogéniques de la fibrose musculaire à DMD, FSHD et IBM
>Caractérisation des agrégats de PABPN1 à partir d'une étude histologique d'une large collection de biopsies musculaires de patients DMOP
>Évaluation de drogues anti-prion sur les agrégats dans la SLA et la DM1
>Étude par RMN du pharynx en vue d'identifier des critères d'évaluation des atteintes et traitements à venir

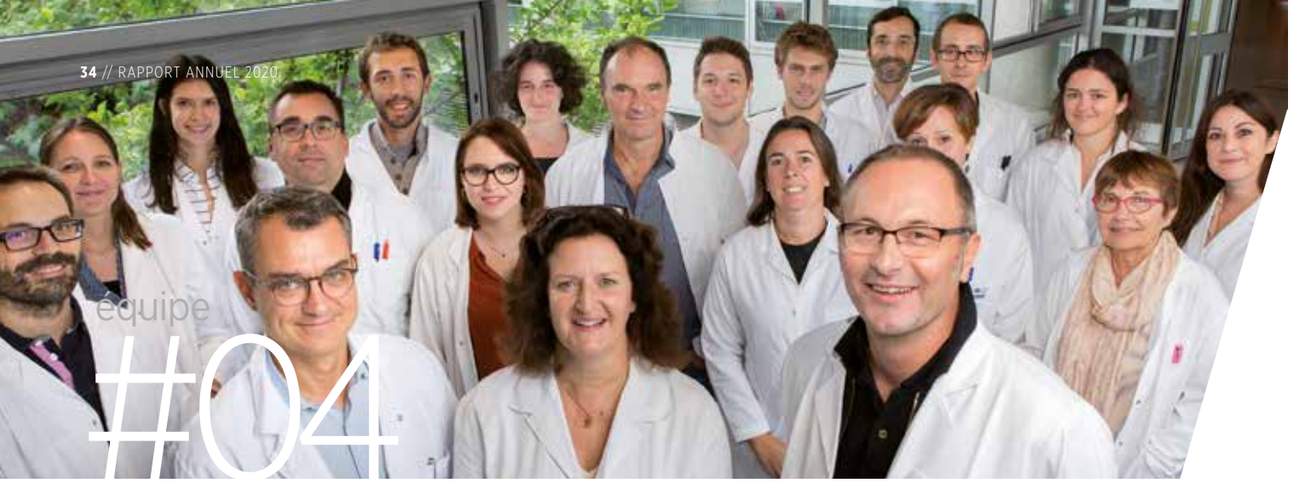


//// COLLABORATIONS

- **Au sein de l'Institut de Myologie**
Equipe #4 « Repeat Expansions & Myotonic Dystrophy (REDs) »
Groupe # 6 (BOND) « Biothérapies des maladies du motoneurone – SMA et SLA »
Équipe # 8 « Myopathies inflammatoires & thérapies innovantes ciblées »
Laboratoire d'imagerie et de spectroscopie par RMN

- **En France**
Inserm UMR1078, Brest (Cécile Voisset)
Inserm U1135 (Delphine Sauce)
Inserm/UVSQ ENDI-CAP (Helge Amthor)

- **À l'international**
UCL, London, UK (Francesco Saverio Tedesco)
Maynooth University, Irlande (Kay Ohlendieck)
FIOCRUZ, Brésil (Wilson Savino, Ingo Riederer)



équipe
#04

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 (DM1 ou maladie de Steinert), une des maladies neuromusculaires les plus fréquentes chez l'adulte. 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 2020 ?

Geneviève Gourdon : *Grâce à la méthode de séquençage de troisième génération, Stéphanie Tomé a mesuré très précisément les répétitions de CTG de très grande taille afin de déterminer si elles sont interrompues par d'autres séquences. Par ailleurs, Mario Gomes-Pereira a montré que les répétitions CTG ont des conséquences non seulement sur les neurones, mais aussi dans d'autres types cellulaires du cerveau, notamment les cellules gliales. Enfin, Laure de Pontual a reçu le prix de la Société Française de Myologie (SFM) pour son projet de thèse sur la recherche de molécules pour diminuer les répétitions CTG.*

D. F. : *Nous avons développé une nouvelle approche de thérapie génique afin d'inhiber la toxicité induite par les ARN de DMPK anormaux. Ludovic Arandel a montré que cette approche permet de corriger les anomalies d'épissage et la myotonie dans un modèle murin de la maladie. Par ailleurs, en collaboration avec Stéphane Vassilopoulos, nous avons examiné les conséquences d'un défaut d'épissage [de transcription, ndlr.] dans le gène de la clathrine, associé à la DM1. Cette anomalie affecte les plaques de clathrine qui couvrent l'intérieur des fibres musculaires, et contribue au caractère immature de celles-ci dans les formes sévères de la maladie.*

Quelles sont les principales perspectives 2021 et 2022 ?

D. F. : *Évaluer l'approche de thérapie génique pour la DM1, et examiner le bénéfice de l'exercice physique sur un modèle murin de la DM1. L'effet de l'exercice physique combiné à la thérapie génique est déjà testé par le groupe d'Arnaud Ferry dans un modèle murin de la myopathie de Duchenne.*

G.C. : *Nous souhaitons développer et standardiser les évaluations précliniques au niveau des muscles et du cerveau. L'objectif est de pouvoir comparer de manière robuste les différentes approches thérapeutiques. Enfin, nous allons continuer à évaluer la stratégie Crispr-Cas9 pour couper les triplets CTG dans notre modèle murin, en collaboration avec l'équipe d'Ana Buj-Bello de Généthon.*

Quels types de partenariats établissez-vous ?

D. F. : *Nous avons de nombreuses collaborations académiques nationales et internationales. En outre, de plus en plus de compagnies pharmaceutiques s'intéressent à la DM1 et nous sollicitent pour nos modèles cellulaires et animaux.*

POUR APPROFONDIR

/ THÈME

Recherche intégrée autour de la dystrophie myotonique de type 1 (DM1 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 2020

>NGS (séquençage) 3e génération appliqué aux répétitions CTG de très grande taille
>Conséquences des répétitions CTG dans les neurones et les cellules gliales
>Impact négatif du défaut d'épissage de la clathrine sur les fibres musculaires DM1
>Utilisation de protéine Cas9 modifiée pour dégrader les ARN toxiques dans cellules DM1
>Description des principales caractéristiques de la DM1 grâce au DM-Scope, Observatoire français des dystrophies myotoniques
>Standardisation des évaluations des atteintes musculaires et des tests comportementaux pour les études précliniques.
>Examen des dérégulations de l'unité motrice à l'aide de modèles murins de la maladie
Caractérisation des mécanismes d'instabilité des répétitions CTG
>Étude dans le modèle murin DMSXL des conséquences de la mutation chez le nouveau-né
>Identification du rôle de miR-7 pour corriger l'autophagie anormale dans les cellules DM1
>Prévention de la fonte musculaire et de la faiblesse des souris mdx par la desmine
>Revue des atteintes cardiovasculaires dans la DM1

/// PERSPECTIVES 2021-2022

>Évaluation d'approches thérapeutiques avec des oligonucléotides antisens
>Étude des conséquences de la mutation dans le cerveau du modèle murin DMSXL
>Validation de critères d'évolution de la DM1 par RMN et des méthodes non-invasives, préalablement aux essais thérapeutiques
Caractérisation du mécanisme de contraction des répétitions CTG
>Développement de la stratégie Crispr-Cas9 dans différents tissus
>Étude d'une approche de thérapie génique innovante pour la DM1
>Évaluation du bénéfice de l'exercice physique sur un modèle animal de la DM1

//// 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

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

• **Industrielles** avec des biotechs et sociétés pharmacologiques

groupe
#05

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

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 : *Nos travaux ont pour objectif d'optimiser les principales stratégies thérapeutiques de la myopathie de Duchenne (DMD) : la thérapie génique apportant une micro-dystrophine et les oligonucléotides antisens favorisant le saut d'exon. 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 2020 ?

F. P.R. : *Concernant la DMD, nous avons publié les résultats de la combinaison des oligonucléotides antisens PPMO et de la thérapie génique qui augmente considérablement la survie et rétablit les fonctions cardiaques et respiratoires à la normale de modèles murins DMD très atteints. Par ailleurs, dans une cohorte de patients atteints de myopathie de Becker due à une délétion des exons 45 à 55, nous avons identifiés deux ARN longs non codants (lncARN) intéressants, de part et d'autre de la délétion. L'un est un accélérateur possible de la différenciation, l'autre est associé à un phénotype clinique favorable. Les approches thérapeutiques par Crispr-Cas9 devraient tenir compte de ces lncARN afin d'optimiser les bénéfices thérapeutiques.*

Nos travaux sur les protéines CaVβ1E et GDF5 continuent également. L'évaluation d'un traitement avec GDF5 pour la sarcopénie, la perte de la masse musculaire observée avec l'âge, la DMD et la sclérose latérale amyotrophique (SLA) a débuté. L'étude de la régulation de l'expression CaVβ1E dans le maintien de la masse musculaire lors d'une atrophie fait l'objet d'une thèse grâce à l'obtention, en 2020, d'une bourse de l'École doctorale Sorbonne Université.

Quelles sont les principales perspectives 2021 et 2022 ?

F. P.R. : *Dans la DMD, nous avons un nouveau contrat avec Sarepta Therapeutics pour étudier l'intérêt des PPMO pré et post thérapie génique à base de micro-dystrophine. Le développement préclinique de GDF5 comme une molécule potentiellement thérapeutique pour la sarcopénie fait l'objet d'un projet stratégique. Nous allons aussi développer une approche combinée GDF5 et stratégie thérapeutique dans la SLA.*

De plus, il existe des perspectives d'un traitement avec le GDF5 pour l'immobilisation, notamment pour celle liée à la microgravité avec un partenariat avec financement avec le Centre national d'étude spatiale (CNES). Enfin, nos travaux sur CaVβ1E vont se poursuivre.

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 2020

>Publication des résultats de l'évaluation d'une combinaison de traitements — PPMO puis thérapie génique — chez un modèle murin très sévère de la myopathie de Duchenne (souris dKO dystrophine-/-/ utrophine-/-). Cela a abouti à une augmentation sans précédent de la survie des souris et à une restauration des fonctions cardiaque et respiratoire
>Publication de l'identification de lncRNA (ARN longs non codants) dans les introns entourant la délétion 45 à 55 dans une cohorte de patients atteints de dystrophie musculaire de Becker. Deux lncRNA pourraient optimiser l'approche thérapeutique avec Crispr-Cas9 de la DMD
>Évaluation d'un traitement avec GDF5 chez des souris âgées, et des modèles murins de la DMD et de la SLA
>Étude des mécanismes de régulation de l'expression de CaVβ1E dans le maintien de la masse musculaire lors d'une atrophie

/// PERSPECTIVES 2021- 2022

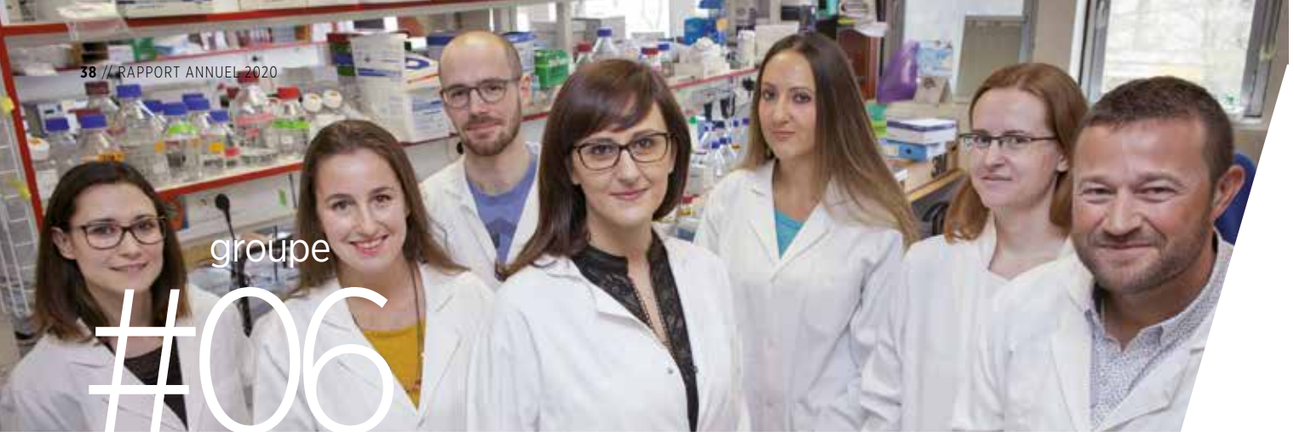
>Évaluation d'une combinaison PPMO, puis thérapie génique avec micro-dystrophine, puis PPMO d'entretien, avec Sarepta Therapeutics. Objectif : rallonger encore plus la survie des modèles murins
>Projet stratégique : développement préclinique d'un traitement avec GDF5 dans la sarcopénie
>Développement d'une approche combinée GDF5 et stratégie thérapeutique dans la SLA
>Étude du potentiel thérapeutique de GDF5 sur l'immobilisation (partenariat avec le CNES)
>Poursuite de l'étude des mécanismes de régulation de l'expression de CaVβ1E dans le maintien de la masse musculaire lors d'une atrophie (bourse de l'École doctorale Sorbonne Université)

//// 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
Centre national d'études spatiales (CNES)

- **À l'international**
Université Sapienza de Rome – Italie,
Université de Chieti – Italie
Sarepta Therapeutics – États-Unis



groupe
#06

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

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :
MARIA-GRAZIA BIFERI, PhD,
Responsable 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 2020 ?

M.G. B. : *Concernant la SMA, nous avons montré chez des modèles murins de la SMA, que cibler par thérapie génique uniquement les neurones n'est pas suffisant ; il faut aussi traiter les tissus périphériques. Suite à ses travaux préliminaires sur l'épigénétique dans les modèles murins, Piera Smeriglio a obtenu la très prestigieuse bourse Marie Skłodowska-Curie Researchers' Individual Fellowship H2020.*

Elle étudie les différences dans la régulation des gènes chez les cellules de moelle épinière et de muscles de maladies du motoneurone.

Pour la SLA liée au gène SOD1, nous avons poursuivi l'étude de dose dans le cadre du développement d'une thérapie génique. Et nous avons breveté une thérapie génique pour la SLA liée au gène C9. Nous avons également publié deux revues : une sur l'hétérogénéité clinique de la SMA, la seconde sur l'évolution des essais cliniques dans la SLA avec l'arrivée des approches de thérapie génique.

Enfin, nous avons complété les travaux pour la mise au point d'un nouveau vecteur pour la maladie de Fabry, et nous avons collaboré avec Généthon au développement d'une thérapie génique de la maladie de Pompe.

Quelles sont les principales perspectives 2021 et 2022 ?

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, nous menons un projet en collaboration avec le service de Neuro-Myologie, le Laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire et la Myobank-AFM, qui vise à identifier de 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 2020

>Résultats de l'étude de la réexpression de la protéine SMN limitée aux neurones : traitement insuffisant pour corriger le phénotype de modèles murins
>Séquençage épigénétique de l'ADN dans la moelle épinière chez les modèles murins de la SMA et poursuite de l'étude pour l'identification de nouvelles voies moléculaires qui contribuent à la SMA (séquençage de l'ARN) – Obtention de la bourse Marie Skłodowska-Curie Researchers' Individual Fellowship H2020
>Développement préclinique — étude de dose — 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 pour la thérapie génique (analyses RNA seq)
>Étude des effets d'une nouvelle thérapie pour la SLA-SOD1 chez les modèles in vitro et *in vivo*
>Mise au point d'une thérapie génique avec un AAV10-U7 qui exprime un antisens dirigé contre le gène C9ORF72 associé à la SLA
>Collaboration au projet de thérapie génique pour la maladie de Fabry
>Collaboration au projet de thérapie génique de Généthon dans la maladie de Pompe

/// PERSPECTIVES 2021-2022

>Validation des résultats des séquençages ADN et ARN dans des modèles de SMA
>Identification de biomarqueurs moléculaires chez les patients SMA adultes afin de suivre leur réponse au traitement avec le nusinersen (traitement actuel pour cette pathologie)
>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

//// COLLABORATIONS

• Au sein de l'Institut de Myologie
Équipe #03, Orchestration cellulaire et moléculaire en régénération musculaire lors du vieillissement et dans les pathologies
Groupe #05, Thérapie génique pour la DMD et physiopathologie du muscle squelettique
Service de Neuro-Myologie
Laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire
Myobank-AFM

• Dans la galaxie AFM-Téléthon
Généthon (équipes : développement, projets stratégiques et business & développement, groupe de Giuseppe Ronzitti)

• En France
ICM, Paris (Delphine Bohl)
CHU Bordeaux (Gwendal Le Masson)
INSERM, Université de Montpellier (Benjamin Delprat)

• À l'international
Fundación biomédica, Galicia Sur, Espagne (Saida Ortolano)
IRCCS Pavia, Italie (Daniela Rossi)
Université de Milan, Italie (Stefania Corti)
ICGEB Trieste, Italie (Andrés Fernando Muro)
Chameleon Bioscience, USA

équipe
#07

Myasthenia Gravis : étiologie, physiopathologie et approches thérapeutiques

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'acétylcholine (RACh). Le thymus est l'organe effecteur et le muscle l'organe cible.*

Quels ont été les faits marquants de l'année 2020 ?

R. L.P. : *Nous étudions depuis longtemps les défauts fonctionnels des lymphocytes T régulateurs (T Reg). Nous venons de montrer que les cellules épithéliales du thymus des malades ne leur envoient pas les bons signaux.*

Parmi ceux-ci, nous nous sommes focalisés sur la cytokine TSLP car nous avons observé que les cellules épithéliales des malades en produisent plus que celles de donneurs sains. De fait, quand on bloque in vitro la production de cette cytokine par les cellules épithéliales de patients, les T Reg se différencient correctement et redeviennent efficaces (cellules qui sont en capacité de réguler la maladie).
Nous avons fait une revue des connaissances disponibles sur les micro-ARN, en lien avec l'involution [l'atrophie, ndlr.] thymique naturelle chez les adultes et avec les changements thymiques observés chez les patients myasthéniques. Toujours dans ce domaine, nous avons confirmé, grâce à un modèle de souris dépourvu de micro-ARN miR-29, que ce dernier est impliqué dans une pathologie humaine. Ces souris ont en effet des symptômes plus marqués de la myasthénie, plus d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine et, dans le thymus, un développement de lymphocytes T de type Th17 qui jouent un rôle majeur dans les maladies auto-immunes.

Quelles sont les principales perspectives 2021 et 2022 ?

R. L.P. : *Concernant ces lymphocytes TH17, nous allons continuer à analyser le potentiel thérapeutique d'un anticorps susceptible de bloquer la boucle d'inflammation IL-23/IL-17A que nous avons identifiée l'an dernier. En parallèle, les travaux sur le rôle l'interféron-bêta et sur l'origine de sa surexpression dans le thymus de malades se poursuivent.*

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, ainsi qu'avec de nombreux chirurgiens pour la collecte de tissus. La myasthénie étant une maladie rare, nous collaborons avec tous les laboratoires internationaux qui travaillent sur cette pathologie. 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 2020

> Recherche des origines de la surexpression de l'interféron bêta dans le thymus des patients RACh+
> Etude de micro-ARN en lien avec l'expression anormale d'interféron bêta dans la myasthénie RACh+ : confirmation de l'implication de miR-29
> Évaluation d'anticorps bloquant la voie IL-23/IL-17A 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 une technologie de pointe, la cytométrie de masse (CyTOF)
> Optimisation du process de conditionnement des cellules souches mésenchymateuses (MSC) en vue d'un développement clinique

/// PERSPECTIVES 2021-2022

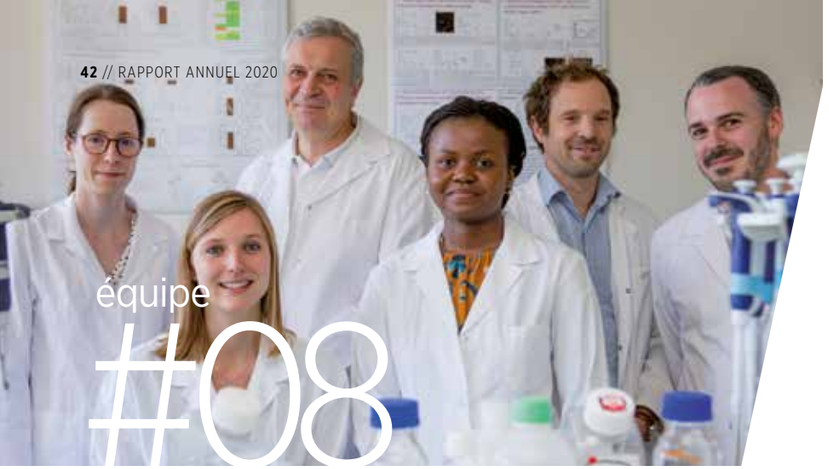
> Étude approfondie d'une population particulière de lymphocytes T identifiée grâce au phénotypage fonctionnel des cellules périphériques
> Caractérisation des molécules impliquées dans le conditionnement des MSC en vue d'un développement clinique
> Caractérisation des cellules stromales du thymus par des approches « single cell » en « RNA Seq » et en imagerie multipamétrique (Hyperion, microscopie de masse)
> Caractérisation protéique des cellules non dissociées grâce à la technique Hyperion, microscope de masse
> Étude des effets des perturbateurs endocriniens sur le processus d'éducation des lymphocytes T
> Poursuite du développement préclinique d'anticorps dirigés contre la boucle d'inflammation IL-23/IL-17A

//// COLLABORATIONS

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

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

• À 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)
Ahead Therapeutics, Barcelone,
Espagne (Bruna Barneda)
Canopy Immuno-therapeutics, Israël (Kfir Oved)



équipe
#08

Myopathies inflammatoires et thérapies innovantes ciblées

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 2020 ?

O.B.: *Bien sûr, la Covid-19 nous a pris beaucoup de temps et d'énergie. Cependant, l'équipe a continué à avancer sur nos pathologies d'intérêt. Ainsi, l'intérêt du CellCept® (mycophenolate mofetil) se confirme dans les myopathies inflammatoires, de même que la saisonnalité des dermatomyosites avec anticorps anti-MDA5 ce qui laisse penser qu'elles sont bien liées à des virus.*

L'étude sur les accéléromètres, ces outils de mesure de l'activité physique quotidienne, n'ont pas démontré de résultats probants pour les malades dont l'évolution de la pathologie est moyenne. Nous avons aussi publié une synthèse de tous les mécanismes physiologiques de la myopathie nécrosante auto-immune.

Enfin, nous avons confirmé la gravité de la myosite induite par les immunothérapies utilisées en cancérologie.

Quelles sont les principales perspectives 2021 et 2022 ?

O. B. : *Nous allons analyser les résultats de l'essai clinique du zilocuplan dans la myopathie nécrosante auto-immune. L'étude tacrolimus versus cyclophosphamide pour le traitement du syndrome des anti-synthétases va quant à elle débuter. Enfin, deux essais sont en préparation avec le baricitinib dans les dermatomyosites et une thérapie cellulaire dans les myosites à inclusion.*

De manière plus fondamentale, nous allons continuer à décrire les myosites, mais avec une approche multi-omique.

La transcriptomique va nous permettre d'étudier tous les ARN messagers exprimés dans une cellule isolée, ou in-situ, c'est-à-dire dans une biopsie de muscle. Sur ces dernières, nous pourront aussi étudier 30 protéines en une seule fois.

Nous allons ainsi comparer les données protéomiques et transcriptomiques de malades atteints de myosites à inclusions à ceux qui ont d'autres myosites et à des sujets sains.

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 chinoises 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 2020

>Confirmation de l'intérêt du CellCept® (mycophenolate mofetil) dans les myopathies
>Démonstration de la saisonnalité des dermatomyosites avec anticorps anti-MDA5 : hypothèse d'une origine virale renforcée
>Non validation de l'accéléromètre comme outil de suivi des myopathies nécrosantes
>Publication de la synthèse des mécanismes physiologiques de la myopathie nécrosante auto-immune
>Confirmation de la gravité de la myosite induite par les immunothérapies utilisées en cancérologie
>Participation à la validation de l'outil de bioimpédancemétrie du laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire

>Participation à l'étude sur le suivi de l'évolution des atteintes musculaires par IRM menée par le laboratoire de RMN
>Études Covid-19 : Rapacovid (traitement préventif), Tocilizumab (traitement par anticorps monoclonaux), biomarqueurs de l'évolution des atteintes, etc.

/// PERSPECTIVES 2021- 2022

>Analyse des résultats de l'essai clinique du zilucoplan, un inhibiteur du complément développé par UCB, dans myopathie nécrosante auto-immune
>Démarrage de l'essai clinique de comparaison du cyclophosphamide et du tacrolimus dans le syndrome des anti-synthétases
>Préparation de l'essai clinique avec le baricitinib, un inhibiteur de JAK (Janus kinase), dans les formes réfractaires de dermatomyosite
>Préparation de l'essai clinique de thérapie cellulaire dans les myosites à inclusions par injection musculaire de fraction vasculaire stromale autologue issue du tissu adipeux
>Étude du rôle des muscles dans les myosites par l'approche multi-omiques (transcriptomique et proétéomique)

//// COLLABORATIONS

• Au sein de l'Institut de Myologie
Équipe #02 Organisation de la cellule musculaire et thérapie de la myopathie centronucléaire dominante
Équipe #03 Orchestration cellulaire et moléculaire en régénération musculaire lors du vieillissement et dans les pathologies
Équipe #07 Myasthenia Gravis : étiologie, physiopathologie et approches thérapeutiques
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)

• À 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,

Quelle est la thématique de recherche de votre équipe ?

Antoine Muchir : *Notre équipe s'intéresse aux atteintes cardiaques et aux dystrophies musculaires. Nous mettons l'accent sur les cardiomyopathies et les atteintes du muscle squelettique liées aux mutations du gène des lamines A et C (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 2020 ?

A. M. : *Quand le calcium est dans le cytoplasme de la cellule musculaire, celle-ci se contracte. Puis, lorsqu'il est recapté par le réticulum sarcoplasmique, [un réseau de cavités situé dans la cellule, ndlr.], elle se relâche. Il s'avère que nous avons identifié deux défauts du cycle du calcium associés à des mutations des lamines A/C. D'une part, l'entrée du calcium dans le réticulum est plus lente. D'autre part, il en sort en permanence car il y a des « fuites » au niveau des canaux RYR du réticulum. Néanmoins, quand on traite des souris modèles de la dystrophie musculaire Emery-Dreifuss (DMED) avec une molécule qui stabilise RYR, on améliore leur fonction cardiaque. Cette molécule étant déjà à l'essai dans la myopathie de Duchenne (DMD), l'espoir pour la DMED est de mise. Concernant nos travaux sur le cytosquelette, nous avons montré qu'un modèle cellulaire de la DMED présente une rigidité accrue et répond moins bien aux signaux extérieurs. Enfin, les travaux préliminaires sur la cartographie cellulaire très précise du muscle squelettique ont conduit Lorenzo Giordani à obtenir un financement « jeune chercheur » de l'Agence nationale de la recherche (ANR).*

Quelles sont les principales perspectives 2021 et 2022 ?

A. M. : *Nous allons continuer à essayer de comprendre en quoi le cytosquelette est perturbé par les mutations des lamines A/C, et à rechercher des approches thérapeutiques. La cartographie cellulaire qui va s'étendre aux muscles squelettique et cardiaque dans la DMED et la myopathie de Duchenne va quant à elle prendre de l'ampleur et rayonner.*

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 et les atteintes du muscle squelettique associées aux mutations du gène des lamines A/C (LMNA).
Développement de stratégies thérapeutiques.

// ACTIVITÉS 2020

>Identification de deux défauts du cycle du calcium dans les cellules cardiaques et dans une moindre mesure dans les cellules musculaires squelettiques avec mutation dans les lamines A/C : régulation à la hausse de la sarcolipine (SLN) et remodelage des récepteurs de la ryanodine (RYR)
>Découverte que les lamines A/C mutées impactent la rigidité des cellules musculaires
>Confirmation que 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 des muscles squelettiques et cardiaques dans dans la DMED et la DMD
>Modélisation de la pathologie cardiaque LMNA à base de cellules iPS (cellules induites à la pluripotence) dans le cadre d'un projet mené en collaboration avec I-Stem
>Démarrage d'un projet d'édition du génome avec Crispr-Cas 9 sur des modèles murins et des cellules souches iPS issues de patients dans les laminopathies

/// PERSPECTIVES 2021-2022

>Étude des liens entre les lamines A/C nucléaires mutées, le réseau d'actine et les microtubules, dans le tissu cardiaque
>Application de l'édition du génome avec Crispr-Cas 9 sur des modèles murins et des cellules iPS issues de patients, dans les laminopathies
>Étude de la mort des cellules vasculaires lisses de l'aorte dans le syndrome de la Progeria
>Étude des défauts métaboliques cardiaques dans DMED

//// 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-María 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 Héréditaires & Sorbonne Universités, APHP (Philippe Charron)

• **À l'international**
Université de Columbia à New-York (Howard J. Worman, Gregg G. Gundersen)

• **Privées**
FibroGen, Sanofi, Chromadex, AlloMek

équipe
#10

Connectivité neuromusculaire en santé et pathologies (NMCONNECT)

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 — des stades précoces du développement et au 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 2020 ?

L. S. : *Chez deux nourrissons, nous avons identifié deux mutations dans le gène SYT2 qui causent des formes particulières de syndromes myasthéniques congénitaux sévères et précoces. Ces mutations affectent la jonction neuromusculaire, mais contrairement aux myasthénies « classiques », elles s'accompagnent d'une dégénérescence musculaire. Ces travaux devraient nous permettre de comprendre pourquoi chez l'un des malades, les traitements fonctionnent moins bien.*

Enfin, plus largement, même si nos études ont pris un peu de retard à cause de la Covid, elles ont pu avancer notamment celle sur la mise en place de la jonction musculaire au cours du développement qui sont menées par un étudiant en thèse.

Quelles sont les principales perspectives 2021 et 2022 ?

L. S. : *Nous devrions avoir deux publications. L'une porte justement sur comment la jonction neuromusculaire se met en place au cours du développement, la seconde sur une approche thérapeutique dans la myasthénie. D'autre part, nous espérons lancer un essai clinique afin d'évaluer une stratégie pharmacologique susceptible de rétablir la connexion entre les nerfs et les muscles chez des malades atteints de myasthénie.*

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.*

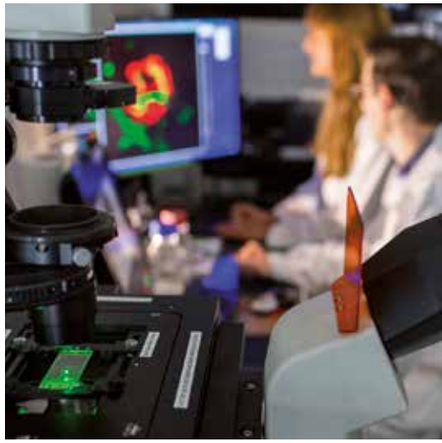
POUR APPROFONDIR

/ THÈME

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

Trois axes de recherche :

>Axe 1 : Comment jonction neuromusculaire (JNM) 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 : Comment la modulation de la communication trans-synaptique peut rétablir une connectivité synaptique appropriée dans un contexte pathologique et servir de base d'interventions thérapeutiques.



// ACTIVITÉS 2020

>Identification de deux nouvelles mutations récessives dans SYT2 provoquant des syndromes myasthéniques congénitaux présynaptiques sévères et précoces
>Étude portant sur la mise en place de la JNM au cours du développement
>Consolidation du brevet déposé en 2015 pour une stratégie pharmacologique de régulation de la JNM

/// PERSPECTIVES 2021-2022

>Soumission d'un article sur les principales voies dérégulées dans les diaphragmes embryonnaires MuSKDCRD dans la myasthénie
>Préparation d'un article sur une piste thérapeutique pour la myasthénie
>Préparation d'un essai clinique pharmacologique dans la myasthénie

//// COLLABORATIONS

• Au sein de l'Institut de Myologie
Toutes les équipes du Centre de recherche en Myologie
Service de Neuro-Myologie
Plateforme d'études cliniques I-Motion Adultes
Laboratoire d'Histopathologie
Myobank-AFM

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

• En France
Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) à Strasbourg
Institut NeuroMyoGène (INMG) à Lyon
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)

• À l'international
Hôpital d'Ottawa au Canada (Hanns Lochmuller)

équipe #11

Plateaux techniques : MyoImage, MyoVector, MyoLine

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :
VINCENT MOULY, PhD,
Directeur de Recherche CNRS

Quelle est la thématique de recherche des équipes ?

Vincent Mouly : *MyoImage dispose d'équipements d'imagerie de pointe. MyoVector produit des vecteurs de thérapie génique issus des virus adéno-associés (AAV). MyoLine met à disposition des lignées immortalisées de myoblastes ou de fibroblastes différenciés en cellules musculaires.*

Quels ont été les faits marquants de l'année 2020 ?

V. M. : *Les plateaux techniques sont nés au sein d'équipes de recherche, mais depuis cette année, chaque plateau technique a sa propre organisation. Par exemple, MyoVector a mis en place le mode de production des vecteurs AAV dans les cellules en suspension en collaboration avec Généthon.*

L'objectif est d'harmoniser les méthodes pour faciliter les productions ultérieures à plus grande échelle pour les études précliniques, puis pour les essais cliniques. Ce nouveau mode de production lui a permis par exemple de répondre aux demandes spécifiques de l'équipe Biothérapies des maladies du motoneurone qui jusque-là ne passait pas par MyoVector pour la production de ses vecteurs. Enfin, MyoVector a complété son matériel grâce à un co-financement de l'Institut de Myologie et de la Région Île-de-France à hauteur de près de 300 000 euros.

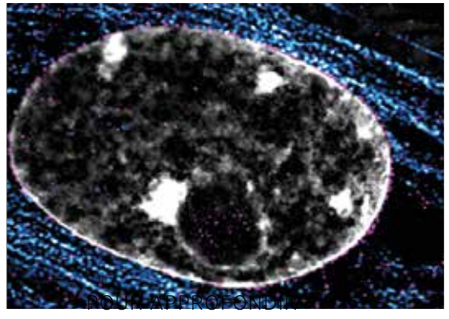
En 2020, Myoline a généré 11 nouvelles lignées immortalisées de myoblastes humains de différentes pathologies, 1 lignée de fibroblaste myoconvertible et 3 lignées de précurseurs de fibrose. MyoImage a permis à une vingtaine de projets de voir le jour ou d'être poursuivis dans de bonnes conditions.

Quelles sont les principales perspectives 2021 et 2022 ?

V. M. : *Les locaux dédiés à MyoVector vont être réaménagés. En complément du matériel de pointe déjà présent sur MyoImage, va être installé un nouveau microscope électronique en 2021 pour la recherche et le diagostic. MyoLine va développer des lignées cellulaires porteuses de mutations intéressantes, à partir de résidus de biopsies prélevées par le service de NeuroMyologie et cryopréservées par la Myobank. Elle va également fournir des lignées à d'autres partenaires académiques et privés. Enfin, un nouveau plateau technique, MyoBim, dédiée à la bio-informatique, va être développée. L'idée est d'avoir un bio-informaticien en soutien de ceux qui collaborent déjà dans les différentes équipes.*

Qui a accès à ces à ces plateaux techniques en dehors des équipes de l'Institut de Myologie ?

V. M. : *MyoImage n'est pas encore accessible à des équipes extérieures à l'institut, mais le microscope électronique pourra l'être. MyoVector étant cofinancé par la région Île-de-France, il va s'ouvrir aux équipes affiliées au Domaine d'intérêt majeur (DIM) Thérapie génique. Enfin, MyoLine fournit des lignées à des équipes académiques extérieures et à la recherche privée.*



POUR APPROFONDIR

/ MYOIMAGE

Responsable :
Bruno Cadot, Chargé de recherche

>Microscopie standard
Nikon Ti, inversé. Aka "Panoramix"
Zeiss Axio Observer, Inversé.
Aka "Agecanonix"
Zeiss Axio Observer Apotome,
Inverted. Aka "Partoutatix"
Sartorius Incucyte S3, Aka "Cléopâtre"
>Microscopie haute résolution
Nikon Ti-2, inversé. Aka "Obelix"
Microscope électronique Philips CM120
Nanolive, Aka "Astronomix"
>4 microscopes motorisés pour le criblage à moyen débit
>4 systèmes de suivi des cellules vivantes sur le long terme
>Obtention d'images en fluorescence avec une résolution maximale.
>Holotomographe pour l'observation des cellules vivantes avec une résolution équivalente à un confocal, mais sans marquage fluorescent.

En 2020, MyoImage a répondu aux besoins des 10 équipes pour 20 projets. En 2021, une jouvence sera réalisée sur certains appareils.

// MYOVECTOR

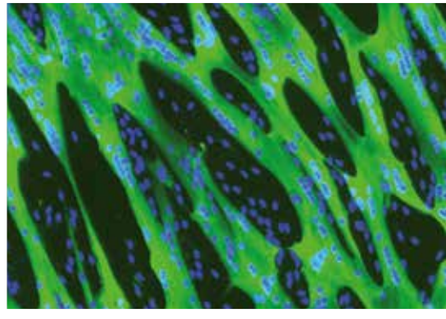
Responsable :
Sofia Benkhelifa-Ziyyat,
Chargée de recherche

>Production de vecteurs AAV recombinants (sérotypes 1 à 10) à façon, avec un haut niveau de qualité et une traçabilité complète du produit final

>Vecteurs AAV permettant l'expression de :
- transgènes thérapeutiques,
- gènes rapporteurs : GFP, luciferase, LacZ, mSEAP)
- autres constructions diverses : CrispCas9, shRNA, U7snRNA

>Vecteurs destinés à des expériences in vivo visant à développer le transfert de gènes par les AAVs à des fins thérapeutiques ou pour des études de la fonction génique

En 2020, MyoVector a produit 47 lots de vecteurs avec l'ancienne méthode de production et 43 lots avec la nouvelle méthode pour 6 équipes du Centre de Recherche (équipes 1 à 6).
Elle a été remerciée dans 2 publications.



/// MYOLINE

Responsable :
Vincent Mouly,
PhD, Directeur de recherche

>Myoblastes humains : immortalisation par neutralisation de la sénescence réplicative des cellules en utilisant une double transduction avec des vecteurs lentiviraux

>Fibroblastes humains myoconvertis : immortalisation puis transduction par un facteur de transcription spécifique du muscle

>Disponibilité de plus de 130 lignées cellulaires de myoblastes humains isolées de patients souffrant de plus de 27 maladies neuromusculaires différentes et de sujets témoins

En 2020, la plateforme a fourni 103 ampoules de lignées à des équipes académiques et 46 à des équipes privées.
Elle a cosigné 13 publications.

Centre d'Exploration et d'Évaluation Neuromusculaire

Il regroupe **trois laboratoires et une banque de tissus** avec une trentaine de médecins, kinésithérapeutes, ingénieurs, chercheurs et techniciens. **Les laboratoires de physiologie et d'évaluation neuromusculaire, d'imagerie et de spectroscopie par résonance magnétique, d'histopathologie et le centre de ressources biologiques Myobank-AFM,** forts de leur expertise en recherche sur le muscle, collaborent avec toutes les équipes de l'Institut et offrent services et conseils à des partenaires industriels et académiques dans le cadre d'essais cliniques ou de collaborations.

02

pôle
#01

Laboratoire d'imagerie et de spectroscopie par 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 améliorer 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 2020 ?

B. M. et HR : *Au niveau organisationnel, nous avons pris officiellement la responsabilité du laboratoire et recruté un ingénieur conception responsable du traitement des données d'imagerie. Au niveau scientifique, nous sommes responsables de la mise en place du protocole d'imagerie et du traitement des données multicentriques internationales pour les projets de Généthon dans la dystrophie musculaire des ceintures avec déficit en FKRP (LGMD R9) et dans la myopathie de Duchenne (DMD).*
Pour ces pathologies, il y a d'ores et déjà deux sites étrangers qui ont débuté pour la LGMD R9 et deux sont prêts à le faire pour la DMD (sur une dizaine de sites mobilisés sur cette étude).

HR : *Par ailleurs, nous avons décroché un financement de l'Agence nationale de recherche (ANR) pour notre projet méthodologique d'évaluation rapide et simultanée du pourcentage de graisse et du T1, un paramètre reflétant l'activité de la maladie.*

B.M. : *Nous avons aussi publié une méthode d'IRM dynamique qui permet de mesurer simultanément la perfusion et le métabolisme énergétique du muscle au cours de l'exercice.*

Quelles sont les principales perspectives 2021 et 2022 ?

B. M. : *Nous avons deux projets avec l'équipe de Capucine Trollet et Vincent Mouly (Equipe #3) sur la dystrophie musculaire oculo-pharyngée. L'un des deux vise à développer l'imagerie quantitative des muscles du pharynx afin d'avoir des valeurs de référence pour évaluer la dysphagie chez ces patients.*

H. R. : *Nous allons continuer à travailler sur une « cartographie » du pH du muscle.*

Quels types de partenariats établissez-vous ?

H. R. : *La collaboration entre tous les laboratoires du Centre d'évaluation et d'exploration neuromusculaire de l'Institut de Myologie monte en puissance. Nous avons aussi des collaborations étroites avec des équipes académiques suisses. Enfin, des industriels font appel à nos services pour organiser la partie imagerie des essais cliniques.*

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 2020

>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 de la LGMD R9
>Subvention pour un travail portant sur une 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
>Publication de la méthode d'IRM dynamique pour la mesure simultanée de la perfusion et du métabolisme énergétique pendant l'exercice
>Différenciation, à partir de méthodes de quantification du T2 de l'eau, des processus dystrophiques et inflammatoires

/// PERSPECTIVES 2021-2022

>Démarrage du projet d'application des outils RMN dans les membres supérieurs de patients atteints de dysferlinopathies avec la Fondation Jain
>Application à d'autre pathologies du suivi du pourcentage de graisse comme marqueur prédictif du risque de perte de fonctions
>Application de la RMN quantitative aux mesures de l'activité du diaphragme et des muscles du pharynx
>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
>Application de l'IRM dynamique à l'étude du muscle vieillissant
>Établissement d'une méthode pour cartographier le pH intramusculaire
>Poursuite du projet d'intelligence artificielle pour l'accélération du traitement des données quantitatives

//// COLLABORATIONS

• **Au sein de l'Institut de Myologie**
Une majorité d'équipes du Centre de Recherche en Myologie
Laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire
Laboratoire d'Histopathologie
Myobank-AFM
Laboratoire de neuropsychiatrie
Service de Neuro-Myologie
Plateformes I-Motion Enfants et I-Motion Adultes

• **En France**
Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort (ENVA), Maisons-Alfort

• **À l'international**
Hôpital universitaire de Berne (Suisse, Olivier Scheidegger et Fabian Balsiger)
Jain Foundation (États-Unis)

pôle
#02

Laboratoire d'histopathologie

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 lames de biopsies conservées depuis 1970 et pour lesquelles le diagnostic n'a pas encore été établi.*

Quels ont été les faits marquants de l'année 2020 ?

N.B. R. : *Nous avons identifié et caractérisé plusieurs formes de myopathies congénitales, et contribué ainsi à la découverte de myopathies liées à deux nouveaux gènes UNC-45B et GGPS1. Nous avons également identifié et publié de nouveaux phénotypes morphologiques pour une myopathie à némaline inhabituelle associée au gène de la filamine C et une glycogénose liée à une mutation à transmission dominante du gène PYGM. En collaboration avec Jocelyn Laporte de l'IGBMC, nous avons décrit des formes particulières liées au gène ACTA1 et donc une mosaïque de cellules [c'est-à-dire des cellules saines et des cellules dont l'ADN est muté, ndlr.] chez des malades. Enfin, nous avons élaboré l'Atlas du muscle, un outil collaboratif de grande valeur pour la recherche et le diagnostic, qui a été mis en ligne sur le site internet de l'Institut de Myologie.*

Quelles sont les principales perspectives 2021 et 2022 ?

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 aussi à la recherche de signatures moléculaires de myopathies congénitales génétiquement identifiés, à l'étude de formes rares de dystrophies musculaires, à l'identification et au développement de marqueurs de myopathies « associées » à des agrégats protéiques ou à l'autophagie. Enfin, avec Teresinha Evangelista, nous menons un projet d'analyse des biopsies musculaires grâce à l'intelligence artificielle et nous allons numériser la totalité de notre collection de 14 000 lames de biopsies.*

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 neuromusculaires d'origine génétique, de l'enfant et de l'adulte, pour le diagnostic, l'étude clinique et le développement d'applications thérapeutiques.

// ACTIVITÉS 2020

Identification et caractérisation de myopathies associées à de nouveaux gènes :
> Les mutations GGPS1 provoquent une dystrophie musculaire, une perte auditive et un syndrome d'insuffisance ovarienne
> Les variants pathogènes du chaperon de la myosine, UNC-45B, provoquent une myopathie progressive avec des noyaux excentriques et une désorganisation de la structure

Identification et caractérisation de nouveaux phénotypes de myopathies associés à des gènes précédemment identifiés
> Identification d'une nouvelle glycogénose due à une mutation dominante du gène PYGM
> Une mutation dans le gène de la filamine C provoque une myopathie à némaline inhabituelle avec des fibres annulaires
> Identification de rhabdomyolyse et d'acidose lactique sévères secondaires à une mutation FDXL1
> Faiblesse musculaire asymétrique due aux mutations de la mosaïque ACTA1
> Aide à la caractérisation avec la mise à disposition de l'Atlas du muscle, base de données de biopsies musculaires, normales et pathologiques, chez l'adulte et l'enfant

/// PERSPECTIVES 2021- 2022

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 avec agrégats de protéines et/ou autophagie : développement de marqueurs
> Contribution à l'étude de formes rares de dystrophies musculaires

Analyse exhaustive des données morphologiques de la collection de biopsies musculaires du laboratoire (14 000)
> Analyse des biopsies des muscles squelettiques du nouveau-né à l'adulte grâce à l'intelligence artificielle
> Analyse morphologique approfondie des biopsies musculaires de la période néonatale
> Numérisation de toute la collection
> Atlas du muscle normal et pathologique, adulte et enfant : actualisation

//// COLLABORATIONS

- **Au sein de l'Institut de Myologie**
  L'ensemble des équipes, laboratoires, service de Neuro-Myologie et autres pôles scientifiques de l'Institut
- **Au sein de la galaxie AFM-Téléthon**
  Généthon, Évry
- **En France**
  IGBMC, Illkirch
  GHUPS, Paris
  Hôpital Raymond Poincaré, Garches
- **À 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 maladies neuromusculaires au cours de l'évolution de leur pathologie avec ou sans traitement. Il est en effet crucial de savoir détecter une perte ou une récupération des capacités neuromusculaires. Nous sommes donc engagés dans une démarche d'innovation pour optimiser l'évaluation et le suivi de ces patients aux symptômes très hétérogènes, parfois très lourds.*

Quels ont été les faits marquants de l'année 2020 ?

J.Y. H. : *La pandémie a entraîné le décalage de certains protocoles, mais l'équipe est restée très mobilisée. Nous avons publié, donc validé, plusieurs méthodes innovantes : l'ElecMyo pour la mesure du volume musculaire par une technique originale de bioimpédancemétrie, plusieurs méthodes non invasives d'évaluation des dysfonctionnements du diaphragme à l'aide d'outils d'imagerie échographique, la validation du MyoGrip dans le suivi longitudinal de patients atteints de myopathie de Duchenne, ainsi que du MyoQuad, un dispositif mesurant la force du quadriceps.*

En termes d'études cliniques, les résultats de l'essai évaluant l'effet de la rapamycine dans la myosite à inclusions ont été publiés. L'étude Nathis-SMA qui établit l'histoire naturelle sur 2 ans de l'amyotrophie spinale de types 2 et 3 s'est achevée et a été publiée. Enfin, les évaluations des capacités fonctionnelles des patients SMA sous Spinraza, les études « microdystrophine » et « FKRP » de Généthon et l'essai de Dynacure ont débuté.

Quelles sont les principales perspectives 2021 et 2022 ?

J.Y. H. : *Nous préparons les procédures d'évaluation pour plusieurs protocoles de Généthon. L'objectif est aussi d'augmenter le rythme de production de certains de nos outils pour répondre aux demandes croissantes des promoteurs d'études cliniques. Nous allons pousser à valoriser l'ElecMyo. Le programme d'évaluation des dispositifs de compensation des membres supérieurs et inférieurs, AssistMyo, va aussi prendre son envol.*

Enfin, nous avons un projet d'évaluation des patients à distance avec des objets connectés et la visioconférence ; un projet qui prend tout son sens dans la situation actuelle.

Quels types de partenariats établissez-vous ?

J.Y. H. : *Nous avons des partenariats privilégiés au sein de l'Institut de Myologie et de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière. Nous œuvrons aussi avec Généthon pour élaborer la meilleure stratégie d'évaluation de ses produits de thérapie génique. Enfin, nous collaborons avec des équipes internationales, par exemple pour les histoires naturelles de pathologies très rares. Nous établissons également des partenariats avec des industriels.*

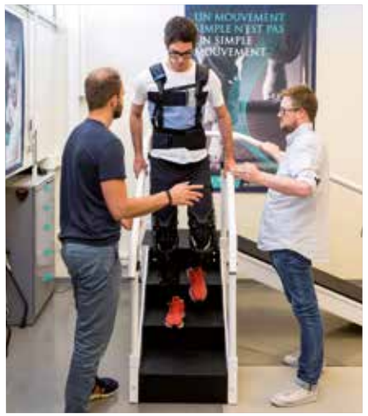
POUR APPROFONDIR

/ THÈME

>Développement technologiques et méthodologiques d'évaluation de la fonction et de la structure neuromusculaire
>Diagnostic de myopathies métaboliques
>Etudes d'histoires naturelles pour une meilleure connaissance de la physiopathologie des maladies neuromusculaires
>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 plus de 20 projets de recherche clinique
>ElecMyo : Validation d'une méthode de mesure du volume musculaire par bioimpédancemétrie
>Projet RespiMyo : validation de plusieurs méthodes non invasives d'évaluation du diaphragme par échographie ultrarapide et élastographie
>Publication de la base de données MyoGrip, MyoPinch et MoviPlate dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD)
>Validation du MyoQuad (mesure dynamométrique fixe portative de la force du quadriceps)
>Démarrage de l'industrialisation du MyoQuad et du MyoAnkle
>Publication des résultats de l'essai clinique Rapami (traitement avec la rapamycine dans la myosite à inclusions) et de l'étude Nathis-SMA (histoire naturelle de l'amyotrophie spinale de types 2 et 3)



>Démarrage de l'étude GNT-014-MDYF : histoire naturelle de la DMD chez les enfants, préalable à l'essai de thérapie génique de Généthon (microdystrophine)
>Observatoire SMA : évaluation de l'évolution des capacités fonctionnelles des adultes traités par nusinersen

/// PERSPECTIVES 2021 – 2022

>Accélérer la production des outils développés par le laboratoire pour les essais cliniques
>Analyse du traitement rapamycine à long terme
>Analyse complémentaire des données de l'étude Nathis-SMA
>Participation aux études cliniques micro-dystrophine DMD et LGMD R9 (FKRP)
>Poursuite du programme AssistMyo : évaluation de dispositifs de compensation des membres supérieurs et inférieurs
>Valorisation industrielle d'ElecMyo
>Projet de télé-évaluation des patients, en collaboration avec l'université de Newcastle (Grande Bretagne) : phase de développement technologique d'une plateforme numérique intégrant les outils d'évaluation à distance (objets connectés, évaluation de kinésithérapie par visioconférence, etc.)

//// COLLABORATIONS

- **Au sein de l'Institut de Myologie**
La plupart des équipes du Centre de Recherche en Myologie, les laboratoires du Centre d'Exploration et d'Evaluation Neuromusculaire (CEEN) et les plateformes I-Motion Adultes et Enfants

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

- **En France**
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière (pneumologie, soins intensifs, Institut du Cerveau, neurologie, biochimie), INSEP/IRMES, BioMaps Université Paris-Saclay, ISIR, Réseau Filnemus

- **À 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

pôle

#04

Myobank-AFM

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :
BERTRAND FONTAINE, PU-PH, Sorbonne Université, AP-HP
Responsable de la plateforme
STÉPHANE VASSEUR,
Coordinateur gestionnaire Responsable qualité
MAUD CHAPART-LECLERT,
Gestionnaire Assistante de Recherche

Quelle est la thématique de votre équipe ?

Maud Chapart-Leclert : *Nous encourageons les études sur les maladies neuro-musculaires et sur le 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 sommes aussi de plus en plus sollicités pour les essais cliniques pour lesquels nous sommes impliqués dans les processus de biopsie.*

Quels ont été les faits marquants de l'année 2020 ?

S. V. : *Concernant les essais cliniques, nous avons traité les prélèvements du premier patient de l'essai Aspiro de thérapie génique dans la myopathie myotubulaire et celui traité par micro-dystrophine (laboratoire Généthon) dans la dystrophie musculaire de Duchenne. L'équipe est très enthousiaste de participer à ce premier essai de thérapie génique porté par le laboratoire d'Évry.*

M. C.L. : *Maintenant, nous travaillons aussi avec I-Motion Adultes, notamment pour l'essai DYN101 dans la myopathie centronucléaire. Par ailleurs, la collecte pour le projet Diavital est terminée et va permettre l'étude du dysfonctionnement du diaphragme ventilé mécaniquement.*

S. V. : *Concernant le projet international de comparaison standardisée des cellules candidates pour la thérapie cellulaire, soutenu par l'AFM-Téléthon, le Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation nous a donné l'accord d'exportation et d'importation des échantillons musculaires pour les équipes impliquées.*

M. C.L. : *Enfin, nous avons amélioré notre base de données de ressources biologiques pour une meilleure gestion des collections de fluides.*

Quelles sont les principales perspectives 2021 et 2022 ?

M. C.L. : *Une collecte de sang « contrôle féminin » va être réalisée pour l'étude de la dystrophie musculaire des ceintures avec déficit en FKRP. Nous poursuivrons la préparation des biopsies pour l'essai micro-dystrophine. Enfin, une étude de faisabilité de préparation cryogénique d'échantillons tissulaires, si l'intégralité de la biopsie n'a pas été utilisée pour le diagnostic, pour des mises en culture par la plateforme d'immortalisation Myoline va débuter en collaboration avec le service de Neuro-Myologie.*

Quels types de partenariats établissez-vous ?

S. V. : *Nous collaborons avec l'ensemble de l'Institut des Biothérapies et nos échantillons peuvent être demandés par des équipes extérieures académiques et/ou industrielles sous réserve de la pertinence de leurs travaux concernant la recherche sur les maladies neuromusculaires et le muscle. Le conseil scientifique de Myobank-AFM 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. Elle est conforme aux exigences requises par la norme NF S96-900 (AFNOR).

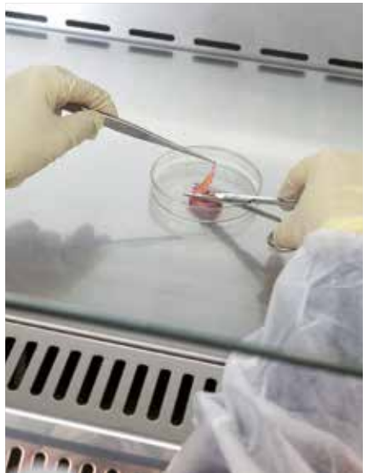
// ACTIVITÉS 2020

En 2020, la Myobank-AFM a été remerciée dans 11 publications scientifiques.

>Démarrage de l'essai Aspiro dans la myopathie myotubulaire liée à l'X
>Collecte des fluides des malades atteints de SMA traités avec le nusinersen (Spinraza)
>Traitement de la première biopsie musculaire pour l'essai DYN101 dans la myopathie centronucléaire
>Premières mises à disposition d'échantillons DMD et de contrôle dans le cadre de l'essai de thérapie génique micro-dystrophine de Généthon.
>Achèvement du projet Diavital d'étude du dysfonctionnement du diaphragme lié à la ventilation mécanique au cours du vieillissement
>Projet « Comparaison standardisée de l'efficacité de greffe de différentes catégories de cellules progénitrices musculaires humaines » : obtention des autorisations d'importation et d'exportation des cellules
>Démarrage de la collecte « Myapath » dans la myasthénie

/// PERSPECTIVES 2021-2022

>Poursuivre la collecte de ressources biologiques dans les maladies neuromusculaires et du muscle
>Démarrage de l'étude prospective d'histoire naturelle et fonctionnelle LGMD R9 et collecte d'échantillons contrôles en prévision d'un essai de thérapie génique
>Mise à disposition de muscles cryopréservés aux équipes internationales du projet « Comparaison standardisée de l'efficacité de greffe de différentes catégories de cellules progénitrices musculaires humaines »
>Reprise de la collecte d'échantillons de muscles frais pour la mise au point d'un modèle préclinique de xénogreffe
>Collecte pour l'histoire naturelle de la SMA
>Collecte sur les Laminopathies
>Collecte de muscles témoins pour le projet de sarcopénie
>Renouvellement de la certification pour les 3 prochaines années



//// COLLABORATIONS

- **Au sein de l'Institut de Myologie**
  Equipes du Centre de Recherche en Myologie,
  Laboratoire d'histopathologie,
  Plateforme Myoline,
  Service de Neuro-Myologie,
  plateformes d'essais cliniques
  I-Motion Enfants et Adultes
- **Au sein de la galaxie AFM-Téléthon**
  Généthon et I-Stem à Evry
- **En France**
  Collaborations académiques et industrielles
  (Dijon, Lille, Tours, Limoges, Angoulême, etc.)
- **A l'international**
  Collaborations académiques et industrielles
  (Italie, Grande-Bretagne, États-Unis, Japon, etc.)

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 Enfants et I-Motion 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 Enfants

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :
ODILE BOESPFLUG-TANGUY,
MD, PhD, PU-PH AP-HP
EMMANUELLE LAGRUE,
MD-PhD

Odile Boesflug-Tanguy

Emmanuelle Lagrue

Quelles sont les activités d'I-Motion Enfants ?

Odile Boesflug-Tanguy : *I-Motion est une plateforme dédiée aux essais cliniques innovants menés dans les maladies neuromusculaires de l'enfant et neuropédiatriques rares, dont l'Association Institut de Myologie peut être promoteur ou les membres de l'Institut investigateurs. Par ailleurs, elle a une activité de soins en lien avec le centre de référence de l'hôpital Trousseau à Paris où elle se situe.*

Quels ont été les faits marquants de l'année 2020 ?

O. B.T. : *Le premier est indéniablement le démarrage de l'essai clinique de thérapie génique par microdystrophine dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), dont Généthon est le promoteur. Celui-ci a débuté par une étude d'histoire naturelle pour laquelle nous avons inclus une vingtaine de malades sur les trente prévus. Ils seront suivis pendant six mois à trois ans avant de bénéficier de la thérapie génique s'ils répondent aux critères de l'essai thérapeutique. Toujours dans la DMD, nous avons poursuivi l'inclusion des malades dans l'essai clinique d'évaluation du givinostat d'Italfarmaco. Enfin, depuis octobre, la plateforme compte une nouvelle neuropédiatre avec l'arrivée d'Emmanuelle Lagrue.*

Quelles sont les principales perspectives 2021 et 2022 ?

O. B.T. : *Le traitement des malades dans l'essai GNT016 de Généthon va débuter. Pour l'amyotrophie spinale de type 1 et 2, nous continuerons à proposer trois traitements : le Zolgensma®, le nusinersen (Spinraza®) et le risdiplam. Nous espérons aussi lancer l'histoire naturelle des sarcoglycanopathies. Au total, près d'une dizaine d'essais thérapeutiques et études d'histoires naturelles pourraient démarrer.*

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, au-delà des essais, nous développons des projets avec l'industrie pharmaceutique dans le but d'améliorer la vie quotidienne des patients. Enfin, nous partageons notre expérience des essais avec les centres de références au sein du réseau Filnemus.*

Emmanuelle Lagrue : *Mon intervention sur deux postes synergiques à I-Motion Enfants et à Généthon permettra un lien rapproché entre les équipes précliniques et cliniques dans le but d'optimiser les essais thérapeutiques futurs.*

POUR APPROFONDIR

/ THÈME

Essais cliniques pédiatriques et soins dans les maladies neuromusculaires.

// ACTIVITÉS 2020

111 patients ont été inclus dans 19 protocoles de recherche clinique dont 2 essais de thérapie génique et 4 études d'histoires naturelles, avec 10 sponsors.

Essais cliniques

Amyotrophie spinale
FIREFISH – SUNFISH - Roche – risdiplam (épissage de SMN2) – 22 patients
STR1VE – 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 – étéplirsen (saut de l'exon 51) – 10 patients
ESSENCE – Sarepta - SRP-4045 et SRP-4053 (saut des exons 45 et 53) – 9 patients
ITALFARMACO 48 – ITALFARMACO 51 – Givinostat (inhibition de l'activité des histones désacétylases) – 10 patients
PTC-PASS – PTC – Translarna (translecture de codon STOP) – 7 patients
SIDEROS – SIDEROS-E - Santhera – idebenone (fonction respiratoire) – 8 patients

Myopathie myotubulaire
ASPIRO - Audentes Therapeutics - AT132 (thérapie génique) – 2 patients
DYN 101 – Dynacure (Oligonucléotide antisens) – 2 patients prévus

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
GNT-014-MDYF – Généthon – Histoire naturelle pré thérapie génique / DMD – 10 patients

/// PERSPECTIVES 2021 – 2022

En 2021, 8 nouvelles études (7 sponsors) sont déjà planifiées, incluant une vingtaine de patients.
GNT-016-MDYF – Généthon – Thérapie génique DMD - 6 patients envisagés
C3391002 – Pfizer – Thérapie génique DMD – 5 patients envisagés
FGCL-3019-093 – FGCL-3019-094 – Fibrogen – pamrevlumab (limiter la fibrose / DMD) – 8 patients ambulants et 8 patients non ambulants envisagés
P1-GM-101 – Lysogène - LYS-GM101 (thérapie génique / gangliosidose à GM1) – 2 patients envisagés
DyNaMic – Dynacure – Thérapie génique myopathies centronucléaires – 3 patients envisagés
PIP4 – Lupin – Utilisation de la méxilétine dans les syndromes myotoniques non dystrophiques
DM1 COGNITION – Entraînement en réalité virtuelle dans la dystrophie myotonique de Steinert – 3 0 patients envisagés.

//// COLLABORATIONS

Généthon, Roche, Sarepta, Pfizer, Dynacure
Réseau Filnemus, centres de références des maladies neuromusculaires français, centres européens (Italie, Royaume-Uni)

#I-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 de la plateforme

Quelle est la thématique de recherche de votre équipe ?

Giorgia Querin : *La plateforme est dédiée aux recherches cliniques, y-compris les thérapies génique et cellulaire, menées chez les patients neuromusculaires adultes. Nous facilitons ainsi l'accès de ces malades à des essais cliniques — thérapeutiques ou non — et à des études d'histoire naturelle.*

Quels ont été les faits marquants de l'année 2020 ?

G. Q : *La plateforme est montée en puissance avec l'activation d'une quarantaine d'études et malgré la Covid-19, nous avons réussi à suivre tous les malades prévus. Ainsi, dans le cadre de la préparation de l'essai de thérapie génique de Généthon dans la dystrophie musculaire des ceintures (LGMD) avec déficit en FKRP, nous avons inclus les quinze patients attendus. Il en est de même pour l'évaluation du zilocuplan dans la myopathie nécrosante auto-immune mené par UCB Pharma : six malades sont inclus dont cinq ont été répartis dans les groupes placebo ou zilocuplan. Pour ce laboratoire, nous sommes également le premier centre recruteur en France pour les extensions de l'essai du rozanolixizumab, un anticorps monoclonal, dans la myasthénie généralisée. Aujourd'hui, nous sommes donc en capacité de répondre aux demandes des industriels, mais pas seulement. Nous disposons de compétences réglementaires, scientifiques qui permettent à l'Institut de Myologie d'être lui-même promoteur.*

Enfin, avec I-Motion Enfants, nous avons mis en place des procédures afin d'assurer la transversalité de la recherche clinique des plus jeunes aux adultes.

Quelles sont les principales perspectives 2021 et 2022 ?

G. Q : *Nous allons continuer à répondre aux nombreuses sollicitations des promoteurs industriels et académiques. De fait, en 2021, toutes études confondues, plus de 800 malades seront suivis par la plateforme. En plus des essais cliniques pharmacologiques, nous devrions débuter une première étude de thérapie génique dans la glycogénose de type III menée par le laboratoire Ultragenyx. Ces malades ayant en plus des atteintes hépatiques, nous collaborons avec l'hôpital Antoine-Béclère de Clamart. L'essai de thérapie cellulaire dans la myosite à inclusions, dont Olivier Benveniste est investigateur principal, devrait également démarrer sous peu.*

Quels types de partenariats établissez-vous ?

G. Q. : *Nous sommes amenés à collaborer aussi bien avec des équipes académiques que des industriels. Nous avons des liens privilégiés avec les autres centres de recherche de l'AFM-Téléthon, Généthon et I-Stem.*

Enfin, nous collaborons avec les équipes scientifiques, mais aussi juridiques et administratives, de l'Institut de Myologie.

POUR APPROFONDIR

/ RIPH* PHASE 1 RECHERCHE INTERVENTIONNELLE

> **UCB MG0003/UCB MG0004/UCB MG0007 :** Ac. rozanolixizumab pour la myasthénie généralisée – Promoteur : UCB Pharma – 18 patients prévus

> **RA101495-02.202 :** zilucoplan pour la myopathie nécrosante auto-immune – Promoteur : UCB Pharma (ex. Ra Pharmaceuticals) – 5 patients prévus

> **IgPro20_3007 :** IgPro20 (Hizentra®) pour les dermatomyosites – Promoteur : CSL Behring – 2 patients prévus

> **CLN-PXT3003-06 :** PXT3003 dans la CMT-1A – Promoteur : Pharnext – 25 patients prévus

> **REN001-201 / STRIDE :** REN001 dans la myopathie mitochondriale primaire – Promoteur : Reneo Pharma Ltd. – 8 patients prévus

> **R3918-MG-2018 :** pozelimab et cemdisiran dans la myasthénie généralisée – Promoteur : Regeneron – 5 patients prévus

> **WALKALS :** salbutamol dans la SLA – Promoteur : APHP – 36 patients prévus

> **ADSVF-in-IBM :** Thérapie cellulaire dans la myosite à inclusions – Promoteur : APHP – 27 patients prévus

> **UX053-CL101 :** Thérapie génique dans la glycogénose de type III – Promoteur : Ultragenyx pharmaceutical inc. – 7 patients prévus

> **WN42636 :** Ac. satralizumab pour la myasthénie généralisée – Promoteur : Roche – 5 patients prévus

// RIPH* PHASE 2 RECHERCHE INTERVENTIONNELLE AVEC RISQUES ET CONTRAINTES MINIMES

> **GNT-015-FKRP :** Dystrophie musculaire des ceintures avec déficit en FKRP (LGMD R9) – Promoteur : Généthon – 15 patients prévus

> **JAIN-COS2 :** Dysferlinopathie (LGMD R2) – Promoteur : Institut de Myologie – 15 patients prévus

> **NH-SMA / SMOB :** SMA de type III et IV – Promoteur : APHM – 20 patients prévus

> **Echostim-EFR :** Atteintes du diaphragme (imagerie) – Promoteur : Institut de Myologie – 50 patients prévus

> **STRONG :** Sarcopénie – Promoteur : Institut de Myologie – 50 patients prévus

> **ATA-002-GSAR :** Dystrophie musculaire des ceintures avec déficit en sarcoglycane (LGMD R5) – Promoteur : Généthon – 15 patients prévus

/// ÉTUDES RÉTROSPECTIVES SUR DES BASES DE DONNÉES

> **R-Sma :** SMA – Promoteur : APHP – 50 patients prévus

> **SMAPAR :** SMA – Promoteur : Institut de Myologie – 100 patients prévus

> **Database COL6 :** Dystrophie liée au collagène 6 Promoteur : APHP – 150 patients prévus

> **Database of late onset LGMD 2B :** Dysferlinopathie (LGMD R2) – Promoteur : Institut de Myologie – 48 patients inclus

> **Database of patients with sarcoglycanopathy :** Sarcoglycanopathies – Promoteur : Institut de Myologie – 100 patients inclus

> **Observatoire Spinraza :** Spinraza dans la SMA – Promoteur : Institut de Myologie

> **Database dHMN-non5q :** Neuropathies motrices non liées au gène SMN – Promoteur : Institut de Myologie – 50 patients prévus

***RIPH :** *Recherche Impliquant la Personne Humaine*

#Registres et bases de données

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :
KARIM WAHBI, MD, PhD, PU-PH
AP-HP

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 développées au niveau de l'Ile-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 2020 ?

K. W. : *Nous avons réussi à obtenir, en collaboration avec Rabah Ben Yaou et Gisèle Bonne, un recueil exhaustif au niveau national des données concernant les patients atteints de laminopathies dans l'Observatoire français des laminopathies et des émerinopathies, OPALE.*

Cette exhaustivité est difficile à obtenir car ces malades, enfants et adultes, sont pris en charge par des praticiens de diverses spécialités. Mais elle permet de développer des approches rigoureuses d'analyse. En outre, OPALE est la cohorte la plus importante au niveau mondial.

Pour l'étude de suivi de la cohorte cœur et dystrophie musculaire de Becker, nous avons pu obtenir une exhaustivité du suivi et des explorations chez une majorité de patients. De ces résultats découleront des données de référence au niveau international sur l'histoire naturelle de cette pathologie au plan cardiaque.

Cela permettra d'affiner la prise en charge et de concevoir au mieux les essais thérapeutiques à venir.

Quelles sont les principales perspectives 2021 et 2022 ?

K. W. : *Nous souhaitons étendre ces registres et bases de données à tous les centres de référence des maladies neuromusculaires français, et développer les projets translationnels avec le Centre de recherche de l'Institut de Myologie.*

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, ainsi que Généthon. En outre, nous intéragissons 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, 3 440 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 3(GDS3)
> Registre cœur et dystrophie myotonique de type 1 (DM1 ou maladie de Steinert)
> Cohorte cœur et dystrophie musculaire de Becker
> Registre maladie de Pompe

/ ACTIVITÉS 2020

> Finalisation des visites de suivi pour l'étude sur les atteintes cardiaques dans la dystrophie musculaire de Becker
> Mise en place d'une collaboration internationale sur les complications cardiaques des maladies mitochondriales (Londres, Copenhague, Münster)
> Recueil exhaustif au niveau national des données dans le cadre de l'Observatoire français des laminopathies et des émerinopathies, OPALE.

// PERSPECTIVES 2021-2022

> Extension des registres et bases de données à tous les centres de référence de maladies neuromusculaires français
> Projets : Big data / OMICS / Intelligence artificielle
> Publication de données sur la stratification du risque cardiaque dans les maladies mitochondriales
> Analyse des données de suivi de l'étude cœur et dystrophie musculaire de Becker

/// 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 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
I-Stem et Généthon 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)

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

Prise en charge clinique

Le nouveau service de Neuro-Myologie favorise **la reconnaissance de la Myologie comme discipline médicale à part entière.**
Ce service a pour mission d'accélérer **l'accès aux soins pour les malades neuromusculaires, leur accompagnement et leur suivi,** grâce à l'expertise diagnostique, **la prise en charge thérapeutique, le conseil génétique,** ainsi que **la recherche clinique.** L'équipe pluridisciplinaire interagit avec l'ensemble des services, plateformes d'essais cliniques et laboratoires de l'Institut de Myologie.

04

#Service de Neuro-Myologie

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :
Pr BERTRAND FONTAINE, PU-PH, Sorbonne Université, AP-HP, Chef du service
Dr TANYA STOJKOVIC, AP-HP, Médecin Coordinateur
ISABELLE COUPA, Cadre de santé

Quelles sont les activités du service de Neuro-Myologie ?

Bertrand Fontaine : *Le domaine de compétences de notre service est l'expertise diagnostique des maladies neuromusculaires 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.*

Tanya Stojkovic : *Plusieurs médecins du service sont en effet investigateurs principaux ou participent à des essais cliniques, des études d'histoire naturelle, des registres.*

Quels sont les faits marquants 2020 ?

BF : *L'année a été marquée bien sûr par la Covid-19. Nous avons adapté nos procédures d'accueil pour travailler en sécurité pour les patients et le personnel, et développé les outils numériques et la téléconsultation.*

Malgré la pandémie, nous sommes montés en charge concernant les traitements innovants, par exemple avec le nusinersen pour les amyotrophies spinales (SMA). Nous avons également réussi à maintenir l'activité liée aux essais thérapeutiques.

Tanya Stojkovic : *De mars à mi-mai, nous avons dû interrompre les hospitalisations de jour sauf pour de rares cas, mais depuis septembre 2020, malgré une jauge imposée réduite de 50 %, tous les rendez-vous programmés ont pu avoir lieu ce qui est important. Ainsi, le suivi des patients sous nusinersen est très encadré avec des prélèvements — sang, ponction lombaire, étude de l'ADN —, avant, pendant et après le traitement, afin d'identifier ceux qui répondent ou non au médicament, des biomarqueurs de la dégénérescence, etc.*

BF : *En outre, ont été mises en place les mesures contre l'errance diagnostique prévues par le plan maladies rares, notamment l'ouverture plus importante au séquençage du génome.*

T. S. : *Nous faisons des analyses complémentaires génomiques pour des patients sans diagnostic dans le cadre du programme européen Solve RD (Solving the unsolved rare diseases, littéralement « Résoudre les maladies rares non résolues »). Par ailleurs, au niveau du centre de référence, je coordonne les réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) « myopathies non-étiquetées ». Il s'agit d'identifier les malades qui pourront bénéficier du séquençage très haut débit dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025.*

BF : *Enfin, nous avons formalisé une procédure qui nous permet de travailler avec l'équipe de l'hôpital Trousseau pour le passage de la consultation « enfants » à celle « adultes » avec une infirmière dédiée.*

T. S. : *Un groupe de travail, composé d'une psychologue de l'Institut de Myologie, Ariane Herson, des neurologues adultes, Dr Ana Ferreiro, Dr Marion Masingue, et d'un neurologue pédiatrique, Dr Arnaud Isapof, se réunit tous les trois mois pour faciliter ce passage.*

Service de Neuro-Myologie

Dr Tanya Stojkovic

Quelles sont les perspectives 2021 ?

BF : *Nous allons accélérer le diagnostic des cas non résolus, et continuer les innovations et les essais thérapeutiques. L'introduction de traitements par voie orale dans les SMA va ainsi débuter.*

T. S. : *En matière de diagnostic, nous espérons vivement que la proposition d'inclure les neuropathies héréditaires dans le plan France médecine génomique 2025 sera retenue. En outre, plusieurs essais vont démarrer dans les myopathies mitochondriales, la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT de type 1A), la myasthénie auto-immune. L'essai de thérapie génique dans la dystrophie musculaire des ceintures avec déficit en FKRP (LGMD R9) dont Généthon est promoteur, pourrait également débuter fin 2021. Enfin, nous allons rédiger le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) des myopathies liées au collagène 6.*

Quelles vont être vos principales collaborations ?

BF : *Ma double position en tant que Chef du service de Neuro-Myologie et Directeur du Centre de Recherche en Myologie est un élément fédérateur entre les cliniciens et les chercheurs.*

T. S. : *En effet, nous sommes très en lien avec les équipes du Centre de Recherche en Myologie (je fais aussi partie de l'équipe #1, dirigée par Gisèle Bonne). Nous collaborons également avec la filière de santé maladies neuromusculaires Filnemus — au sein de laquelle je participe à la commission « essais thérapeutiques » — pour la rédaction et la relecture des PNDS. Et nous participons au projet Myopharm porté par l'AFM-Téléthon en collaboration avec le laboratoire I-Stem qui a pour objectif d'identifier des molécules d'intérêt pour des pathologies neuromusculaires très rares.*

BF : *Ma position de Directeur Médical et Scientifique de l'Institut de Myologie facilite également la coordination de ses ressources et de celles de la galaxie AFM-Téléthon — la banque de tissus Myobank, l'unité d'histopathologie, la banque d'ADN et de cellules de Généthon — pour diagnostiquer des syndromes sans nom et en caractériser les causes. Et dès l'identification de nouveaux gènes, nous mettons en rapport les équipes de recherche spécialistes avec des cliniciens. Nous facilitons aussi l'accès des chercheurs au développement thérapeutique au travers du dialogue avec les cliniciens. Enfin, bien sûr, nous répondons aux besoins de la plateforme I-Motion Adultes.*

T. S. : *C'est pourquoi, nous avons aussi des collaborations internationales avec les États-Unis, la Grande Bretagne, l'Italie, la Finlande, pour ne citer qu'eux.*

// 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
- 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.

Isabelle Coupa

« Prise en charge psychologique

L'équipe de psychologues coordonnée par le Pr Marcela Gargiulo est composée du Dr Nathalie Angeard, de Bettina Beaujard, d'Ariane Herson et de Sabrina Sayah.

Elle a travaillé, en synergie avec les médecins du service de Neuro-Myologie, à accompagner les patients et leurs familles dans la période la plus aiguë de la crise sanitaire : organisation de téléconsultations patient--psychologue-médecin, intervention des psychologues au sein des familles pour un accompagnement individualisé, intervention des psychiatres à domicile, etc...

Elle a aussi participé activement à la Cellule d'aide médico-psychologique de l'AFM-Téléthon mise en place durant le premier confinement de 2020. »

#Psychologie et neuropsychologie

Équipe Psychologie et neuropsychologie

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :
PR MARCELA GARGIULO,
psychologue clinicienne Université de Paris, AP-HP
DR NATHALIE ANGEARD,
neuropsychologue

Quelle est la thématique de votre équipe ?

Marcela Gargiulo : *La recherche en Sciences humaines et sociales se concentre sur l'impact psychosocial des maladies neuromusculaires chez le patient et sa famille.*

Nathalie Angeard : *Concernant la neuropsychologie, nous étudions des troubles neurocognitifs et socio-émotionnels au cours de la vie (enfant-adulte) et l'impact de vulnérabilités neurogénétiques précoces notamment neuromusculaires.*

Quels ont été les faits marquants de l'année 2020 ?

N. A. : *Charlotte Mennetrey a montré la vulnérabilité précoce des fonctions exécutives et de la cognition sociale, en particulier la capacité à comprendre les intentions d'autrui (théorie de l'esprit), chez les enfants atteints de myopathie de Duchenne, mais également un important potentiel de plasticité cognitive chez des enfants atteints d'amyotrophie spinale (SMA).*

M. G. : *Dans le cadre du projet franco-chilien sur la SMA (SMAPAR), Sophie Boursange étudie l'expérience de la parentalité dans le contexte de l'arrivée des thérapies innovantes. L'étude ANMNA menée par Bettina Beaujard porte sur l'annonce diagnostique d'une maladie neuromusculaire à l'âge adulte.*

Enfin, nos collaborations avec les équipes du Centre d'Evaluation et d'Exploration neuromusculaires (CEEN) se sont renforcées.

Quelles sont les principales perspectives 2021 et 2022 ?

N. A. : *Nous allons évaluer avec Filippia Doulou, les potentiels de plasticité cognitive et cérébrale dans la forme infantile de la DM1 via des protocoles de remédiation en cognition sociale en prenant appui sur des technologies innovantes de réalité virtuelle. Nous sommes parties prenantes également dans une étude internationale sur les troubles de la cognition sociale dans la DM1, et participerons à un projet multicentrique national sur les troubles neurocognitifs, d'adaptation sociale et psychopathologiques chez les patients atteints de myopathie de Becker.*

Quels types de partenariats établissez-vous ?

M. G. : *En interne, nous interagissons avec le CEEN et diverses équipes du Centre de Recherche. En outre, nous avons des partenaires universitaires nationaux externes et étrangers (Argentine, Chili).*

N. A. : *Enfin, nous collaborons avec les laboratoires PCPP et MC² Lab de l'Université Paris, des centres de référence en France et des équipes de recherche à l'international (Espagne, Italie, Suède).*

POUR APPROFONDIR

/ THÈME

Sciences humaines et sociales : Étude de l'impact psychosocial des maladies neuromusculaires chez le patient et sa famille.

Neuropsychologie : Étude des troubles neurocognitifs et socio-émotionnels dans le cadre de maladies neuromusculaires pédiatriques et/ou de l'adulte.

Impact de vulnérabilités neurogénétiques précoces sur la trajectoire développementale de fonctions cognitives à maturation prolongée (fonctions exécutives, cognition sociale, mémoire).

// ACTIVITÉS 2020

>Étude SMAPAR : Spécificité de la parentalité des parents dont l'enfant est atteint d'amyotrophie spinale (SMA). Étude en particulier de la surcharge parentale. (Projet franco-chilien).

>Étude ANMNA : Impact de l'annonce d'une maladie neuromusculaire à l'âge adulte.

>Étude Risquinfo : Étude sur l'information de la parentèle – volet diagnostics prénatal et préimplantatoire de la dystrophie myotonique de type 1 (DM1).

>Résultats de l'étude de l'impact de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et de la SMA sur l'émergence et la complexification des fonctions exécutives (FE) et des Théories de l'Esprit (TdE) à des périodes développementales sensibles (3-6 et 7-10 ans) : vulnérabilité précoce des FE et des TdE chez les enfants atteints de DMD / potentiel important de plasticité cognitive chez les enfants avec une SMA.

>Création de l'European Consortium On Neuropsychology in DM1 (ECON – DM1) : dont le but est de croiser les domaines d'expertise, les méthodologies (expérimentales, neuropsychologiques, IRMf, biomarqueurs) et les approches (enfant, adulte, vieillissement).

/// PERSPECTIVES 2021-2022

>Étude des potentiels de plasticité cognitive et cérébrale dans la forme infantile de la DM1 via des protocoles de remédiation en cognition sociale (réalité virtuelle). Objectif : développement d'un programme d'entraînement de la cognition sociale pour la DM1

>Étude internationale multicentrique sur les troubles de la cognition sociale dans la DM1 : approche life-span (Espagne, Suède, Italie, Serbie et France)

>Étude des troubles neurocognitifs, d'adaptation sociale et psychopathologiques chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Becker (projet national multicentrique)

//// COLLABORATIONS

- **Au sein de l'Institut de Myologie**
  Laboratoire de physiologie
  et d'évaluation neuromusculaire
  Laboratoire d'imagerie et de spectroscopie par RMN
  Équipes du Centre de Recherche en Myologie
  Service de Neuro-Myologie
- **En France**
  PCPP et Laboratoire Mémoire,
  Cerveau & Cognition (LMC2)
  de l'Université Paris
  Centres de référence adultes et pédiatriques
- **À l'international**
  Espagne, Italie, Suède
  Argentine, Chili

Rapport financier 2020

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	EXERCICE CLOS AU 31/12/2020 Montant Brut	Dépréciation	Montant net	Montant net au 31/12/2019
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	**422 974**	**374 256**	**48 718**	**48 418**
Frais d'établissement				
Frais de recherche et de développement				
Donations temporaires d'usufruit				
Concessions, brevet, licences, marques, procédés, logiciels, droits et valeurs similaires	422 974	374 256	48 718	48 418
Autres immobilisations incorporelles				
Immobilisations incorporelles en cours				
Avances et acomptes				
IMMOBILISATIONS CORPORELLES	**7 713 574**	**5 984 263**	**1 729 311**	**1 583 193**
Terrains				
Constructions				
Inst. techniques, mat. out. Industriels	4 507 271	3 541 629	965 642	973 098
Autres immobilisations corporelles	2 898 511	2 442 634	455 877	380 658
Immobilisations grevées de droit				
Immobilisations corporelles en cours	291 683		291 683	229 437
Avances et acomptes	16 109		16 109	
Biens reçus par legs ou donations destinés à être cédés				
IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES	**710**		**710**	**10**
Participations				
Créances rattachées à des participations	10		10	10
Autres titres immobilisés				
Prêts				
Autres immobilisations financières	700		700	
ACTIF IMMOBILISÉ	8 137 258	6 358 519	1 778 739	1 631 621
STOCKS ET EN-COURS	**1 052**		**1 052**	**1 052**
Matières premières, approvisionnements				
En cours de production biens et services				
Produits intermédiaires et finis				
Marchandises				
Avances et acomptes versés sur commandes	1 052		1 052	1 052
CRÉANCES	**8 583 224**	**138 238**	**8 444 986**	**6 645 770**
Créances clients, usagers et comptes rattachés	5 805 839	138 238	5 667 601	4 607 487
Créances reçues par legs ou donations	2 777 385		2 777 385	2 038 283
Autres créances				
DIVERS	**3 056 551**		**3 056 551**	**3 348 225**
Valeurs mobilières de placement				
Instruments de trésorerie				
Disponibilités	3 056 551		3 056 551	3 348 225
COMPTES DE RÉGULARISATION	**456 495**		**456 495**	**295 075**
Charges constatées d'avance	456 495		456 495	295 075
ACTIF CIRCULANT	12 097 322	138 238	11 959 084	10 290 122
TOTAL ACTIF	20 234 580	6 496 757	13 737 823	11 921 743

BILAN PASSIF

RUBRIQUES	31 / 12 / 2020	31 / 12 / 2019
FONDS PROPRES	2 758 699	2 667 009
FONDS PROPRES SANS DROIT DE REPRISE		
Fonds propres statutaires		
Fonds propres complémentaires		
Fonds associatifs sans droit de reprise (legs, donations, subv. Inv, biens renouvelables)		
FONDS PROPRES AVEC DROIT DE REPRISE		**2 354 563**
Fonds propres statutaires	2 354 563	
Fonds propres complémentaires		
Apports		
Legs et donations		
Résultats sous contrôle de tiers financeurs		
Réserves statutaires ou contractuelles		
Réserves pour projet de l'entité	1 123 480	
Dont Réserves des Activés sociales et médico-sociales sous gestion contrôlée		
Réserves		378 480
Autres		
Report à nouveau	(1 008 074)	(1 316 175)
Dont Report à nouveau des Activés sociales et médico-sociales sous gestion contrôlée		
Excedent ou déficit de l'exercice	95 968	1 053 102
Fonds propres consomptibles		
Subventions d'investissement	192 762	197 039
Provisions réglementées		
Droit des propriétaires (commodat)		
FONDS DÉDIÉS	3 502 685	2 479 990
Fonds reportés liés aux legs ou donations		
Fonds dédiés	3 502 685	2 479 990
PROVISIONS POUR CHARGES	448 527	359 524
Provisions pour risques et charges	448 527	359 524
DETTES	7 027 912	6 415 220
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	118 692	205 375
Emprunts et dettes financières divers		
Avances et acomptes reçus	600	600
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 082 387	952 604
Dettes des legs ou donations		
Dettes fiscales et sociales	2 107 322	1 793 158
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	41 335	
Autres dettes	2 882 279	2 684 608
Instruments de trésorerie		
Produits constatés d'avance	795 297	778 875
TOTAL PASSIF	13 737 823	11 921 743
Résultat de l'exercice en centimes	***95 968,03***	***1 053 101,50***
Total bilan en centimes	***13 737 822,33***	***11 921 742,95***

COMPTE DE RÉSULTAT

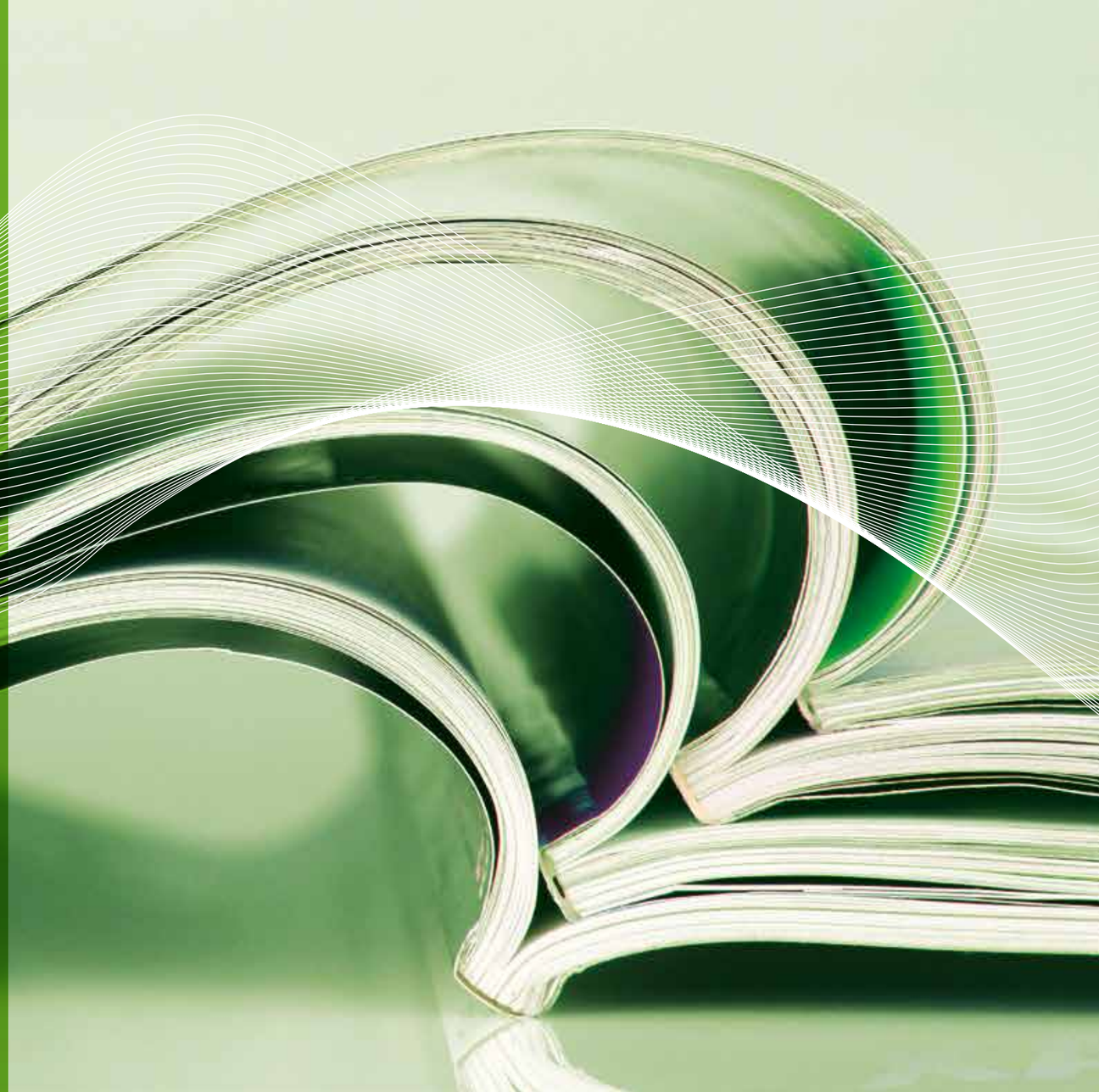
RUBRIQUES	31 / 12 / 2020	31 / 12 / 2019
Cotisations		
VENTES DE BIENS ET SERVICES		
Ventes de biens		
dont ventes de dons en nature		
dont ventes de biens relatives aux activités sociales et médico-sociales		
Ventes de prestations	2 320 434	
dont parrainages		
dont ventes de prestations de services relatives aux activités sociales et médico-sociales		
Ventes de marchandises		
Production vendue		3 477 398
Production stockée		
Production immobilisée		
PRODUITS DE TIERS FINANCEURS		
Subvention d'exploitation		70 957
Concours publics et subventions d'exploitation	481 730	
Contributions financières des autorités de tarification relatives aux activités sociales et médico-sociales		
Versements des fondateurs ou consommations de la dotation consomptible		
RESSOURCES LIÉES À LA GÉNÉROSITÉ DU PUBLIC		
Dons manuels		
Mécénats	1 031 711	
Legs, donations et assurances-vie		
Contributions financières	9 512 469	
Reprises sur amortissements, dépréciations, provisions et transferts de charges	328 963	18713
Transfert de charges d'exploitation		209 885
Utilisations des fonds dédiés	485 644	
Autres produits	419 700	10 652 914
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION	14 580 651	14 429 866
Marchandises Achats		
Variation de stocks		
Matières premières et autres approvisionnements Achats		
Variation de stocks		
Autres achats et charges externes	3 167 954	3 269 089
Aides financières	2 581 853	
Impôts, taxes et versements assimilés	465 515	466 765
Salaires et charges sociales		5 880 779
Salaires et traitements	4 224 046	
Charges sociales	1 975 766	
Dotations aux amortissements		448 881
Dotations pour dépréciation sur actif circulant		7 996
Dotations aux amortissements et aux dépréciations	435 640	
Dotations aux provisions	96 078	85 775
Subventions versées par l'association		
Reports en fonds dédiés	1 508 339	
Autres charges	83 646	2 804 635
TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION	14 538 837	12 963 921
RÉSULTAT D'EXPLOITATION	41 814	1 465 946

COMPTE DE RÉSULTAT

RUBRIQUES	31 / 12 / 2020	31 / 12 / 2019
Produits financiers de participations		
Produits financiers d'autres valeurs mobilières de placement et créances d'actif immobilisé		
Autres intérêts et produits assimilés		6
Reprises sur provisions, transferts de charges		
Différences positives de change	712	
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement		
TOTAL DES PRODUITS FINANCIERS	712	6
Dotations financières aux amortissements et provisions		
Interets d'emprunt		5 600
Perte de change		1 151
Intérêts et charges assimilées	3 649	
Différences négatives de change	815	
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement		
TOTAL DES CHARGES FINANCIÈRES	4 464	6 751
RÉSULTAT FINANCIER	(3 752)	(6 745)
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	2 269	85 624
Produits exceptionnels sur opérations en capital	10 028	117 555
Reprises sur provisions, dépréciations et transferts de charges		
TOTAL DES PRODUITS EXCEPTIONNELS	12 297	203 179
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	58 506	
Charges exceptionnelles sur opérations en capital		33 581
Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions		
TOTAL DES CHARGES EXCEPTIONNELLES	58 506	33 581
RÉSULTAT EXCEPTIONNEL	(46 209)	169 598
Impot Crédit Recherche	(104 115)	(102 710)
Report des ressources non utilisées des exercices antérieurs		209 792
Engagement à réaliser sur ressources affectées		888 200
TOTAL DES PRODUITS	14 593 660	14 633 051
TOTAL DES CHARGES	14 601 807	13 004 253
RÉSULTAT DE L'EXERCICE	95 968	1 053 101

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.** *Les publications parues en 2020 des auteurs affiliés à l'Institut de Myologie (hors abstracts de congrès). sont extraites de PubMed® et de Web of Science® (Myodoc, AFM-Téléthon).*



1/Abidi M, de Marco G, Grami F, Termoz N, Couillandre A, Querin G, Bede P, Pradat P-F. **Neural Correlates of Motor Imagery of Gait in Amyotrophic Lateral Sclerosis.** *J Magn Reson Imaging.* 2020;53(1):223-233.

2/Allamand V. **The interest of including the SMA analysis in the NGS panels of neuromuscular disease.** *Medecine Sciences: M/S.* 2020;36:51-52.

3/Allenbach Y, Anquetil C, Manouchehri A, Benveniste O, Lambotte O, Lebrun-Vignes B, Spano J-P, Ederhy S, Klatzmann D, Rosenzwajg M, Fautrel B, Cadranel J, Johnson DB, Moslehi JJ, Salem J-E. **Immune checkpoint inhibitor-induced myositis, the earliest and most lethal complication among rheumatic and musculoskeletal toxicities.** *Autoimmun Rev.* 2020;19(8):102586.

4/Allenbach Y, Benveniste O, Stenzel W, Boyer O. **Immune-mediated necrotizing myopathy: clinical features and pathogenesis.** *JNat Rev Rheumatol.* 2020;16(12):689-701.

5/Allenbach Y, Saadoun D, Maalouf G, Vieira M, Hellio A, Boddaert J, Gros H, Salem JE, Resche Rigon M, Menyssa C, Biard L, Benveniste O, Cacoub P, DIMICOVID. **Development of a multivariate prediction model of intensive care unit transfer or death: A French prospective cohort study of hospitalized COVID-19 patients.** *PLoS One.* 2020;15(10):e0240711.

6/Allenbach Y, Uzunhan Y, Toquet S, Leroux G, Gallay L, Marquet A, Meyer A, Guillaud C, Limal N, Gagnadoux F, Hervier B, Borie R, Deligny C, Terrier B, Berezne A, Audia S, Champtiaux N, Devilliers H, Voermans N, Diot E, Servettaz A, Marhadour T, Castelain V, Humbert S, Blanchard-Delaunay C, Tieulie N, Charles P, Gerin M, Mekinian A, Priou P, Meurice JC, Tazi A, Cottin V, Miyara M, Grange B, Israël-Biet D, Phin-Huynh S, Bron C, De Saint Martin L, Fabien N, Mariampillai K, Nunes H, Benveniste O, French Myositis Network. **Different phenotypes in dermatomyositis associated with anti-MDA5 antibody: Study of 121 cases.** *Neurology.* 2020;95(1):e70-e78.

7/Alonso-Perez J, Gonzalez-Quereda L, Bello L, Guglieri M, Straub V, Gallano P, Semplicini C, Pegoraro E, Zangaro V, Nascimento A, Ortez C, Comi GP, ten Dam L, De Visser M, van der Kooi AJ, Garrido C, Santos M, Schara U, Gangfuss A, Lokken N, Storgaard GH, Vissing J, Schoser B, Dekomien G, Udd B, Palmio J, D'Amico A, Politano L, Nigro V, Bruno C, Panicucci C, Sarkozy A, Abdel-Mannan O, Alonsolimenez A, Claeys KG, Gomez-Andres D, Munell F, Costa-Comellas L, Haberlova J, Rohlenova M, Elke DV, De Bleecker JL, Dominguez-Gonzalez C, Tasca G, Weiss C, Deconinck N, Fernandez-Torron R, de Munain AL, Camacho-Salas A, Melegh B, Hadzsiev K, Leonardis L, Koritnik B, Garibaldi M, De Leon-Hernandez JC, Malfatti E, Fraga-Bau A, Richard I, Illa I, Diaz-Manera J. **New genotype-phenotype correlations in a large European cohort of patients with sarcoglycanopathy.** *Brain.* 2020;143(9):2696-2708.

8/Angelini A, Gorey M-A, Dumont F, Mougenot N, Chatzifrangkeskou M, Muchir A, Li Z, Mericskay M, Decaux J-F. **Cardioprotective effects of α-cardiac actin on oxidative stress in a dilated cardiomyopathy mouse model.** *FASEB J.* 2020;34(2):2987-3005.

9/Annoussamy M, Seferian AM, Daron A, Péréon Y, Cances C, Vuillerot C, De Waele L, Laugel V, Schara U, Gidaro T, Lilien C, Hogrel J-Y, Carlier P, Fournier E, Lowes L, Gorni K, Ly-Le Moal M, Hellbach N, Seabrook T, Czech C, Hermosilla R, Servais L, NatHis-SMA study group. **Natural history of Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: 2-year NatHis-SMA study.** *Ann Clin Transl Neurol.* Published online December 24, 2020.

10/Anquetil C, Salem J-E, Lebrun-Vignes B, Touhami S, Desbois A-C, Maalouf G, Domont F, Allenbach Y, Cacoub P, Bodaghi B, Saadoun D. **Evolving spectrum of drug-induced uveitis at the era of immune checkpoint inhibitors results from the WHO's pharmacovigilance database.** *J Autoimmun.* 2020;111:102454.

11/Araujo ECA, Marty B, Carlier PG, Baudin P-Y, Reyngoudt H. **Multiexponential Analysis of the Water T2-Relaxation in the Skeletal Muscle Provides Distinct Markers of Disease Activity Between Inflammatory and Dystrophic Myopathies.** *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 2020;53(1):181-189.

12/Atalaia A, Thompson R, Corvo A, Carmody L, Piscia D, Matalonga L, Macaya A, Lochmuller A, Fontaine B, Zurek B, Hernandez-Ferrer C, Rheinard C, Gomez-Andres D, Desaphy J-F, Schon K, Lohmann K, Jennings MJ, Synofzik M, Riess O, Ben Yaou R, Evangelista T, Ratnaike T, Bros-Facer V, Gumus G, Horvath R, Chinnery P, Laurie S, Graessner H, Robinson P, Lochmuller H, Beltran S, Bonne G. **A guide to writing systematic reviews of rare disease treatments to generate FAIR-compliant datasets: building a Treatabolome.** *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2020;15(1).

13/Audic F, de la Banda MGG, Bernoux D, Ramirez-Garcia P, Durigneux J, Barnerias C, Isapof A, Cuisset J-M, Cances C, Richelme C, Vuillerot C, Laugel V, Ropars J, Altuzarra C, Espil-Taris C, Walther-Louvier U, Sabouraud P, Chouchane M, Vanhulle C, Trommsdorff V, Pervillé A, Testard H, Lagrue E, Sarret C, Avice A-L, Beze-Beyrie P, Pauly V, Quijano-Roy S, Chabrol B, Desguerre I. **Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: a French real-life observational study.** *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):148.

14/Aupy P, Zarrouki F, Sandro Q, Gastaldi C, Buclez P-O, Mamchaoui K, Garcia L, Vaillend C, Goyenvalle A. **Long-Term Efficacy of AAV9-U7snRNA-Mediated Exon 51 Skipping in mdx52 Mice.** *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020;17:1037-1047.

15/Avila-Smirnow D, Vargas Leal CP, Beytia Reyes M de LA, Cortes Zepeda R, Escobar RG, Kleinsteuber Saa K, Lagos Lucero M, Avaria Benapres M de LA, Padilla Perez O, Casar Leturia JC, Mellado Sagredo C, Sternberg D. **Non-dystrophic myotonia Chilean cohort with predominance of the SCN4A Gly1306Glu variant.** *Neuromuscular disorders : NMD.* 2020;30(7):554-561.

16/Ayrolles A, Ellul P, Renaldo F, Boespflug-Tanguy O, Delorme R, Drunat S, Elmaleh-Bergès M, Kwon T, Rozenberg F, Bondet V, Duffy D, Crow YJ, Melki I. **Catatonia in a patient with Aicardi-Goutières syndrome efficiently treated with immunoadsorption.** *Schizophr Res.* 2020;222:484-486.

17/Bachasson D, Ayaz AC, Mosso J, Canal A, Boisserie J-M, Araujo ECA, Benveniste O, Reyngoudt H, Marty B, Carlier PG, Hogrel J-Y. **Lean regional muscle volume estimates using explanatory bioelectrical models in healthy subjects and patients with muscle wasting.** *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* Published online December 29, 2020.

18/Balsiger F, Jungo A, Scheidegger O, Carlier PG, Reyes M, Marty B. **Spatially regularized parametric map reconstruction for fast magnetic resonance fingerprinting.** *Med Image Anal.* 2020;64:101741.

19/Banerji CRS, Cammish P, Evangelista T, Zammit PS, Straub V, Marini-Bettolo C. **Facioscapulohumeral muscular dystrophy 1 patients participating in the UK FSHD registry can be subdivided into 4 patterns of self-reported symptoms.** *Neuromuscul Disord.* 2020;30(4):315-328.

20/Barbeau S, Desprat R, Eymard B, Martinat C, Lemaitre J-M, Legay C. **Generation of a human induced pluripotent stem cell line (iPSC) from peripheral blood mononuclear cells of a patient with a myasthenic syndrome due to mutation in COLQ.** *Stem Cell Research.* 2020;49.

21/Barcia G, Khirani S, Amaddeo A, Assouline Z, Pennisi A, Boddaert N, Romero N, Desguerre I, Schiff M, Rotig A, Besmond C, Bonnefont J-P, Munnich A, Fauroux B. **Evidence of diaphragmatic dysfunction with severe alveolar hypoventilation syndrome in mitochondrial respiratory chain deficiency.** *Neuromuscular disorders : NMD.* 2020;30(7):593-598.

22/Barkats M. **SMA: from gene discovery to gene therapy.** *Medecine Sciences: M/S.* 2020;36(2):137-140.

23/Barp A, Laforet P, Bello L, Tasca G, Vissing J, Monforte M, Ricci E, Choumert A, Stojkovic T, Malfatti E, Pegoraro E, Semplicini C, Stramare R, Scheidegger O, Haberlova J, Straub V, Marini-Bettolo C, Løkken N, Diaz-Manera J, Urtizberea JA, Mercuri E, Kynčl M, Walter MC, Carlier RY. **European muscle MRI study in limb girdle muscular dystrophy type R1/2A (LGMDR1/LGMD2A).** *J Neurol.* 2020;267(1):45-56.

24/Barthelemy I, Calmels N, Weiss RB, Tiret L, Vulin A, Wein N, Peccate C, Drougard C, Beroud C, Deburgrave N, Thibaud J-L, Escriou C, Punzon I, Garcia L, Kaplan J-C, Flanigan KM, Leturcq F, Blot S. **X-linked muscular dystrophy in a Labrador Retriever strain: phenotypic and molecular characterisation.** *Skeletal Muscle.* 2020;10(1).

25/Barthélémy I, Thibaud J-L, de Fornel P, Cassano M, Punzón I, Mauduit D, Vilquin J-T, Devauchelle P, Sampaolesi M, Blot S. **In vivo stem cell tracking using scintigraphy in a canine model of DMD.** *Sci Rep.* 2020;10(1):10681.

26/Bauché S, Sureau A, Sternberg D, Rendu J, Buon C, Messéant J, Boëx M, Furling D, Fauré J, Latypova X, Gelot AB, Mayer M, Mary P, Whalen S, Fournier E, Cloix I, Remerand G, Laffargue F, Nougues M-C, Fontaine B, Eymard B, Isapof A, Strochlic L. **New recessive mutations in SYT2 causing severe presynaptic congenital myasthenic syndromes.** *Neurol Genet.* 2020;6(6):e534.

27/Benarroch L, Bonne G, Rivier F, Hamroun D. **The 2021 version of the gene table of neuromuscular disorders (nuclear genome).** *Neuromuscul Disord.* 2020;30(12):1008-1048.

28/Benveniste O, Allenbach Y, Granger B. **Response to: "On using machine learning algorithms to define clinically meaningful patient subgroups" by Pinal-Fernandez and Mammen.** *Ann Rheum Dis.* 2020;79(10):e130.

29/Bertin B, Veron P, Leborgne C, Deschamps J-Y, Moullec S, Fromes Y, Collaud F, Boutin S, Latournerie V, van Wittenberghe L, Delache B, Le Grand R, Dereuddre-Bosquet N, Benveniste O, Moullier P, Masurier C, Merten O, Mingozzi F. **Capsid-specific removal of circulating antibodies to adeno-associated virus vectors.** *Sci Rep.* 2020;10(1):864.

30/Bertrand AT, Brull A, Azibani F, Benarroch L, Chikhaoui K, Stewart CL, Medalia O, Ben Yaou R, Bonne G. **Lamin A/C Assembly Defects in LMNA-Congenital Muscular Dystrophy Is Responsible for the Increased Severity of the Disease Compared with Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy.** *Cells.* 2020;9(4).

31/Besse A, Astord S, Marais T, Roda M, Giroux B, Lejeune F-X, Relaix F, Smeriglio P, Barkats M, Biferi MG. **AAV9-Mediated Expression of SMN Restricted to Neurons Does Not Rescue the Spinal Muscular Atrophy Phenotype in Mice.** *Molecular Therapy.* 2020;28(8):1887-1901.

32/Biferi MG, Cohen-Tannoudji M, García-Silva A, Souto-Rodríguez O, Viéitez-González I, San-Millán-Tejado B, Fernández-Carrera A, Pérez-Márquez T, Teijeira-Bautista S, Barrera S, Domínguez V, Marais T, González-Fernández Á, Barkats M, Ortolano S. **Systemic Treatment of Fabry Disease Using a Novel AAV9 Vector Expressing α-Galactosidase A.** *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020;20:1-17.

33/Blanchet B, Jallouli M, Allard M, Ghillani-Dalbin P, Galicier L, Aumaître O, Chasset F, Le Guern V, Lioté F, Smail A, Limal N, Perard L, Desmurs-Clavel H, Le Thi Huong D, Asli B, Kahn J-E, Sailler L, Ackermann F, Papo T, Sacré K, Fain O, Stirnemann J, Cacoub P, Leroux G, Cohen-Bittan J, Sellam J, Mariette X, Goulvestre C, Hulot JS, Amoura Z, Vidal M, Piette J-C, PLUS Group, Jourde-Chiche N, Costedoat-Chalumeau N. **Hydroxychloroquine levels in patients with systemic lupus erythematosus: whole blood is preferable but serum levels also detect non-adherence.** *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):223.

34/Boncompagni S, Pozzer D, Viscomi C, Ferreiro A, Zito E. **Physical and Functional Cross Talk Between Endo-Sarcoplasmic Reticulum and Mitochondria in Skeletal Muscle.** *Antioxydants & Redox Signaling.* 2020;32(12):873-883.

35/Bonomo AC, Pinto-Mariz F, Riederer I, Benjamim CF, Butler-Browne G, Mouly V, Savino W. Crosstalk. **Between Innate and T Cell Adaptive Immunity With(in) the Muscle.** *Front Physiol.* 2020;11:573347.

36/Bonraisin L, Destremaut C, Lagrue E. **[Tracheotomy in children with neuromuscular diseases and regular schooling: are they compatible?].** *Med Sci (Paris).* 2020;36 Hors série n° 2:34-37.

37/Bordet C, Brice S, Maupain C, Gandjbakhch E, Isidor B, Palmyre A, Moerman A, Toutain A, Akloul L, Brehin A-C, Sawka C, Rooryck C, Schaefer E, Nguyen K, Deguine DD, Rouzier C, Billy G, Sene K, Denjoy I, Leheup B, Planes M, Mazzella J-M, Staraci S, Hebert M, Le Boette E, Michon C-C, Babonneau M-L, Curjol A, Bekhechi A, Mansouri R, Raji I, Pruny J-F, Fressart V, Ader F, Richard P, du Montcel ST, Gargiulo M, Charron P. **Psychosocial Impact of Predictive Genetic Testing in Hereditary Heart Diseases: The PREDICT Study.** *Journal of Clinical Medicine.* 2020;9(5).

38/Bottanelli F, Cadot B, Campelo F, Curran S, Davidson PM, Dey G, Raote I, Straube A, Swaffer MP. **Science during lockdown - from virtual seminars to sustainable online communities.** *J Cell Sci.* 2020;133(15).

39/Braz SO, Dinca DM, Gourdon G, Gomes-Pereira M. **Real Time Videomicroscopy and Semiautomated Analysis of Brain Cell Culture Models of Trinucleotide Repeat Expansion Diseases.** *Methods Mol Biol.* 2020;2056:217-240.

40/Brozkova DS, Stojkovic T, Haberlova J, Mazanec R, Windhager R, Rosenegger PF, Hacker S, Zuchner S, Kochanski A, Leonard-Louis S, Francou B, Latour P, Senderek J, Seeman P, Auer-Grumbach M. **Demyelinating Charcot-Marie-Tooth neuropathy associated withFBLN5mutations.** *European Journal of Neurology.* 2020;27(12):2568-2574.

41/Campana-Salort E, Bonne G, Allamand V, Andoni Urtizberea J. **[2020: A year in parentheses].** *Med Sci (Paris).* 2020;36 Hors série n° 2:5.

42/Camus SM, Camus MD, Figueras-Novoa C, Boncompain G, Sadacca LA, Esk C, Bigot A, Gould GW, Kioumourtzoglou D, Perez F, Bryant NJ, Mukherjee S, Brodsky FM. **CHC22 clathrin mediates traffic from early secretory compartments for human GLUT4 pathway biogenesis.** *J Cell Biol.* 2020;219(1).

43/Cardoso D, Muchir A. **Need for NAD+: Focus on Striated Muscle Laminopathies.** *Cells.* 2020;9(10).

44/Carlier PG, Reyngoudt H. **The expanding role of MRI in neuromuscular disorders.** *Nat Rev Neurol.* 2020;16(6):301-302.

45/Carotti M, Scano M, Fancello I, Richard I, Risato G, Bensalah M, Soardi M, Sandonà D. **Combined Use of CFTR Correctors in LGMD2D Myotubes Improves Sarcoglycan Complex Recovery.** *Int J Mol Sci.* 2020;21(5).

46/Cerino M, Campana-Salort E, Salvi A, Cintas P, Renard D, Morales RJ, Tard C, Leturcq F, Stojkovic T, Bonello-Palot N, Gorokhova S, Mortreux J, De Paula AM, Levy N, Pouget J, Cossee M, Bartoli M, Krahn M, Attarian S. **NovelCAPN3variant associated with an autosomal dominant calpainopathy.** *Neurophatology and Applied Neurobiology.* 2020;46(6):564-578.

47/Chatzifrangkeskou M, Kah D, Lange JR, Goldmann WH, Muchir A. **Mutated lamin A modulates stiffness in muscle cells.** *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;529(3):861-867.

48/Chong-Nguyen C, Stalens C, Goursot Y, Bougouin W, Stojkovic T, Behin A, Mochel F, Berber N, Eymard B, Duboc D, Laforet P, Wahbi K. **A high prevalence of arterial hypertension in patients with mitochondrial diseases.** *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2020;43(3):478-485

49/Cohen E, Nelson I, Gartioux C, Beuvin M, Mezdari Z, Roth F, Ben Yaou R, Quijano-Roy S, Stojkovic T, Carlier R, Bonne G, Allamand V. **Whole exome sequencing identifies compound heterozygous missense variants in the LOXL4 gene: a novel candidate cause of contractural myopathy.** ***Neuromuscular disorders : NMD.*** 2020;30(1):S47.

50/Comarmond C, Leclercq M, Leroux G, Marques C, Le Joncour A, Domont F, Hatte C, Toquet-Bouedec S, Guillaume-Jugnot P, Desbois A-C, Vautier M, Rigolet A, Allenbach Y, Benveniste O, Saadoun D, Cacoub P. **Correspondence on "Impact of COVID-19 pandemic on patients with large-vessels vasculitis in Italy: a monocentric survey."** ***Ann Rheum Dis.*** Published online November 12, 2020.

51/Cortese A, Tozza S, Yau WY, Rossi S, Beecroft SJ, Jaunmuktane Z, Dyer Z, Ravenscroft G, Lamont PJ, Mossman S, Chancellor A, Maisonobe T, Pereon Y, Cauquil C, Colnaghi S, Mallucci G, Curro R, Tomaselli PJ, Thomas-Black G, Sullivan R, Efthymiou S, Rossor AM, Laura M, Pipis M, Horga A, Polke J, Kaski D, Horvath R, Chinnery PF, Marques W, Tassorelli C, Devigili G, Leonardis L, Wood NW, Bronstein A, Giunti P, Zuchner S, Stojkovic T, Laing N, Roxburgh RH, Houlden H, Reilly MM. **Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to RFCI repeat expansion.** ***Brain.*** 2020;143(2):480-490.

52/Cortese A, Zhu Y, Rebelo AP, Negri S, Courel S, Abreu L, Bacon CJ, Bai Y, Bis-Brewer DM, Bugiardini E, Buglo E, Danzi MC, Feely SME, Athanasiou-Fragkouli A, Haridy NA, Isasi R, Khan A, Laura M, Magri S, Pipis M, Pisciotta C, Powell E, Rossor AM, Saveri P, Sowden JE, Tozza S, Vandrovcova J, Dallman J, Grignani E, Marchioni E, Scherer SS, Tang B, Lin Z, Al-Ajmi A, Schuele R, Synofzik M, Maisonobe T, Stojkovic T, Auer-Grumbach M, Abdelhamed MA, Hamed SA, Zhang R, Manganelli F, Santoro L, Taroni F, Pareyson D, Houlden H, Herrmann DN, Reilly MM, Shy ME, Zhai RG, Zuchner S, Consortium IN. **Biallelic mutations in SORD cause a common and potentially treatable hereditary neuropathy with implications for diabetes.** ***Nature Genetics.*** 2020;52(5):473+.

53/Cron MA, Guillochon É, Kusner L, Le Panse R. **Role of miRNAs in Normal and Myasthenia Gravis Thymus.** ***Front Immunol.*** 2020;11:1074.

54/Cron MA, Payet CA, Fayet O-M, Maillard S, Truffault F, Fadel E, Guihaire J, Berrih-Aknin S, Liston A, Le Panse R. **Decreased expression of miR-29 family associated with autoimmune myasthenia gravis.** ***Journan of Neuroinflammation.*** 2020;17(1).

55/Das M, Karnam A, Stephen-Victor E, Gilardin L, Bhatt B, Kumar Sharma V, Rambabu N, Patil V, Lecerf M, Käsermann F, Bruneval P, Narayanaswamy Balaji K, Benveniste O, Kaveri SV, Bayry J. **Intravenous immunoglobulin mediates anti-inflammatory effects in peripheral blood mononuclear cells by inducing autophagy.** ***Cell Death Dis.*** 2020;11(1):50.

56/de Borba FC, Querin G, França MC, Pradat P-F. **Cerebellar degeneration in adult spinal muscular atrophy patients.** ***J Neurol.*** 2020;267(9):2625-2631.

57/de Feraudy Y, Ben Yaou R, Wahbi K, Stalens C, Stantzou A, Laugel V, Desguerre I, FILNEMUS Network, Servais L, Leturcq F, Amthor H. **Very Low Residual Dystrophin Quantity Is Associated with Milder Dystrophinopathy.** ***Ann Neurol.*** 2020;89(2):280-292.

58/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, Küsters 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. **KBTBD13 is an actin-binding protein that modulates muscle kinetics.** ***J Clin Invest.*** 2020;130(2):754-767.

59/Desaphy J-F, Altamura C, Vicart S, Fontaine B. **Targeted Therapies for Skeletal Muscle Ion Channelopathies: Systematic Review and Steps Towards Precision Medicine.** ***J Neuromuscul Dis.*** Published online December 7, 2020.

60/Dezaire A, Marchand CH, Vallet M, Ferrand N, Chaouch S, Mouray E, Larsen AK, Sabbah M, Lemaire SD, Prado S, Escargueil AE. **Secondary Metabolites from the Culture of the Marine-derived Fungus Paradendryphiella salina PC 362H and Evaluation of the Anticancer Activity of Its Metabolite Hyalodendrin.** ***Mar Drugs.*** 2020;18(4).

61/Dieudonné Y, Allenbach Y, Benveniste O, Leonard-Louis S, Hervier B, Mariampillai K, Nespola B, Lannes B, Echaniz-Laguna A, Wendling D, Von Frenckell C, Poursac N, Mortier E, Lavigne C, Hinschberger O, Magnant J, Gottenberg J-E, Geny B, Sibilia J, Meyer A. **Granulomatosis-associated myositis: High prevalence of sporadic inclusion body myositis.** ***Neurology.*** 2020;94(9):e910-e920.

62/Donkervoort S, Kutzner CE, Hu Y, Lornage X, Rendu J, Stojkovic T, Baets J, Neuhaus SB, Tanboon J, Maroofian R, Bolduc V, Mroczek M, Conijn S, Kuntz NL, Töpf A, Monges S, Lubieniecki F, McCarty RM, Chao KR, Governali S, Böhm J, Boonyapisit K, Malfatti E, Sangruchi T, Horkayne-Szakaly I, Hedberg-Oldfors C, Efthymiou S, Noguchi S, Djeddi S, Iida A, di Rosa G, Fiorillo C, Salpietro V, Darin N, Fauré J, Houlden H, Oldfors A, Nishino I, de Ridder W, Straub V, Pokrzywa W, Laporte J, Foley AR, Romero NB, Ottenheijm C, Hoppe T, Bönnemann CG. **Pathogenic Variants in the Myosin Chaperone UNC-45B Cause Progressive Myopathy with Eccentric Cores.** ***Am J Hum Genet.*** 2020;107(6):1078-1095.

63/Donzuso G, Agosta F, Canu E, Stojkovic T, Basaia S, Stankovic I, Tomic A, Stefanova E, Markovic V, Kostic VS, Filippi M. **Longitudinal Clinical and Neuro-anatomical Changes of PD-MCI Reverters.** ***Neurology.*** 2020;94(15, S).

64/Duchesne M, Leonard-Louis S, Landon-Cardinal O, Anquetil C, Mariampillai K, Monzani Q, Benveniste O, Allenbach Y. **Edematous myositis: a clinical presentation first suggesting dermatomyositis diagnosis.** ***Brain Pathol.*** 2020;30(5):867-876.

65/Earle AJ, Kirby TJ, Fedorchak GR, Isermann P, Patel J, Iruvanti S, Moore SA, Bonne G, Wallrath LL, Lammerding J. **Mutant lamins cause nuclear envelope rupture and DNA damage in skeletal muscle cells.** ***Nat Mater.*** 2020;19(4):464-473.

66/Echaniz-Laguna A, Lornage X, Laforêt P, Orngreen MC, Edelweiss E, Brochier G, Bui MT, Silva-Rojas R, Birck C, Lannes B, Romero NB, Vissing J, Laporte J, Böhm J. **A New Glycogen Storage Disease Caused by a Dominant PYGM Mutation.** ***Ann Neurol.*** 2020;88(2):274-282.

67/Elhorany M, Talaat M, Masingue M, Daoudi A, Premat K, Lenck S, Samson Y, Sourour N-A, Clarencon F, Shotar E. **Roadmap-assisted V3 Vertebral Artery Interventional Approach to the Basilar Artery Case Report and Systematic Search of the Literature.** ***Clinical neuroradiology.*** 2020;30(4):869-873.

68/Elouej S, Harhouri K, Le Mao M, Baujat G, Nampoothiri S, Kayserili H, Menabawy NA, Selim L, Paneque AL, Kubisch C, Lessel D, Rubinsztajn R, Charar C, Bartoli C, Airault C, Deleuze J-F, Rötig A, Bauer P, Pereira C, Loh A, Escande-Beillard N, Muchir A, Martino L, Gruenbaum Y, Lee S-H, Manivet P, Lenaers G, Reversade B, Lévy N, De Sandre-Giovannoli A. **Loss of MTX2 causes mandibuloacral dysplasia and links mitochondrial dysfunction to altered nuclear morphology.** ***Nat Commun.*** 2020;11(1):4589.

69/Etienne J, Joanne P, Catelain C, Riveron S, Bayer AC, Lafable J, Punzon I, Blot S, Agbulut O, Vilquin J-T. **Aldehyde dehydrogenases contribute to skeletal muscle homeostasis in healthy, aging, and Duchenne muscular dystrophy patients.** ***J Cachexia Sarcopenia Muscle.*** 2020;11(4):1047-1069.

70/Etienne J, Joanne P, Catelain C, Riveron S, Bayer Wildberger A, Lafable J, Punzon I, Blot S, Agbulut O, Vilquin J-T. **The authors reply: Comment on: "Aldehyde dehydrogenases contribute to skeletal muscle homeostasis in healthy, aging, and Duchenne muscular dystrophy patients" by Etienne et al.** ***J Cachexia Sarcopenia Muscle.*** 2020;11(6):1860-1862.

71/Evangelista T, Lornage X, Carlier PG, Bassez G, Brochier G, Chanut A, Lacène E, Bui M-T, Metay C, Oppermann U, Böhm J, Laporte J, Romero NB. **A Heterozygous Mutation in the Filamin C Gene Causes an Unusual Nemaline Myopathy With Ring Fibers.** ***J Neuropathol Exp Neurol.*** 2020;79(8):908-914.

72/F Almeida C, Bitoun M, Vainzof M. **Satellite cells deficiency and defective regeneration in dynamin 2-related centronuclear myopathy.** ***FASEB J.*** 2021;35(4):e21346.

73/Fernandes SA, Almeida CF, Souza LS, Lazar M, Onofre-Oliveira P, Yamamoto GL, Nogueira L, Tasaki LY, Cardoso RR, Pavanello RCM, Silva HCA, Ferrari MFR, Bigot A, Mouly V, Vainzof M. **Altered in vitro muscle differentiation in X-linked myopathy with excessive autophagy.** ***Dis Model Mech.*** 2020;13(2).

74/Fernández-Eulate G, Fernández-Torrón R, Guisasola A, Gaspar MTI, Diaz-Manera J, Maneiro M, Zulaica M, Olasagasti V, Formica AF, Espinal JB, Ruiz M, Schlüter A, Pujol A, Poza JJ, López de Munain A. **Phenotypic correlations in a large single-center cohort of patients with BSCL2 nerve disorders: a clinical, neurophysiological and muscle magnetic resonance imaging study.** ***Eur J Neurol.*** 2020;27(8):1364-1373.

75/Fernandez-Eulate G, Querin G, Mariampillai K, Bassez G, Behin A, Leonard-Louis S, Masingue M, Merle P, Spinazzi M, Sole G, Kuntzer T, Pereon Y, Feasson L, Nadaj-Pakleza A, Bedat-Millet A-L, Salort-Campana E, Attarian S, Eymard B, Stojkovic T. **Clinical correlations and progression rate of patients with late-onset dysferlinopathy (>= 30 years): a French nationwide retrospective study.** ***European Journal of Neurology.*** 2020;27(1):7.

76/Fernández-Eulate G, Leturcq F, Laforêt P, Richard I, Stojkovic T. **[Sarcoglycanopathies: state of the art and therapeutic perspectives].** ***Med Sci (Paris).*** 2020;36 Hors série n° 2:22-27.

77/Ferry A, Messeant J, Parlakian A, Lemaitre M, Roy P, Delacroix C, Lilienbaum A, Hovhannisyan Y, Furling D, Klein A, Li Z, Agbulut O. **Desmin prevents muscle wasting, exaggerated weakness and fragility, and fatigue in dystrophic mdx mouse.** ***Journal of Physiology - London.*** 2020;598(17):3667-3689.

78/Filippone C, Legros V, Jeannin P, Choumet V, Butler-Browne G, Zoladek J, Mouly V, Gessain A, Ceccaldi P-E. **Arboviruses and Muscle Disorders: From Disease to Cell Biology.** ***Viruses.*** 2020;12(6).

79/Foley AR, Zou Y, Dunford JE, Rooney J, Chandra G, Xiong H, Straub V, Voit T, Romero N, Donkervoort S, Hu Y, Markello T, Horn A, Qebibo L, Dastgir J, Meilleur KG, Finkel RS, Fan Y, Mamchaoui K, Duguez S, Nelson I, Laporte J, Santi M, Malfatti E, Maisonobe T, Touraine P, Hirano M, Hughes I, Bushby K, Oppermann U, Böhm J, Jaiswal JK, Stojkovic T, Bönnemann CG. **GGPS1 Mutations Cause Muscular Dystrophy/Hearing Loss/Ovarian Insufficiency Syndrome.** ***Ann Neurol.*** 2020;88(2):332-347.

80/Forand A, Muchir A, Mougenot N, Sevoz-Couche C, Peccate C, Lemaitre M, Izabelle C, Wood M, Lorain S, Piétri-Rouxel F. **Combined Treatment with Peptide-Conjugated Phosphorodiamidate Morpholino Oligomer-PPMO and AAV-U7 Rescues the Severe DMD Phenotype in Mice.** ***Mol Ther Methods Clin Dev.*** 2020;17:695-708.

81/Fossé Q, Poulard T, Niérat M-C, Virolle S, Morawiec E, Hogrel J-Y, Similowski T, Demoule A, Gennisson J-L, Bachasson D, Dres M. **Ultrasound shear wave elastography for assessing diaphragm function in mechanically ventilated patients: a breath-by-breath analysis.** ***Crit Care.*** 2020;24(1):669.

82/Gargaun E, Bassez G, Wahbi K, Ben Yaou R, Guibaud M, Sole G, Tiffreau V, Laforet P, Parent M, Husson M, Urtizberea A, Eymard B, Boland A, Deleuze J, Salgado D, Khran M, Levy N, Blesius A, Leturcq F, Pietri-Rouxel F. **Phenotype and genotype characterization as predictors of DMD 45 to 55 multi-exon skipping therapy.** ***Neuromuscular disorders : NMD.*** 2020;30(1):S81.

83/Géraud J, Dieterich K, Rendu J, Uro Coste E, Dobrzynski M, Marcorelle P, Ioos C, Romero NB, Baudou E, Brocard J, Coville A-C, Fauré J, Koenig M, Juntas Morales R, Lacène E, Madelaine A, Marty I, Pegeot H, Theze C, Siegfried A, Cossee M, Cances C. **Clinical phenotype and loss of the slow skeletal muscle troponin T in three new patients with recessive TNNT1 nemaline myopathy.** ***J Med Genet.*** Published online September 29, 2020.

84/Gerhalter T, Gast LV, Marty B, Uder M, Carlier PG, Nagel AM. **Assessing the variability of 23 Na MRI in skeletal muscle tissue: Reproducibility and repeatability of tissue sodium concentration measurements in the lower leg at 3 T.** ***NMR Biomed.*** 2020;33(5):e4279.

85/Gerhalter T, Marty B, Gast LV, Porzelt K, Heiss R, Uder M, Schwab S, Carlier PG, Nagel AM, Türk M. **Quantitative 1H and 23Na muscle MRI in Facioscapulohumeral muscular dystrophy patients.** ***J Neurol.*** Published online October 12, 2020.

86/Gidaro T, Reyngoudt H, Le Louër J, Behin A, Toumi F, Villeret M, Araujo ECA, Baudin P-Y, Marty B, Annoussamy M, Hogrel J-Y, Carlier PG, Servais L. **Quantitative nuclear magnetic resonance imaging detects subclinical changes over 1 year in skeletal muscle of GNE myopathy.** ***J Neurol.*** 2020;267(1):228-238.

87/Gómez-Domínguez D, Epifano C, Miguel F de, Castaño AG, Vilaplana-Martí B, Martín A, Amarilla-Quintana S, Bertrand AT, Bonne G, Ramón-Azcón J, Rodríguez-Milla MA, Pérez de Castro I. **Consequences of Lmna Exon 4 Mutations in Myoblast Function.** ***Cells.*** 2020;9(5).

88/Gómez-Fernández P, Lopez de Lapuente Portilla A, Astobiza I, Mena J, Urtasun A, Altmann V, Matesanz F, Otaegui D, Urcelay E, Antigüedad A, Malhotra S, Montalban X, Castillo-Triviño T, Espino-Paisán L, Aktas O, Buttmann M, Chan A, Fontaine B, Gourraud P-A, Hecker M, Hoffjan S, Kubisch C, Kümpfel T, Luessi F, Zettl UK, Zipp F, Alloza I, Comabella M, Lill CM, Vandenbroeck K. **The Rare IL22RA2 Signal Peptide Coding Variant rs28385692 Decreases Secretion of IL-22BP Isoform-1, -2 and -3 and Is Associated with Risk for Multiple Sclerosis.** ***Cells.*** 2020;9(1).

89/Guilbert SM, Cardoso D, Lévy N, Muchir A, Nissan X. **Hutchinson-Gilford progeria syndrome: Rejuvenating old drugs to fight accelerated ageing.** ***Methods.*** Published online April 9, 2020.

90/Guimarães-Costa R, Fernández-Eulate G, Wahbi K, Leturcq F, Malfatti E, Behin A, Leonard-Louis S, Desguerre I, Barnerias C, Nougues MC, Isapof A, Estournet-Mathiaud B, Quijano-Roy S, Fayssoil A, Orlikowski D, Fauroux B, Richard I, Semplicini C, Romero NB, Querin G, Eymard B, Laforêt P, Stojkovic T. **Clinical correlations and long-term follow-up in 100 patients with sarcoglycanopathies.** ***Eur J Neurol.*** 2020;28(2):660-669.

91/Guimaraes-Costa R, Villar-Quiles R-N, Latour P, Sole G, Husson I, Lacour A, Leonard-Louis S, Stojkovic T. **Confounding clinical presentation and different disease progression in CMT4B1.** ***Neuromuscular disorders : NMD.*** 2020;30(7):576-582.

92/Gutiérrez Cortés N, Pertuiset C, Dumon E, Börlin M, Da Costa B, Le Guédard M, Stojkovic T, Loundon N, Rouillon I, Nadjar Y, Letellier T, Jonard L, Marlin S, Rocher C. **Mutation m.3395A>G in MT-ND1 leads to variable pathologic manifestations.** ***JHum Mol Genet.*** 2020;29(6):980-989.

93/Hanachi M, Pleple A, Barry C, Dicembre M, Latour E, Duquesnoy M, Melchior J-C, Fayssoil A. **Echocardiographic abnormalities in 124 severely malnourished adult anorexia nervosa patients: frequency and relationship with body composition and biological features.** ***J Eat Disord.*** 2020;8(1):66.

94/Harandi VM, Oliveira BMS, Allamand V, Friberg A, Fontes-Oliveira CC, Durbeej M. **Antioxidants Reduce Muscular Dystrophy in the dy(2J)/dy(2J) Mouse Model of Laminin alpha 2 Chain-Deficient Muscular Dystrophy.** *Antioxydants.* 2020;9(3).

95/Herrmann H, Cabet E, Chevalier NR, Moosmann J, Schultheis D, Haas J, Schowalter M, Berwanger C, Weyerer V, Agaimy A, Meder B, Müller OJ, Katus HA, Schlötzer-Schrehardt U, Vicart P, Ferreiro A, Dittrich S, Clemen CS, Lilienbaum A, Schröder R. **Dual Functional States of R406W-Desmin Assembly Complexes Cause Cardiomyopathy With Severe Intercalated Disc Derangement in Humans and in Knock-In Mice.** *Circulation.* 2020;142(22):2155-2171.

96/Heskamp L, Okkersen K, van Nimwegen M, Ploegmakers MJ, Bassez G, Deux J-F, van Engelen BG, Heerschap A, Consortium O. **Quantitative Muscle MRI Depicts Increased Muscle Mass after a Behavioral Change in Myotonic Dystrophy Type 1.** *Radiology.* 2020;297(1):132-142.

97/Hesters A, Amador MDM, Debs R, Le Forestier N, Lenglet T, Pradat P-F, Salachas F, Faure M, Jimenez M-AG, Gonzalez-Bermejo J, Morelot C, Bruneteau G. **Predictive factors for prognosis after gastrostomy placement in routine non-invasive ventilation users ALS patients.** *Sci Rep.* 2020;10(1):15117.

98/Hogrel J-Y, Benveniste O, Bachasson D. **Routine monitoring of isometric knee extension strength in patients with muscle impairments using a new portable device: cross-validation against a standard isokinetic dynamometer.** *Physiol Meas.* 2020;41(1):015003.

99/Hogrel J-Y, Decostre V, Ledoux I, de Antonio M, Niks EH, de Groot I, Straub V, Muntoni F, Ricotti V, Voit T, Seferian A, Gidaro T, Servais L. **Normalized grip strength is a sensitive outcome measure through all stages of Duchenne muscular dystrophy.** *J Neurol.* 2020;267(7):2022-2028.

100/Kammoun M, Piquereau J, Nadal-Desbarats L, Même S, Beuvin M, Bonne G, Veksler V, Le Fur Y, Pouletaut P, Même W, Szeremeta F, Constans J-M, Bruinsma ES, Nelson Holte MH, Najafova Z, Johnsen SA, Subramaniam M, Hawse JR, Bensamoun SF. **Novel role of Tieg1 in muscle metabolism and mitochondrial oxidative capacities.** *Acta Physiol (Oxf).* 2020;228(3):e13394.

101/Kawazoe T, Uruha A, Mori-Yoshimura M, Saito Y, Ikeda S-I, Saji M, Tanimura A, Amano T, Okamoto T, Oya Y, Murata M, Nishino I, Takahashi Y. **A 67-Year-Old Man with Leg Weakness and Hypertrophic Cardiomyopathy.** *Brain Pathol.* 2020;30(2):427-428.

102/Klein AF, Arandel L, Marie J, Furling D. **FISH Protocol for Myotonic Dystrophy Type 1 Cells.** *Methods Mol Biol.* 2020;2056:203-215.

103/Kölbel H, Roos A, van der Ven PFM, Evangelista T, Nolte K, Johnson K, Töpf A, Wilson M, Kress W, Sickmann A, Straub V, Kollipara L, Weis J, Fürst DO, Schara U. **First clinical and myopathological description of a myofibrillar myopathy with congenital onset and homozygous mutation in FLNC.** *Hum Mutat.* 2020;41(9):1600-1614.

104/Kracht J, Ogna A, Fayssoil A. **Dissociation between reduced diaphragm inspiratory motion and normal diaphragm thickening in acute chronic pulmonary obstructive disease exacerbation: a case report.** *Medicine (Baltimore).* 2020;99(10):e19390.

105/Kubota T, Wu F, Vicart S, Nakaza M, Sternberg D, Watanabe D, Furuta M, Kokunai Y, Abe T, Kokubun N, Fontaine B, Cannon SC, Takahashi MP. **Hypokalaemic periodic paralysis with a charge-retaining substitution in the voltage sensor.** *Brain Commun.* 2020;2(2):fcaa103.

106/Lagrue E, Bassez G. **Author response: A large multicenter study of pediatric myotonic dystrophy type 1 for evidence-based management.** *Neurology.* 2020;94(3):146.

107/Landon-Cardinal O, Bachasson D, Guillaume-Jugnot P, Vautier M, Champtiaux N, Hervier B, Rigolet A, Aggarwal R, Benveniste O, Hogrel J-Y, Allenbach Y. **Relationship between change in physical activity and in clinical status in patients with idiopathic inflammatory myopathy: A prospective cohort study.** *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(5):1140-1149.

108/Landon-Cardinal O, Koumako C, Hardouin G, Granger B, Reyngoudt H, Boisserie J-M, Rigolet A, Hervier B, Champtiaux N, Guillaume-Jugnot P, Vautier M, Benveniste O, Carlier PG, Allenbach Y. **Severe axial and pelvifemoral muscle damage in immune-mediated necrotizing myopathy evaluated by whole-body MRI.** *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(6):1437-1440.

109/Langlois V, Gillibert A, Uzunhan Y, Chabi M-L, Hachulla E, Landon-Cardinal O, Mariampillai K, Champtiaux N, Nunes H, Benveniste O, Hervier B. **Rituximab and Cyclophosphamide in Antisynthetase Syndrome-related Interstitial Lung Disease: An Observational Retrospective Study.** *J Rheumatol.* 2020;47(11):1678-1686.

110/Le Joncour A, Frere C, Martin-Toutain I, Gougis P, Ghillani-Dalbin P, Maalouf G, Vieira M, Marcelin A-G, Salem J-E, Allenbach Y, Saadoun D, Benveniste O, Cacoub P. **Antiphospholipid antibodies and thrombotic events in COVID-19 patients hospitalized in medicine ward.** *Autoimmun Rev.* 2020;20(2):102729.

111/Lefeuvre CM, Payet CA, Fayet O-M, Maillard S, Truffault F, Bondet V, Duffy D, de Montpreville V, Ghigna M-R, Fadel E, Mansuet-Lupo A, Alifano M, Validire P, Gossot D, Behin A, Eymard B, Berrih-Aknin S, Le Panse R. **Risk factors associated with myasthenia gravis in thymoma patients: The potential role of thymic germinal centers.** *J Autoimmun.* 2020;106:102337.

112/Legros V, Jeannin P, Burlaud-Gaillard J, Chaze T, Gianetto QG, Butler-Browne G, Mouly V, Zoladek J, Afonso PV, Gonzàlez M-N, Matondo M, Riederer I, Roingeard P, Gessain A, Choumet V, Ceccaldi P-E. **Differentiation-dependent susceptibility of human muscle cells to Zika virus infection.** *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(8):e0008282.

113/Lornage X, Quijano-Roy S, Amthor H, Carlier R-Y, Monnier N, Deleuze J-F, Romero NB, Laporte J, Böhm J. **Asymmetric muscle weakness due to ACTA1 mosaic mutations.** *Neurology.* 2020;95(24):e3406-e3411.

114/Malatras A, Michalopoulos I, Duguez S, Butler-Browne G, Spuler S, Duddy WJ. **MyoMiner: explore gene co-expression in normal and pathological muscle.** *BMC Med Genomics.* 2020;13(1):67.

115/Mariampillai K, Pastissier A, Stojkovic T, Eymard B, Bassez G, Allenbach Y, Benveniste O. **Evaluation of ACR/EULAR criteria for myositis diagnosis and classification in care pathways of a French neuromuscular reference centre.** *Neuromuscular disorders : NMD.* 2020;30(1):S136.

116/Marty B, Le Louer J, Canal A, Hogrel JY, Gyenge M, Jebrouni N, Reyngoudt H, Bassez G. **Quantitative muscle magnetic resonance imaging in patients with myotonic dystrophy type 1.** *Neuromuscular disorders : NMD.* 2020;30(1):S115-S116.

117/Marty B, Reyngoudt H, Araujo E, Boisserie J, Fromes Y, Carlier P. **Water T1 by Magnetic Resonance Fingerprinting for quantitative assessment of disease activity in neuromuscular disorders.** *Neuromuscular disorders : NMD.* 2020;30(1):S94.

118/Marty B, Carlier PG. **MR fingerprinting for water T1 and fat fraction quantification in fat infiltrated skeletal muscles.** *Magn Reson Med.* 2020;83(2):621-634.

119/Marty B, Lopez Kolkovsky AL, Araujo ECA, Reyngoudt H. **Quantitative Skeletal Muscle Imaging Using3D MRFingerprinting With Water and Fat Separation.** *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* Published online September 30, 2020.

120/Masingue M, Bisciglia M, Chanut A, Labasse C, Metay C, Evangelista T. **Specific biopsy findings: a key factor in the diagnosis of OPMD presenting with isolated dropping head syndrome.** *Neuromuscular disorders : NMD.* 2020;30(1):S111.

121/Masingue M, Eymard B, Leturcq F. **POMT2 homozygous mutation presenting as intellectual deficiency and isolated elevated CK in siblings.** *Neuromuscular disorders : NMD.* 2020;30(1):S86.

122/Masingue M, Arzel M, Sternberg D, Stojkovic T, Behin A, Bassez G, Vicart S, Pereon Y, Magot A, Kuntzer T, Eymard B, Fournier E. **Brody myopathy demonstrates a pseudo-increment on repetitive nerve stimulation.** *Muscle & Nerve.* 2020;61(4):491-495.

123/Masingue M, Dufour L, Lenglet T, Saleille L, Goizet C, Ayrignac X, Ory-Magne F, Barth M, Lamari F, Mandia D, Caillaud C, Nadjar Y. **Natural History of Adult Patients with GM2 Gangliosidosis.** *Annals of Neurology.* 2020;87(4):609-617.

124/Masingue M, Leonard-Louis S, Lia A-S, Bonello-Palot N, Latour P, Stojkovic T. **Overview of a French cohort with hereditary motor neuropathies: From distal to proximal forms.** *Journal of the Peripheral Nervous System.* 2020;25(4):457.

125/Massana Muñoz X, Kretz C, Silva-Rojas R, Ochala J, Menuet A, Romero NB, Cowling BS, Laporte J. **Physiological impact and disease reversion for the severe form of centronuclear myopathy linked to dynamin.** *JCI Insight.* 2020;5(18).

126/Mauhin W, Benveniste O, Amelin D, Montagner C, Lamari F, Caillaud C, Douillard C, Dussol B, Leguy-Seguin V, D'Halluin P, Noel E, Zenone T, Matignon M, Maillot F, Ly K-H, Besson G, Willems M, Labombarda F, Masseau A, Lavigne C, Lacombe D, Maillard H, Lidove O. **Cornea verticillata and acroparesthesia efficiently discriminate clusters of severity in Fabry disease.** *PLoS One.* 2020;15(5):e0233460.

127/Melki I, Devilliers H, Gitiaux C, Bondet V, Duffy D, Charuel J-L, Miyara M, Bokov P, Kheniche A, Kwon T, Authier FJ, Allenbach Y, Belot A, Bodemer C, Bourrat E, Dumaine C, Fabien N, Faye A, Frémond M-L, Hadchouel A, Kitabayashi N, Lepelley A, Martin-Niclos MJ, Mudumba S, Musset L, Quartier P, Rice GI, Seabra L, Uettwiller F, Uggenti C, Viel S, Rodero MP, Crow YJ, Bader-Meunier B. **Anti-MDA5 juvenile idiopathic inflammatory myopathy: a specific subgroup defined by differentially enhanced interferon-α signalling.** *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(8):1927-1937.

128/Mennetrey C, Jambaque I, Desguerre I, Angeard N. **Cognitive phenotypes in Duchenne muscular dystrophy: literature review and (neuro) developmental perspectives.** *Canadian Psychology.* 2020;61(3):215-233.

129/Mercuri E, Muntoni F, Osorio AN, Tulinius M, Buccella F, Morgenroth LP, Gordish-Dressman H, Jiang J, Trifillis P, Zhu L, Kristensen A, Santos CL, Henricson EK, McDonald CM, Desguerre I, Bernert G, Gosk-Tomek M, Ille A, Kellersmann A, Weiss S, Pilshofer V, Balintova Z, Danhofer P, Fabulova P, Jurikova L, Fuchsova P, Haberlova J, Laffargue F, Sarret C, Pontier B, Bellance R, Sarrazin E, Sabouraud P, Magot A, Mercier S, Pereon Y, Cuisset JM, Coopman-Degryse S, Enaud E, Jacquemont ML, Perville A, Renouil M, Trommsdorff V, Verheulpen D, Fontaine-Carbonnel S, Vuillerot C, Peudenier S, Ropars J, Audic F, Chabrol B, Chabrier S, Gousse G, Lagrue E, Aragon K, Barnerias C, Brande L V, De Lucia S, Desguerre I, Gidaro T, Seferian A, Servais L, Laugel V, Espil-Taris C, Mecili H, Raffo E, Ragot-Mandry S, Borrell S, Kirschner J, Gangfuss A, Henrich M, Koelbel H, Schara U, Spoenemann N, Temme E, Seeger J, Hirsch A, Denecke J, Johannsen J, Neu A, Osinski D, Ruegner S, Schuessler S, Trollmann R, Kaindl A, Schneider JB, Stoltenburg C, Weiss C, Schreiber G, Hahn A, Grzybowski (Giessen) M, Pavlidou E, Pavlou E, Dobner S, Liptai Z, Dor T, Brogna C, Catteruccia M, D'Amico A, et al. **Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study.** *Journal of Comparative Effectiveness Research.* 2020;9(5):341-360.

130/Merrheim J, Villegas J, Van Wassenhove J, Khansa R, Berrih-Aknin S, le Panse R, Dragin N. **Estrogen, estrogen-like molecules and autoimmune diseases.** *Autoimmun Rev.* 2020;19(3):102468.

131/Meyerspeer M, Boesch C, Cameron D, Dezortová M, Forbes SC, Heerschap A, Jeneson JAL, Kan HE, Kent J, Layec G, Prompers JJ, Reyngoudt H, Sleigh A, Valkovič L, Kemp GJ, Experts' Working Group on 31P MR Spectroscopy of Skeletal Muscle. **31 P magnetic resonance spectroscopy in skeletal muscle: Experts' consensus recommendations.** *NMR Biomed.* Published online February 10, 2020:e4246.

132/Michaud M, Stojkovic T, Maisonobe T, Behin A, Rucheton B, Léonard-Louis S, Eymard B, Laforêt P. **Ganglionopathies Associated with MERRF Syndrome: An Original Report.** *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(4):419-423.

133/Molenaar JP, Verhoeven JI, Rodenburg RJ, Kamsteeg EJ, Erasmus CE, Vicart S, Behin A, Bassez G, Magot A, Péréon Y, Brandom BW, Guglielmi V, Vattemi G, Chevessier F, Mathieu J, Frangues J, Suetterlin K, Hanna MG, Guyant-Marechal L, Snoeck MM, Roberts ME, Kuntzer T, Fernandez-Torron R, Martínez-Arroyo A, Seeger J, Kusters B, Treves S, van Engelen BG, Eymard B, Voermans NC, Sternberg D. **Clinical, morphological and genetic characterization of Brody disease: an international study of 40 patients.** *Brain.* 2020;143(2):452-466.

134/Monseau G, Landon-Cardinal O, Bouvier A-M, Jooste V, Aouba A, Bienvenu B, Benveniste O, Allenbach Y, French Myositis Network. **Response to: Comment on "Systematic retrospective study on 64 patients anti-Mi2 dermatomyositis: A classic skin rash with a necrotizing myositis and high risk of malignancy."** *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6):e461-e462.

135/Monseau G, Landon-Cardinal O, Stenzel W, Schoindre Y, Mariampillai K, Barete S, Martel C, Masseau A, Meyer A, Terrier B, Guegan S, Verneuil L, Audia S, Livideanu CB, Hachulla E, Kahn J-E, Kahn J-E, Lefevre G, Maurier F, Moulis G, Papo T, Dossier A, Descamps V, Salort-Campana E, Richard M-A, Bergot E, Mortier L, Costedoat-Chalumeau N, Genot S, Perez F, Piette A-M, Samson M, Schleinitz N, Zenone T, Lacoste M, de Boysson H, Madaule S, Rigolet A, Champtiaux N, Hervier B, Bouvier A-M, Jooste V, Leonard-Louis S, Maisonobe T, Aouba A, Benveniste O, Bienvenu B, Allenbach Y, Network FM. **Systematic retrospective study of 64 patients with anti-Mi2 dermatomyositis: A classic skin rash with a necrotizing myositis and high risk of malignancy.** *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2020;83(6):1759-1763.

136/Montgomery G, McPhee J, Pääsuke M, Sipilä S, Maier AB, Hogrel J-Y, Degens H. **Determinants of Performance in the Timed Up-and-Go and Six-Minute Walk Tests in Young and Old Healthy Adults.** *J Clin Med.* 2020;9(5).

137/Moore U, Jacobs M, Fernandez-Torron R, LLauger Rossello J, Smith FE, James M, Mayhew A, Rufibach L, Carlier PG, Blamire AM, Day JW, Jones KJ, Bharucha-Goebel DX, Salort-Campana E, Pestronk A, Walter MC, Paradas C, Stojkovic T, Mori-Yoshimura M, Bravver E, Pegoraro E, Mendell JR, Bushby K, Straub V, Diaz-Manera J, Consortium JC. **Intensive Teenage Activity Is Associated With Greater Muscle Hyperintensity on T1W Magnetic Resonance Imaging in Adults With Dysferlinopathy.** *Frontiers in Immunology.* 2020;11.

138/Morales Rodriguez B, Domínguez-Rodríguez A, Benitah J-P, Lefebvre F, Marais T, Mougenot N, Beauverger P, Bonne G, Briand V, Gómez A-M, Muchir A. **Activation of sarcolipin expression and altered calcium cycling in LMNA cardiomyopathy.** *Biochem Biophys Rep.* 2020;22:100767.

139/Moulay G, Lainé J, Lemaître M, Nakamori M, Nishino I, Caillol G, Mamchaoui K, Julien L, Dingli F, Loew D, Bitoun M, Leterrier C, Furling D, Vassilopoulos S. **Alternative splicing of clathrin heavy chain contributes to the switch from coated pits to plaques.** *J Cell Biol.* 2020;219(9).

140/Muraine L, Bensalah M, Dhiab J, Cordova G, Arandel L, Marhic A, Chapart M, Vasseur S, Benkhelifa-Ziyyat S, Bigot A, Butler-Browne G, Mouly V, Negroni E, Trollet C. **Transduction Efficiency of Adeno-Associated Virus Serotypes After Local Injection in Mouse and Human Skeletal Muscle.** *Hum Gene Ther.* 2020;31(3-4):233-240.

141/Naarding KJ, Reyngoudt H, van Zwet EW, Hooijmans MT, Tian C, Rybalsky I, Shellenbarger KC, Le Louër J, Wong BL, Carlier PG, Kan HE, Niks EH. **MRI vastus lateralis fat fraction predicts loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy.** ***Neurology.*** 2020;94(13):e1386-e1394.

142/Nicolas HA, Bertrand AT, Labib S, Mohamed-Uvaize M, Bolongo PM, Wu WY, Bilińska ZT, Bonne G, Akimenko M-A, Tesson F. **Protein Kinase C Alpha Cellular Distribution, Activity, and Proximity with Lamin A/C in Striated Muscle Laminopathies.** ***Cells.*** 2020;9(11).

143/Niess F, Schmid AI, Bogner W, Wolzt M, Carlier P, Trattnig S, Moser E, Meyerspeer M. **Interleaved 31 P MRS/1 H ASL for analysis of metabolic and functional heterogeneity along human lower leg muscles at 7T.** ***Magn Reson Med.*** 2020;83(6):1909-1919.

144/Owens DJ, Messéant J, Moog S, Viggars M, Ferry A, Mamchaoui K, Lacène E, Roméro N, Brull A, Bonne G, Butler-Browne G, Coirault C. **Lamin-Related Congenital Muscular Dystrophy Alters Mechanical Signaling and Skeletal Muscle Growth.** ***Int J Mol Sci.*** 2020;22(1).

145/Palmio J, Jonson PH, Inoue M, Sarparanta J, Bengoechea R, Savarese M, Vihola A, Jokela M, Nakagawa M, Noguchi S, Olivé M, Masingue M, Kerty E, Hackman P, Weihl CC, Nishino I, Udd B. **Mutations in the J domain of DNAJB6 cause dominant distal myopathy.** ***Neuromuscul Disord.*** 2020;30(1):38-46.

146/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. **Incidence and predictors of total mortality in 267 adults presenting with mitochondrial diseases.** ***J Inherit Metab Dis.*** 2020;43(3):459-466.

147/Parton RG, Del Pozo MA, Vassilopoulos S, Nabi IR, Le Lay S, Lundmark R, Kenworthy AK, Camus A, Blouin CM, Sessa WC, Lamaze C. **Caveolae: The FAQs.** ***Traffic.*** 2020;21(1):181-185.

148/Patout M, Lhuillier E, Kaltsakas G, Benattia A, Dupuis J, Arbane G, Declercq P-L, Ramsay M, Marino P, Molano L-C, Artaud-Macari E, Viacroze C, Steier J, Douiri A, Muir J-F, Cuvelier A, Murphy PB, Hart N. **Long-term survival following initiation of home non-invasive ventilation: a European study.** ***Thorax.*** 2020;75(11):965-973.

149/Pelletier L, Petiot A, Brocard J, Giannesini B, Giovannini D, Sanchez C, Travard L, Chivet M, Beaufils M, Kutchukian C, Bendahan D, Metzger D, Franzini Armstrong C, Romero NB, Rendu J, Jacquemond V, Fauré J, Marty I. **In vivo RyR1 reduction in muscle triggers a core-like myopathy.** ***Acta Neuropathol Commun.*** 2020;8(1):192.

150/Perrin A, Metay C, Villanova M, Carlier R-Y, Pegoraro E, Juntas Morales R, Stojkovic T, Richard I, Richard P, Romero NB, Granzier H, Koenig M, Malfatti E, Cossée M. **A new congenital multicore titinopathy associated with fast myosin heavy chain deficiency.** ***Ann Clin Transl Neurol.*** 2020;7(5):846-854.

151/Peterlin B, Gualandi F, Maver A, Servidei S, van der Maarel SM, Lamy F, Mejat A, Evangelista T, Ferlini A. **Genetic testing offer for inherited neuromuscular diseases within the EURO-NMD reference network: A European survey study.** ***PLoS One.*** 2020;15(9):e0239329.

152/Pierron L, Hennessy J, Tezenas du Montcel S, Coarelli G, Heinzmann A, Schaerer E, Herson A, Petit E, Gargiulo M, Durr A. **Informing about genetic risk in families with Huntington disease: comparison of attitudes across two decades.** ***European Journal of Human Genetics.*** Published online December 2020.

153/Poulard T, Dres M, Niérat M-C, Rivals I, Hogrel J-Y, Similowski T, Gennisson J-L, Bachasson D. **Ultrafast ultrasound coupled with cervical magnetic stimulation for non-invasive and non-volitional assessment of diaphragm contractility.** ***J Physiol.*** 2020;598(24):5627-5638.

154/Poynard T, Deckmyn O, Rudler M, Peta V, Ngo Y, Vautier M, Akhavan S, Calvez V, Franc C, Castille JM, Drane F, Sakka M, Bonnefont-Rousselot D, Lacorte JM, Saadoun D, Allenbach Y, Benveniste O, Gandjbakhch F, Mayaux J, Lucidarme O, Fautrel B, Ratziu V, Housset C, Thabut D, Cacoub P. **Performance of serum apolipoprotein-A1 as a sentinel of Covid-19.** ***PLoS One.*** 2020;15(11):e0242306.

155/Pradat P-F, Bernard E, Corcia P, Couratier P, Jublanc C, Querin G, Panzini CM, Salachas F, Vial C, Wahbi K, Bede P, Desnuelle C, Grp FKDW. **The French national protocol for Kennedy's disease (SBMA): consensus diagnostic and management recommendations.** ***Orphanet Journal of Rare Diseases.*** 2020;15(1).

156/Previtali SC, Gidaro T, Díaz-Manera J, Zambon A, Carnesecchi S, Roux-Lombard P, Spitali P, Signorelli M, Szigyarto CA-K, Johansson C, Gray J, Labolle D, Porte Thomé F, Pitchforth J, Domingos J, Muntoni F. **Rimeporide as a first- in-class NHE-1 inhibitor: Results of a phase Ib trial in young patients with Duchenne Muscular Dystrophy.** ***Pharmacol Res.*** 2020;159:104999.

157/Prokic I, Cowling BS, Kutchukian C, Kretz C, Tasfaout H, Gache V, Hergueux J, Wendling O, Ferry A, Toussaint A, Gavriilidis C, Nattarayan V, Koch C, Lainé J, Combe R, Tiret L, Jacquemond V, Pilot-Storck F, Laporte J. **Differential physiological roles for BIN1 isoforms in skeletal muscle development, function and regeneration.** ***Dis Model Mech.*** 2020;13(11).

158/Punga AR, Kusner L, Berrih-Aknin S, Le Panse R. **Editorial: Advances in Autoimmune Myasthenia Gravis.** ***Front Immunol.*** 2020;11:1688.

159/Punzón I, Mauduit D, Holvoet B, Thibaud J-L, de Fornel P, Deroose CM, Blanchard-Gutton N, Vilquin J-T, Sampaolesi M, Barthélémy I, Blot S. **In Vivo Myoblasts Tracking Using the Sodium Iodide Symporter Gene Expression in Dogs.** ***Mol Ther Methods Clin Dev.*** 2020;17:317-327.

160/Puri C, Manni MM, Vicinanza M, Hilcenko C, Zhu Y, Runwal G, Stamatakou E, Menzies FM, Mamchaoui K, Bitoun M, Rubinsztein DC. **A DNM2 Centronuclear Myopathy Mutation Reveals a Link between Recycling Endosome Scission and Autophagy.** ***Dev Cell.*** 2020;53(2):154-168.e6.

161/Querin G, Lenglet T, Debs R, Marchand-Pauvert V, Stojkovic T, Behin A, Laforet P, Salachas F, Bede P, Hogrel J-Y, Pradat P-F. **Development of new biomarkers for Spinal Muscular Atrophy (SMA) type III and IV: a multimodal longitudinal study.** ***European Journal of Neurology.*** 2020;27(1):485.

162/Querin G, Hogrel J-Y, Debs R, Marchand-Pauvert V, Stojkovic T, Behin A, Laforet P, Laforet P, Salachas F, Bede P, Lenglet T, Pradat P-F. **Improvements in the definition of biomarkers for Spinal Muscular Atrophy (SMA) type III and IV: a multimodal longitudinal study.** ***Neurology.*** 2020;94(15, S).

163/Rebelo A, Bis-Brewer DM, Thaxton C, Mayers M, Flowers M, Scherer S, Rossor A, Klein C, Bademci G, Stojkovic T, Cintra V, Siskind C, Battaloglu E, Saba S, Sadjadi R, Elloumi H, Cortese A, Feely S, Callegari I, Phatak A, Herrmann D, Zuchner S. **Charcot-Marie-Tooth disease gene curation expert panel (ClinGen).** ***Journal of the Peripheral Nervous System.*** 2020;25(4):465-466.

164/Reyngoudt H, Marty B, Boisserie J-M, Le Louër J, Koumako C, Baudin P-Y, Wong B, Stojkovic T, Béhin A, Gidaro T, Allenbach Y, Benveniste O, Servais L, Carlier PG. **Global versus individual muscle segmentation to assess quantitative MRI-based fat fraction changes in neuromuscular diseases.** ***Eur Radiol.*** Published online November 21, 2020.

165/Reyngoudt H, Marty B, Caldas de Almeida Araújo E, Baudin P-Y, Le Louër J, Boisserie J-M, Béhin A, Servais L, Gidaro T, Carlier PG. **Relationship between markers of disease activity and progression in skeletal muscle of GNE myopathy patients using quantitative nuclear magnetic resonance imaging and 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy.** ***Quant Imaging Med Surg.*** 2020;10(7):1450-1464.

166/Ross JA, Tasfaout H, Levy Y, Morgan J, Cowling BS, Laporte J, Zanoteli E, Romero NB, Lowe DA, Jungbluth H, Lawlor MW, Mack DL, Ochala J. **rAAV-related therapy fully rescues myonuclear and myofilament function in X-linked myotubular myopathy.** ***Acta Neuropathol Commun.*** 2020;8(1):167.

167/Rucheton B, Jardel C, Filaut S, Amador MDM, Maisonobe T, Serre I, Romero NB, Leonard-Louis S, Haraux F, Lombès A. **Homoplasmic deleterious MT-ATP6/8 mutations in adult patients.** ***Mitochondrion.*** 2020;55:64-77.

168/Ruparelia AA, McKaige EA, Williams C, Schulze KE, Fuchs M, Oorschot V, Lacene E, Meregalli M, Lee C, Serrano RJ, Baxter EC, Monro K, Torrente Y, Ramm G, Stojkovic T, Lavoie JN, Bryson-Richardson RJ. **Metformin rescues muscle function in BAG3 myofibrillar myopathy models.** ***Autophagy.*** Published online October 19, 2020:1-17.

169/Sabater-Arcis M, Bargiela A, Furling D, Artero R. **miR-7 Restores Phenotypes in Myotonic Dystrophy Muscle Cells by Repressing Hyperactivated Autophagy.** ***Mol Ther Nucleic Acids.*** 2020;19:278-292.

170/Safka Brozkova D, Stojkovic T, Haberlová J, Mazanec R, Windhager R, Fernandes Rosenegger P, Hacker S, Züchner S, Kochański A, Leonard-Louis S, Francou B, Latour P, Senderek J, Seeman P, Auer-Grumbach M. **Demyelinating Charcot-Marie-Tooth neuropathy associated with FBLN5 mutations.** ***Eur J Neurol.*** 2020;27(12):2568-2574.

171/Saini J, Faroni A, Reid AJ, Mamchaoui K, Mouly V, Butler-Browne G, Lightfoot AP, McPhee JS, Degens H, Al-Shanti N. **A Novel Bioengineered Functional Motor Unit Platform to Study Neuromuscular Interaction.** ***J Clin Med.*** 2020;9(10).

172/Sanson M, Vu Hong A, Massourides E, Bourg N, Suel L, Amor F, Corre G, Bénit P, Barthélémy I, Blot S, Bigot A, Pinset C, Rustin P, Servais L, Voit T, Richard I, Israeli D. **miR-379 links glucocorticoid treatment with mitochondrial response in Duchenne muscular dystrophy.** ***Sci Rep.*** 2020;10(1):9139.

173/Santos DR, Boussaid G, Stojkovic T, Behin A, Orlikowski D, Lofaso F, Prigent H, Letilly N, Butel S. **Respiratory muscle dysfunction in facioscapulohumeral muscular dystrophy Reference article: Sleep-related breathing disorders in facioscapulohumeral dystrophy (https://doi.org/10.1007/s11325-019-01843-1).** ***Sleep and Breathing.*** 2020;24(2):603-604.

174/Savarese M, Vihola A, Oates EC, Barresi R, Fiorillo C, Tasca G, Jokela M, Sarkozy A, Luo S, Díaz-Manera J, Ehrstedt C, Rojas-García R, Sáenz A, Muelas N, Lonardo F, Fodstad H, Qureshi T, Johari M, Välipakka S, Luque H, Petiot P, de Munain AL, Pane M, Mercuri E, Torella A, Nigro V, Astrea G, Santorelli FM, Bruno C, Kuntzer T, Illa I, Vílchez JJ, Julien C, Ferreiro A, Malandrini A, Zhao C-B, Casar-Borota O, Davis M, Muntoni F, Hackman P, Udd B. **Genotype-phenotype correlations in recessive titinopathies.** ***Genet Med.*** 2020;22(12):2029-2040.

175/Segatto M, Szokoll R, Fittipaldi R, Bottino C, Nevi L, Mamchaoui K, Filippakopoulos P, Caretti G. **inhibition attenuates oxidative stress and preserves muscle integrity in Duchenne muscular dystrophy.** ***Nat Commun.*** 2020;11(1):6108.

176/Semplicini C, De Antonio M, Taouagh N, Béhin A, Bouhour F, Echaniz-Laguna A, Magot A, Nadaj-Pakleza A, Orlikowski D, Sacconi S, Salort-Campana E, Solé G, Tard C, Zagnoli F, Hogrel J-Y, Hamroun D, Laforêt P, French Pompe Study Group. **Long-term benefit of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adults with Pompe disease: Prospective analysis from the French Pompe Registry.** ***J Inherit Metab Dis.*** 2020;43(6):1219-1231.

177/Senderek J, Lassuthova P, Kabzinska D, Abreu L, Baets J, Beetz C, Braathen GJ, Brenner D, Dalton J, Dankwa L, Deconinck T, De Jonghe P, Draeger B, Eggermann K, Ellis M, Fischer C, Stojkovic T, Herrmann DN, Horvath R, Hoyer H, Iglseder S, Kennerson M, Kinslechner K, Kohler JN, Kurth I, Laing NG, Lamont PJ, Loescher WN, Ludolph A, Marques W Jr, Nicholson G, Ong R, Petri S, Ravenscroft G, Rebelo A, Ricci G, Rudnik-Schoeneborn S, Schirmacher A, Schlotter-Weigel B, Schoels L, Schuele R, Synofzik M, Francou B, Strom TM, Wagner J, Walk D, Wanschitz J, Weinmann D, Weishaupt J, Wiessner M, Windhager R, Young P, Zuechner S, Toegel S, Seeman P, Kochanski A, Auer-Grumbach M. **The genetic landscape of axonal neuropathies in the middle-aged and elderly Focus on MME.** ***Neurology.*** 2020;95(24):E3163-E3179.

178/Seto N, Torres-Ruiz JJ, Carmona-Rivera C, Pinal-Fernandez I, Pak K, Purmalek MM, Hosono Y, Fernandes-Cerqueira C, Gowda P, Arnett N, Gorbach A, Benveniste O, Gómez-Martín D, Selva-O'Callaghan A, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Christopher-Stine L, Miller FW, Lundberg IE, Kahlenberg JM, Schiffenbauer AI, Mammen A, Rider LG, Kaplan MJ. **Neutrophil dysregulation is pathogenic in idiopathic inflammatory myopathies.** ***JCI Insight.*** 2020;5(3).

179/Shieh PB, Bönnemann CG, Müller-Felber W, Blaschek A, Dowling JJ, Kuntz NL, Seferian AM. **Re: "Moving Forward After Two Deaths in a Gene Therapy Trial of Myotubular Myopathy" by Wilson and Flotte.** ***Hum Gene Ther.*** 2020;31(15-16):787.

180/Smeriglio P, Langard P, Querin G, Biferi MG. **The Identification of Novel Biomarkers Is Required to Improve Adult SMA Patient Stratification, Diagnosis and Treatment.** ***J Pers Med.*** 2020;10(3).

181/Sole G, Salort-Campana E, Pereon Y, Stojkovic T, Wahbi K, Cintas P, Adams D, Laforet P, Tiffreau V, Desguerre I, Pisella L I, Molon A, Attarian S, Antoine JC, Barriere A, Bellance R, Bouhour F, Boyer F, Bulteel C, Burucoa B, Cances C, Carre V, Chabrol B, Chine A, Choumert A, Deberge L, Delleci C, Duval F, Echaniz-Laguna A, Espil-Taris C, Finet-Monnier A, Fontaine B, Gainnier M, Gellez M-C, Laugel V, Lofaso F, Michel F, de Bovis VM, Morard MD, Paternostre B, Porte M, Pouget J, Pradeau C, Prigent H, Nadaj-Paklesa A, Richez C, Ropars J, Schaeverbeke T, Segovia-Kueny S, Tard C, Thoumie P, Vuillerot C, Zagnoli F, Grp FC-19 S. **Guidance for the care of neuromuscular patients during the COVID-19 pandemic outbreak from the French Rare Health Care for Neuromuscular Diseases Network.** ***Revue Neurologique.*** 2020;176(6, SI):507-515.

182/Spinelli E, Agosta F, Scamarcia PG, Stojkovic T, Pagani E, Stankovic I, Markovic V, Petrovic I, Stefanova E, Kostic V, Filippi M. **Longitudinal Evolution of White Matter Damage in Parkinson's Disease.** ***Neurology.*** 2020;94(15, S).

183/Stunnenberg BC, LoRusso S, Arnold WD, Barohn RJ, Cannon SC, Fontaine B, Griggs RC, Hanna MG, Matthews E, Meola G, Sansone VA, Trivedi JR, van Engelen BGM, Vicart S, Statland JM. **Guidelines on clinical presentation and management of nondystrophic myotonias.** ***Muscle Nerve.*** 2020;62(4):430-444.

184/Timpani CA, Goodman CA, Stathis CG, White JD, Mamchaoui K, Butler-Browne G, Gueven N, Hayes A, Rybalka E. **Adenylosuccinic acid therapy ameliorates murine Duchenne Muscular Dystrophy.** ***Sci Rep.*** 2020;10(1):1125.

185/Timpani CA, Mamchaoui K, Butler-Browne G, Rybalka E. **Nitric Oxide (NO) and Duchenne Muscular Dystrophy: NO Way to Go?** ***Antioxidants (Basel).*** 2020;9(12).

186/Tome S, Ziegle J, Tsai Y, Harting J, Bonnefont J, Bassez G, Aro L, Heiner C, Gourdon G. **How SMRT sequencing can improve the prognosis and genetic counseling in DM1 patients.** ***European Journal of Human Genetics.*** 2020;28(SUPPL 1, 1):629.

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

188/Tomé S, Gourdon G. **DM1 Phenotype Variability and Triplet Repeat Instability: Challenges in the Development of New Therapies.** ***Int J Mol Sci.*** 2020;21(2).

189/Trollet C, Boulinguiez A, Roth F, Stojkovic T, Butler-Browne G, Evangelista T, Lacau St Guily J, Richard P. **Oculopharyngeal Muscular Dystrophy.** In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, Amemiya A, eds. ***GeneReviews®.*** University of Washington, Seattle; 2020. Accessed February 10, 2021.

190/Truffault F, Nazzal D, Verdier J, Gradolatto A, Fadel E, Roussin R, Eymard B, Le Panse R, Berrih-Aknin S. **Comparative Analysis of Thymic and Blood Treg in Myasthenia Gravis: Thymic Epithelial Cells Contribute to Thymic Immunoregulatory Defects.** ***Frontiers in Immunology.*** 2020;11.

191/Tucker EJ, Rius R, Jaillard S, Bell K, Lamont PJ, Travessa A, Dupont J, Sampaio L, Dulon J, Vuillaumier-Barrot S, Whalen S, Isapof A, Stojkovic T, Quijano-Roy S, Robevska G, van den Bergen J, Hanna C, Simpson A, Ayers K, Thorburn DR, Christodoulou J, Touraine P, Sinclair AH. **Genomic sequencing highlights the diverse molecular causes of Perrault syndrome: a peroxisomal disorder (PEX6), metabolic disorders (CLPP, GGPS1), and mtDNA maintenance/translation disorders (LARS2, TFAM).** ***Hum Genet.*** 2020;139(10):1325-1343.

192/Urtizberea JA. **[Identification of the first autosomal dominant human glycogenosis].** ***Med Sci (Paris).*** 2020;36 Hors série n° 2:58.

193/Urtizberea JA, Kaplan J-C. **The Frozen Man and the Chinese Alphabet.** ***Medecine Sciences: M/S.*** 2020;36:38-50.

194/van As D, Okkersen K, van Engelen B, Bassez G, Schoser B, Gorman G, `t Hoen P. **New insights from post-hoc analyses of the OPTIMISTIC trial into the relation of the DM1-Activ-c questionnaire with other commonly used outcome measures.** ***Neuromuscular disorders : NMD.*** 2020;30(1):S113.

195/Vassilopoulos S. **Unconventional roles for membrane traffic proteins in response to muscle membrane stress.** ***Curr Opin Cell Biol.*** 2020;65:42-49.

196/Verdier J, Breunig IR, Ohse MC, Roubrocks S, Kleinfeld S, Roy S, Streetz K, Trautwein C, Roderburg C, Sellge G. **Faecal Micro-RNAs in Inflammatory Bowel Diseases.** ***J Crohns Colitis.*** 2020;14(1):110-117.

197/Verwey N, Gazzoli I, Krause S, Mamchaoui K, Mouly V, Aartsma-Rus A. **Antisense-Mediated Skipping of Dysferlin Exons in Control and Dysferlinopathy Patient-Derived Cells.** ***Nucleic Acid Ther.*** 2020;30(2):71-79.

198/Vieira M, Maalouf G, Hasan M, Le Joncour A, Karkeni E, Idir M, Amelin D, Salem J-E, Gougis P, Lacorte J-M, Biard L, Benveniste O, Cacoub P, Saadoun D, Allenbach Y, behalf of DIMICOVID. **Cytokine profile as a prognostic tool in coronavirus disease 2019. Comment on "Urgent avenues in the treatment of COVID-19: Targeting downstream inflammation to prevent catastrophic syndrome" by Quartuccio et al. Joint Bone Spine. 2020;87:191-93.** ***Joint Bone Spine.*** Published online September 17, 2020:105074.

199/Vignier N, Muchir A. **An Omics View of Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy.** ***J Pers Med.*** 2020;10(2).

200/Villar Quiles RN, Richard I, Bouchet-Seraphin C, Stojkovic T. **[Limb-Girdle Muscular Dystrophy type R9 linked to the FKRP gene: state of the art and therapeutic perspectives].** ***Med Sci (Paris).*** 2020;36 Hors série n° 2:28-33.

201/Villar-Quiles RN, Catervi F, Cabet E, Juntas-Morales R, Genetti CA, Gidaro T, Koparir A, Yüksel A, Coppens S, Deconinck N, Pierce-Hoffman E, Lornage X, Durigneux J, Laporte J, Rendu J, Romero NB, Beggs AH, Servais L, Cossée M, Olivé M, Böhm J, Duband-Goulet I, Ferreiro A. **ASC-1 Is a Cell Cycle Regulator Associated with Severe and Mild Forms of Myopathy.** ***Ann Neurol.*** 2020;87(2):217-232.

202/Villar-Quiles RN, Gomez-Garcia de la Banda M, Barois A, Bouchet-Séraphin C, Romero NB, Rio M, Quijano-Roy S, Ferreiro A. **Muscular, Ocular and Brain Involvement Associated with a De Novo 11q13.2q14.1 Duplication: Contribution to the Differential Diagnosis of Muscle-Eye-Brain Congenital Muscular Dystrophy.** ***J Neuromuscul Dis.*** 2020;7(1):69-76.

203/Villar-Quiles RN, von der Hagen M, Métay C, Gonzalez V, Donkervoort S, Bertini E, Castiglioni C, Chaigne D, Colomer J, Cuadrado ML, de Visser M, Desguerre I, Eymard B, Goemans N, Kaindl A, Lagrue E, Lütschg J, Malfatti E, Mayer M, Merlini L, Orlikowski D, Reuner U, Salih MA, Schlotter-Weigel B, Stoetter M, Straub V, Topaloglu H, Urtizberea JA, van der Kooi A, Wilichowski E, Romero NB, Fardeau M, Bönnemann CG, Estournet B, Richard P, Quijano-Roy S, Schara U, Ferreiro A. **The clinical, histologic, and genotypic spectrum of SEPN1-related myopathy: A case series.** ***Neurology.*** 2020;95(11):e1512-e1527.

204/Viollet LM, Swoboda KJ, Mao R, Best H, Ha Y, Toutain A, Guyant-Marechal L, Laroche-Raynaud C, Ghorab K, Barthez MA, Pedespan JM, Hernandorena X, Lia A-S, Deleuze J-F, Masson C, Nelson I, Nectoux J, Si Y. **A novel pathogenic variant in DYNC1H1 causes various upper and lower motor neuron anomalies.** ***Eur J Med Genet.*** 2020;63(12):104063.

205/Wahbi K, Furling D. **Cardiovascular manifestations of myotonic dystrophy.** ***Trends in Cardiovascular Medicine.*** 2020;30(4):232-238.

206/Waldrop MA, Yaou RB, Lucas KK, Martin AS, O'Rourke E, FILNEMUS, Ferlini A, Muntoni F, Leturcq F, Tuffery-Giraud S, Weiss RB, Flanigan KM. **Clinical Phenotypes of DMD Exon 51 Skip Equivalent Deletions: A Systematic Review.** ***J Neuromuscul Dis.*** 2020;7(3):217-229.

207/Wang K, Albert K, Mosser G, Haye B, Percot A, Paris C, Peccate C, Trichet L, Coradin T. **Self-assembly/condensation interplay in nano-to-microfibrillar silicified fibrin hydrogels.** ***Int J Biol Macromol.*** 2020;164:1422-1431.

208/Wansink DG, Gourdon G, van Engelen BGM, Schoser B, DM workshop study group. **248th ENMC International Workshop: Myotonic dystrophies: Molecular approaches for clinical purposes, framing a European molecular research network, Hoofddorp, the Netherlands, 11-13 October 2019.** ***Neuromuscul Disord.*** 2020;30(6):521-531.

209/Wesner N, Uruha A, Suzuki S, Mariampillai K, Granger B, Champtiaux N, Rigolet A, Schoindre Y, Lejeune S, Guillaume-Jugnot P, Vautier M, Hervier B, Simon A, Granier F, Gallay L, Nishino I, Benveniste O, Allenbach Y. **Anti-RNP antibodies delineate a subgroup of myositis: A systematic retrospective study on 46 patients.** ***Autoimmun Rev.*** 2020;19(3):102465.

210/Wurmser M, Chaverot N, Madani R, Sakai H, Negroni E, Demignon J, Saint-Pierre B, Mouly V, Amthor H, Tapscott S, Birchmeier C, Tajbakhsh S, Le Grand F, Sotiropoulos A, Maire P. **SIX1 and SIX4 homeoproteins regulate PAX7+ progenitor cell properties during fetal epaxial myogenesis.** ***Development.*** 2020;147(19).

211/Zhang H, Wen J, Bigot A, Chen J, Shang R, Mouly V, Bi P. **Human myotube formation is determined by MyoD-Myomixer/Myomaker axis.** ***Sci Adv.*** 2020;6(51).

212/Zhang N, Bewick B, Xia G, Furling D, Ashizawa T. **A CRISPR-Cas13a Based Strategy That Tracks and Degrades Toxic RNA in Myotonic Dystrophy Type 1.** ***Front Genet.*** 2020;11:594576.

institut-myologie.org

ASSOCIATION INSTITUT DE MYOLOGIE
INNOVER POUR GUÉRIR

LA RECHERCHE AU CŒUR DU MUSCLE

Crédits photos : AFM-Téléthon, Franck Bellavicin, Christophe Hargoues, Thomas Lang, Jean-Yves Seguy, Shutterstock. Conception : atelierdesignes.fr