

RAPPORT ANNUEL 2021

ASSOCIATION
INSTITUT DE MYOLOGIE

sommaire

ÉDITORIAL.....PAGES 04-05

Mieux nous connaître

/	QUI SOMMES NOUS ?.....	PAGES 08-09
//	FRISE HISTORIQUE.....	PAGES 10-11
///	CHIFFRES CLÉS 2021.....	PAGES 12-13
////	FAITS MARQUANTS 2021.....	PAGES 14-15
/////	ÉVÉNEMENTS & 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'Évaluation Neuromusculaire

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

03/Activités cliniques

/	SERVICE DE NEURO-MYOLOGIE, PSYCHOLOGIE, PLATEFORMES D'ESSAIS CLINIQUES, REGISTRES & BASES DE DONNEES.....	PAGES 62-71
---	---	-------------

Rapport financier

/	BILAN / COMPTE DE RÉSULTAT.....	PAGES 72-77
---	---------------------------------	-------------

Les publications

/	NOS PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES.....	PAGES 78-89
---	-------------------------------------	-------------

En **2021** de nouveaux projets ont pu voir le jour avec notamment la mise en place d'une démarche qualité transverse et d'un nouvel axe stratégique autour de la transformation digitale de l'Institut pour appuyer la recherche et l'innovation. Les équipes ont travaillé en synergie étroite autour d'une même ambition : **l'intérêt du patient, la reconnaissance de la Myologie et les avancées scientifiques pour la guérison des maladies neuromusculaires.**

Éditorial

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

“ Depuis la création de l'Institut de Myologie, nous n'avons de cesse de nous battre pour que la myologie soit reconnue en tant que discipline médicale et scientifique à part entière. C'est la grande Ambition que nous portons avec notre projet de création d'une Fondation dédiée à la myologie. ”

/ MOT DE LA PRÉSIDENTE

Il y a 25 ans, l'AFM-Téléthon créait, au cœur de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, l'Institut de Myologie pour que le muscle et ses maladies, si longtemps délaissés par la recherche et la médecine, disposent d'un pôle d'expertise et de référence pour les malades et les familles touchées par une maladie neuromusculaire.

Avec ses 250 experts, son caractère multidisciplinaire et translationnel, l'Institut de Myologie est aujourd'hui ce pôle d'excellence, de la recherche fondamentale à la recherche clinique, en passant par les soins, le diagnostic, l'enseignement... Des compétences renforcées en 2021 avec l'arrivée notamment du Pr Fabrice Chrétien à la tête du Centre d'Évaluation et d'Exploration Neuromusculaire qui, pour plus d'efficacité, rassemble ainsi l'exploration et l'évaluation neuromusculaire, l'histopathologie et la Myobank, autant de plateformes transversales au service de la recherche mais également du diagnostic et des essais. Les essais qui sont aujourd'hui au cœur de notre Institut avec ses deux plateformes I-Motion Enfants et Adultes dont l'ambition est d'être à la pointe de l'innovation thérapeutique.

Depuis la création de notre Institut de Myologie, nous n'avons de cesse de nous battre pour que la myologie soit reconnue en tant que discipline médicale et scientifique à part entière. C'est la grande Ambition que nous portons avec notre projet de création d'une Fondation dédiée à la myologie. En effet, nous le savons aujourd'hui, le muscle est un

enjeu majeur de santé publique. Au-delà des maladies neuromusculaires qui constituent le cœur de notre combat, le muscle vieillissant, le muscle blessé, les atteintes musculaires liées à des pathologies chroniques comme le diabète ou le cancer ou aux effets secondaires de leurs traitements parfois lourds sont autant de sujets qui concernent le plus grand nombre.

Avec notre future Fondation de Myologie, notre objectif est triple : universitariser la myologie, donner toute son ampleur à l'étude du muscle dans tous ses états et attirer les meilleures expertises internationales dans ce domaine. L'année 2021 a été marquée par le franchissement d'une étape cruciale dans la concrétisation de ce projet : l'identification d'un terrain pour la construction du bâtiment qui l'incarnera en bordure de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

D'autres étapes pour la structuration de notre Fondation suivront en 2022 et, dans ce domaine comme dans d'autres, nous ne lâchons rien ! Un immense merci à tous ceux - donateurs, partenaires... - qui nous soutiennent dans ce projet majeur.

// MESSAGE DU SECRÉTAIRE GÉNÉRAL

En 2021, les équipes de l'Institut de Myologie ont pleinement mobilisé leur énergie afin de poursuivre leurs activités et maintenir le cap après une deuxième année encore fortement perturbée par la crise sanitaire. De nouvelles synergies ont vu le jour notamment entre les deux structures d'essais cliniques adultes et enfants, une plateforme d'excellence prête à jouer un rôle déterminant au service de la recherche dans le développement de thérapies innovantes en multipliant notamment les essais de thérapie génique. Un nouvel élan collaboratif s'est engagé également avec la création d'un Centre d'Exploration et d'Évaluation Neuromusculaire, regroupant les équipes de nos quatre laboratoires experts et favorisant les synergies sur des projets transverses avec les équipes de recherche de l'Institut, de la galaxie AFM et d'autres partenaires industriels et académiques. Nous avons également engagé une refonte de notre plan stratégique dans

l'objectif de faire encore progresser l'Institut de Myologie et d'atteindre l'excellence transversale nécessaire pour répondre aux exigences de la Fondation, en particulier au service des patients : transformation de l'organisation, gouvernance, budgétaire, qualité, numérique, transversalité. Nous avons ainsi poursuivi le travail sur le numérique afin d'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.

L'excellence de la recherche scientifique et médicale menée à l'Institut de Myologie fait progresser chaque jour la connaissance sur le Muscle. Nos équipes 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. Notre ambition, avec la future Fondation de Myologie, c'est d'ouvrir, de manière encore plus large, le champ de la Myologie avec des

collaborations nationales et internationales, en poursuivant et en renforçant notamment notre activité d'enseignement.

Enfin, l'année 2021 a permis de nous engager plus concrètement dans la préparation des négociations pour le bâtiment de notre future Fondation de Myologie en bordure de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, un projet clé pour le rayonnement de nos activités et de la Myologie au niveau international.



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

/// MESSAGE DU DIRECTEUR MÉDICAL ET SCIENTIFIQUE

L'année 2021 a été une année marquante pour l'Institut de Myologie sur le plan clinique, avec notamment la montée en puissance de notre plateforme d'essais cliniques I-Motion Adultes. Cette plateforme, intégrée à notre service hospitalo-universitaire de Neuro-Myologie, travaille en étroite synergie avec la plateforme I-Motion Enfants. Ensemble, elles renforcent nos activités cliniques et notre expertise diagnostique, la prise en charge thérapeutique et l'accompagnement des patients tout au long de leur parcours de soin en lien étroit avec nos équipes de recherche. Elles assurent 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.

Le regroupement des équipes de nos quatre laboratoires scientifiques en un pôle unique, le Centre d'Exploration et d'Évaluation neuromusculaire (CEEN) à l'été 2021 a permis de fédérer les expertises et créer davantage de synergies entre ces équipes et avec le Centre de Recherche. Cette nouvelle organisation devrait nous permettre d'accroître la qualité et la quantité de données sur le muscle et de créer prochainement un entrepôt de données pour rendre disponible l'information collectée en plus de 20 années de recherche et l'ouvrir le plus largement possible à tous les chercheurs de notre future Fondation. Côté Centre de Recherche, les équipes ont pu reprendre le suivi de leurs projets après une année 2020 difficile.

Nos chercheurs, ingénieurs, techniciens, post-doctorants et doctorants se sont tous pleinement investis pour continuer de faire avancer la recherche en Myologie.

L'Institut coordonne par ailleurs le réseau européen ERN Euro-NMD (European Reference Network sur les maladies neuromusculaires) qui poursuit sa dynamique d'acteur majeur et de centre de référence et d'expertise internationale sur le Muscle et la Myologie toujours en vue de la création de notre future Fondation.



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

Mieux nous connaître

Depuis près de 25 ans, l'Institut de Myologie rassemble chercheurs, experts, 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'inscrire 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 applicables notamment à la myologie.

02 / NOS 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 POLES EXPERTS ET D'UNE ACTIVITE D'ENSEIGNEMENT

LE SERVICE DE NEURO-MYOLOGIE

- > Un centre de référence des pathologies neuromusculaires assurant une prise en charge médicale globale des patients.

LE CENTRE D'EXPLORATION ET D'EVALUATION NEUROMUSCULAIRE

- > 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.
- > 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 ressources biologiques, Myobank-AFM, banque de tissus à visée de recherche pour collecter, conserver et mettre à disposition des échantillons biologiques.
- > 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.

LES PLATEFORMES D'ETUDES CLINIQUES

- > 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.

LE CENTRE DE RECHERCHE EN MYOLOGIE

- > Un Centre de Recherche en Myologie, multidisciplinaire composé de plus d'une centaine d'experts INSERM, Sorbonne Université, CNRS et Association Institut de Myologie.

L'ACTIVITE D'ENSEIGNEMENT

- > 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, 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 quarantaine d'essais cliniques et la demande ne cesse de croître.

1868

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

// 25 ans

d'innovations au service des malades

1987

Objectif : créer un institut du Muscle

le 1^{er} 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

1996

Création de l'Institut de Myologie

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

2004

L'Institut de Myologie est labellisé

Centre de référence des maladies neuromusculaires

2015

Ouverture d'I-Motion

Centre clinique dédié aux essais pédiatriques de thérapies innovantes

2020-2021

Création du Centre d'Exploration et d'Évaluation Neuromusculaire (CEEN)

rassemblant 4 pôles d'expertise scientifique



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 1^{er} 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.

2003/Ouverture du laboratoire d'histopathologie.

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

2014/Création du Centre de Recherche en Myologie.

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

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

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

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

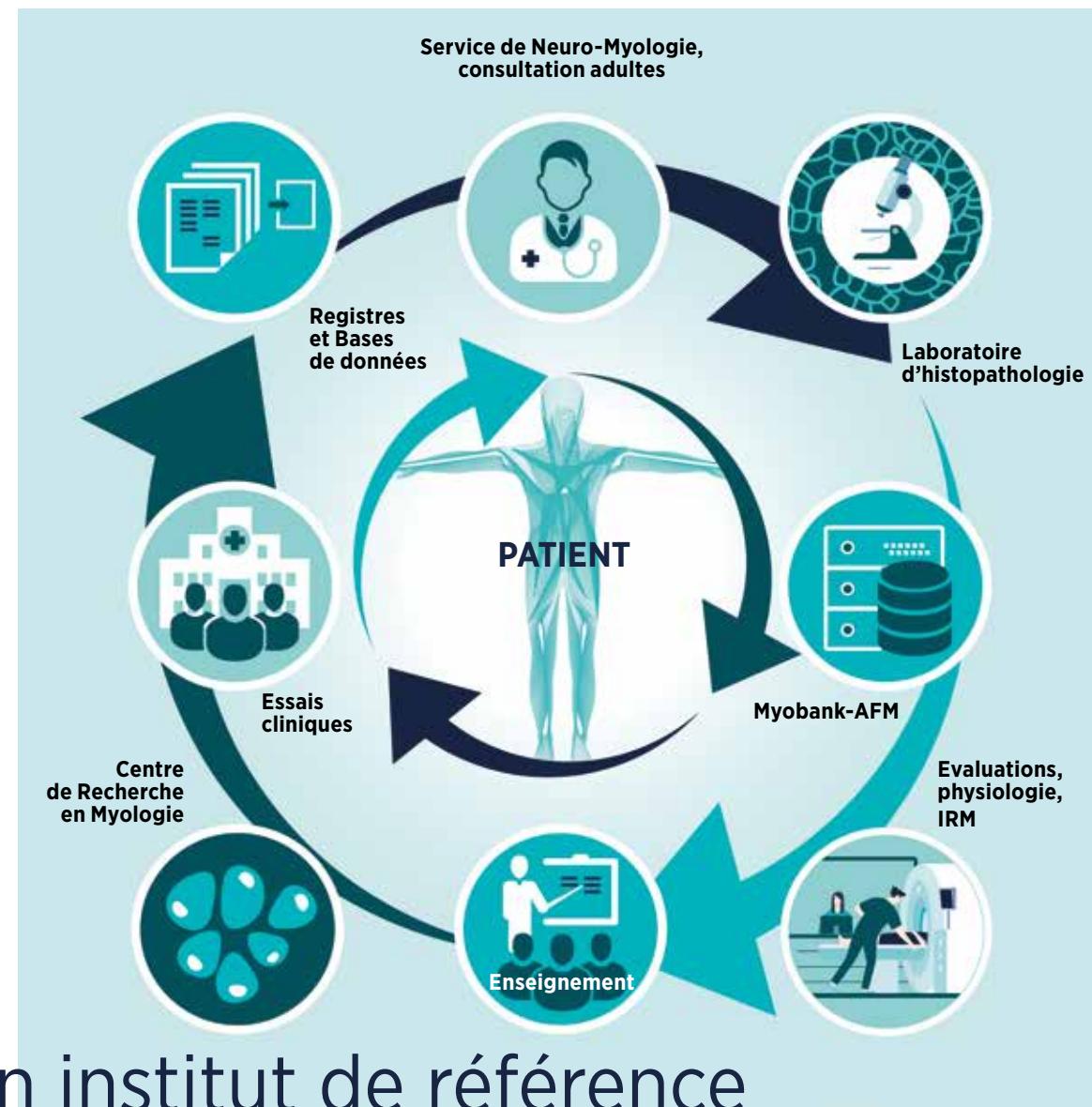
2019/Création du service de Neuro-Myologie et de la nouvelle plateforme d'essais cliniques I-Motion Adultes.

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

2021/ Création du Centre d'Exploration et d'Évaluation Neuromusculaire (CEEN) rassemblant 4 pôles d'expertise scientifique

<p>19 essais cliniques pédiatriques</p> <p>19 essais cliniques adultes</p> <p>9 registres et bases de données</p>	<p>250 experts du muscle et de ses pathologies</p>	<p>3 569 consultations neuromusculaires adultes</p> <p>2 244 consultations de psychologie</p> <p>333 consultations pédiatriques</p>
<p>1 379 hospitalisations de jour annuelles</p>	<p>519 biopsies musculaires (dont 210 nouvelles et 309 ré-analysées)</p>	<p>38 870 dossiers de patients (depuis la création en 1996)</p>
<p>27 832 échantillons disponibles pour la recherche stockés, dans la banque de ressources biologiques Myobank AFM</p>	<p>39 familles de brevets en portefeuille</p>	<p>178 publications scientifiques internationales</p>

chiffres clés 2021



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

Faits 2021 marquants

De nouveaux projets transverses ont pu voir le jour en 2021, dans le cadre de la refonte du plan stratégique, avec notamment la mise en place d'une démarche qualité transverse et d'un nouvel axe stratégique autour de la transformation digitale de l'Institut de Myologie pour appuyer la recherche et l'innovation. L'ensemble des équipes de l'Institut a travaillé en synergie étroite autour d'une même ambition : l'intérêt du patient, dans son parcours de soins, la reconnaissance de la Myologie et les avancées scientifiques de la recherche au traitement des maladies neuromusculaires.

MARS 2021 / DEMARRAGE D'UN ESSAI DE THERAPIE GENIQUE DANS LA MYOPATHIE DE DUCHENNE, 1^{er} PATIENT INCLUS A I-MOTION

L'essai de thérapie génique pour la myopathie de Duchenne, mené par le laboratoire Généthron, démarre à l'Institut de Myologie au sein de la plateforme d'essais cliniques pédiatrique I-Motion Enfants, située à l'hôpital Trousseau. Objectif de cet essai : traiter les muscles en une seule injection en apportant à l'organisme une version raccourcie du gène de la dystrophine, responsable de la maladie.

JUIN 2021 / NOMINATION DU PR FABRICE CHRETIEN A LA TETE DU CEEN

Le Pr Fabrice Chrétien rejoint l'Institut de Myologie pour diriger le Centre d'Exploration et d'Evaluation Neuromusculaire (CEEN) regroupant quatre pôles experts d'excellence (voir encadré ci-contre)

FABRICE CHRÉTIEN,
Directeur du Centre d'Evaluation et d'Exploration Neuromusculaire (CEEN)



Chef du service de Neuropathologie à l'hôpital Sainte Anne, le Pr Fabrice Chrétien dirige le CEEN qui comprend les laboratoires de physiologie et d'évaluation neuromusculaire, d'imagerie et de spectroscopie par résonance magnétique nucléaire, d'histopathologie et le centre de ressources biologiques Myobank-AFM, depuis juin 2021.

Quelle est votre mission au sein du CEEN ?

J'y ai un rôle d'animation pour renforcer la cohésion entre les quatre équipes et les liens du CEEN avec les structures cliniques et de recherche de l'Institut de Myologie. En effet, nous devons nous projeter dans la future Fondation de Myologie. Celle-ci étant à cheval entre la recherche, la clinique et l'évaluation des patients, le CEEN, de par ses activités, y aura un rôle central. En outre, nous allons consolider les liens avec I-Stem et

Généthron au sein de l'Institut des Biothérapies des maladies rares, en harmonisant les process, voire en mutualisant les moyens, de nos différentes structures. Par exemple, nous allons rapprocher les services d'histopathologie de Généthron et de l'Institut de Myologie.

Quels sont donc les défis que le CEEN doit relever ?

Le premier est de gagner en visibilité. Nous devons communiquer en interne et en externe sur nos nombreuses expertises, réalisations et nos offres de service, et mettre en avant nos différents réseaux de collaboration nationaux et internationaux qu'il faut continuer à développer.

Le second est le déploiement d'une démarche qualité. L'objectif est l'obtention de certifications en accord avec les normes en vigueur dans le domaine propre à chaque entité du CEEN, sachant que la MyoBank a bien sûr déjà la sienne.

Notre développement passera aussi par la généralisation du numérique pour l'ensemble de la structure, puis nous mettrons en place des outils d'aide au diagnostic et de traitement de données basés sur l'intelligence artificielle.

Enfin, nous souhaitons nous engager dans la valorisation industrielle des outils et méthodes, notamment les MyoTools, issus de nos recherches.

Relever ces défis nous permettra de continuer à répondre aux besoins internes de l'Institut, mais aussi aux besoins externes tant académiques qu'industriels. ”

JUILLET 2021 / UN SERVICE DE MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE DE POINTE

L'Institut s'est doté d'un nouveau microscope électronique à transmission de dernière génération offrant une qualité d'image et une finesse de détails et d'analyse sans précédent. Un matériel de pointe qui va permettre aux équipes de l'Institut de poursuivre leurs travaux de recherches et de diagnostic avec une efficacité accrue mais également d'offrir un service de microscopie électronique de précision à d'autres équipes externes. Les clichés réalisés et identifiés viennent également enrichir l'Atlas du Muscle, première base de données en images sur le muscle, créée en septembre 2020 et répertoriant déjà plus de 5.000 images de biopsies musculaires.



JUILLET 2021 / LANCEMENT D'ACADEMYO, LA NOUVELLE ÉCOLE D'ÉTÉ DE MYOLOGIE

L'Institut de Myologie a repensé son école d'été suite à la pandémie et lancé AcadeMYO, la première version entièrement virtuelle de l'École d'été de Myologie. Cette édition qui a eu lieu en ligne, du 5 au 9 juillet, a rencontré un franc succès. Elle a été suivie par 110 personnes de 45 nationalités différentes.

OCTOBRE 2021 / HOPE, GALA DE DANSE CARITATIF

Le 21 octobre, l'association HOPE, à l'initiative de Laura Arend, danseuse et chorégraphe, et Charlotte Ranson, danseuse de l'Opéra de Paris et Christian Arend, a organisé un gala de danse d'exception réunissant des artistes de renom, de la scène contemporaine et classique. Ce spectacle inédit a permis de récolter 68000 € au profit de la recherche sur le muscle menée à l'Institut de Myologie et de sa future Fondation.

NOVEMBRE 2021 / LE PROJET DE FONDATION DE MYOLOGIE

2021 a été une étape cruciale dans l'avancement du projet de la future Fondation de Myologie avec l'identification d'un terrain pour la construction du futur bâtiment qui l'incamera en bordure de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Après la rédaction du cahier des charges et l'étude des besoins, un appel à manifestation d'intérêt a été publié en novembre pour lancer le concours de maîtrise d'œuvre.

DÉCEMBRE 2021 / DEMARRAGE DE DEUX ESSAIS CLINIQUES AVEC DES EXOSQUELLETES

Deux nouvelles études cliniques ont démarré à l'Institut de Myologie en décembre pour évaluer l'efficacité de modèles d'exosquelettes pour la compensation de la faiblesse musculaire des membres inférieurs chez 80 malades atteints de pathologies neuromusculaires. Ces études, d'une durée de 18 mois, sont menées au sein du laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire de l'Institut de Myologie.



Événements & collecte

01 / NOMINATIONS/PROMOTIONS

→ **Pr Fabrice Chrétien** a rejoint l'Institut de Myologie en juin pour diriger le Centre d'Exploration et d'Evaluation Neuromusculaire (CEEN) regroupant 4 laboratoires (lire interview en p. 14).

→ **Dr Teresinha Evangelista** a repris la direction du laboratoire d'histopathologie suite au départ en retraite du Dr Norma Beatriz Romero.

→ **Dr Giorgia Querin**, neurologue, a été nommée Directrice des deux plateformes d'essais cliniques I-Motion Enfants et Adultes.

→ **Piera Smeriglio** a pris la direction du groupe 6, BOND-Biothérapies des maladies du motoneurone (SLA & SMA) du Centre de Recherche en Myologie à la suite de Maria Grazia Biferi.

→ **Stéphane Vassilopoulos et Laure Strohlic** ont été promus Directeurs de Recherche Inserm au sein respectivement des équipes 2 et 10 du Centre de Recherche en Myologie.

02 / 26ÈME CONGRÈS INTERNATIONAL DE LA WORLD MUSCLE SOCIETY (WMS)

Ce congrès annuel réunissant les experts du muscle internationaux s'est tenu en virtuel du 20 au 24 septembre 2021. Une trentaine de communications ont été présentées par les experts scientifiques de l'Institut de Myologie notamment dans les sessions orales « Clinical trial highlights » et « Clinical research ».

03 / HOPE : UN GALA DE DANSE INÉDIT ORGANISÉ AU PROFIT DE LA RECHERCHE POUR LE MUSCLE

Le 21 octobre 2021, l'association HOPE, à l'initiative de la danseuse et chorégraphe Laura Arend et de Charlotte Ranson, danseuse de l'Opéra de Paris, a présenté un ballet inédit réunissant des grands noms de la scène contemporaine et classique au Casino de Paris. Ce gala d'exception a permis de collecter 68 000 € au profit de l'Association Institut de Myologie.



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

Lors du congrès de la Société Française de Myologie à Saint-Etienne, du 24 au 26 novembre, une trentaine d'experts scientifiques et cliniques de l'Institut de Myologie sont intervenus. Charles Frison-Roche, doctorant dans l'équipe 4, Repeat Expansions & Myotonic Dystrophy (REDs) dirigée par de Denis Furling, a reçu le prix de la meilleure présentation orale pour son projet de thèse, supervisé par Frédérique Rau, centré sur le rôle des motoneurons dans la DM1 (maladie de Steinert).

EN 2021, GRÂCE À VOTRE GÉNÉROSITÉ, 779 671 € POUR FINANCER DES PROJETS DE RECHERCHE ET LA FUTURE FONDATION DE MYOLOGIE

→ **02 %** Financement de projets scientifiques et médicaux stratégiques et d'outils de recherche innovants

→ **20 %** Coordination stratégique du projet Fondation de Myologie (management de projet, études architecturales, juridiques, fiscales...)

→ **61 %** Fonds réservés pour le développement de projets et le bâtiment de la future Fondation

→ **17 %** Frais de communication et de collecte liés au développement du projet de Fondation

POURSUITE DES PROJETS DE RECHERCHE SCIENTIFIQUES STRATÉGIQUES :

- Projet sur le vieillissement musculaire et la sarcopénie : **6 400 €**
- Projet de recherche SLA (Sclérose Latérale Amyotrophique) : **5 300 €**
- Projet de recherche DM1 (Dystrophie Myotonique de type 1, maladie de Steinert) : **5 000 €**

01 / CAMPAGNES D'APPEL À DONS POUR SOUTENIR NOTRE PROJET DE FONDATION

→ **Avril-juin** : campagne de printemps avec focus IFI* (+ de 5000 personnes ciblées, 186 220 € collectés).

→ Campagne d'appels relationnels auprès de nos donateurs.

→ **Sept-décembre** : campagne d'automne avec focus IR** et campagne de relance en fin d'année (+ de 16000 personnes ciblées, environ 371 350 € collectés).

→ Fidélisation des membres de l'Alliance des Champions (environ 167 900€ collectés).



02 / ACTIONS DE SENSIBILISATION AU PROJET FONDATION DE MYOLOGIE

→ Déploiement d'une nouvelle identité visuelle pour nos campagnes

« Ambition Fondation de Myologie » on et offline avec un nouveau concept d'interviews vidéo d'experts (« Une Question à » et « Regards croisés sur »).

→ **Mai et novembre** : organisation et diffusion d'un premier webinar autour du projet de création de la Fondation de Myologie et d'un second sur le numérique et l'intelligence artificielle avec le projet DataMyo.

→ **Octobre** : organisation du gala de danse solidaire HOPE, orchestré par les danseuses Laura Arend et Charlotte Ranson et leurs compagnies, au Casino de Paris, qui a permis de récolter la somme de 68 000 € au profit de la recherche sur le muscle.

03/ ALLIANCE DES CHAMPIONS

→ **Recrutement de trois nouveaux ambassadeurs sportifs** qui rejoignent l'Alliance des Champions, aux côtés des sportifs qui soutiennent notre projet de Fondation et qui se mobilisent à nos côtés : **Grégory Coupet** - ancien footballeur international français, gardien et aujourd'hui entraîneur, **Julien Fébreau** - journaliste et commentateur F1 pour Canal+ et **Allison Pineau** - Handballeuse internationale française, sont venus découvrir et visiter l'Institut de Myologie.



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

UTILISATION DES FONDS DÉDIÉS FINANCÉS PAR LES GRANDS DONATEURS POUR DEUX GRANDS PROJETS DE RECHERCHE SCIENTIFIQUES :

- Projet MyoMessage (comprendre la communication entre les cellules pour guérir et réparer le muscle) : **27 000 €**
- Projet AssistMyo (évaluation de dispositifs d'assistance pour les malades neuromusculaires) : **154 000 €**

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 se déploie 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 le développement de traitements pour les patients atteints de maladie neuromusculaire.

Le plan stratégique doit nous donner les moyens de nos ambitions, notamment par la promotion de la recherche et de l'innovation au bénéfice des patients.

Nous souhaitons ouvrir la voie et tracer le chemin vers la reconnaissance d'une nouvelle discipline médicale et scientifique reconnue de tous, **la Myologie**.

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

Notre ambition : bâtir un **Centre d'excellence et d'innovation scientifique et médicale** centré sur le patient et permettant également de pérenniser la myologie au bénéfice de la société dans son ensemble. Avec comme priorités : l'amélioration du parcours de soin et l'accès des patients aux traitements innovants, l'accélération et la fluidité 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, pour chacun, des axes de réalisation à suivre et implémenter.

03 / 2021 : ANNEE DE REFLEXION ET D'AVANCEES

Cette année, le plan stratégique s'est poursuivi et certains objectifs ont pu être réactivés, comme l'objectif concernant le futur bâtiment de la fondation de Myologie.

En effet, un terrain a été identifié pour ce futur bâtiment et les équipes se sont mobilisées pour travailler sur ce projet particulièrement ambitieux (au niveau juridique, financier, patrimonial).

Etant par ailleurs à mi-parcours et à une étape clé du plan stratégique, nous avons commencé à retravailler nos objectifs afin de mieux les structurer sur les deux années à venir et de mieux les inscrire encore dans les défis à relever dans le cadre de la montée en puissance vers la Fondation. L'année 2021 a ainsi permis par exemple de mettre en place un nouvel objectif stratégique phare sur le numérique et la transformation digitale de l'Institut pour appuyer la recherche et l'innovation.

Le plan stratégique de l'Institut s'échelonnera sur les 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.

“ Une nouvelle étape a été franchie et va permettre, avec un projet de bâtiment enclenché, le développement des activités avec une ambition forte de grandir en accueillant de nouvelles expertises, au profit des patients et de leur prise en charge. ”

MÉLINÉE FRENKIAN,

Directrice des projets stratégiques





Thomas Alliot, Business Development



Marie Aisina, Qualité



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



Maxime Jacoupy, Data



Stéphanie Miffre, Assistanat Direction

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 pour 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 transversales 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.

Toutes ces expertises essentielles permettent aux membres de l'Institut de Myologie de travailler ensemble de manière plus efficace et dans une même direction, en cohérence avec l'ambition

et le plan stratégique de l'Institut. Elles contribuent également à créer de la valeur et participent à ce titre à l'excellence et au rayonnement de l'Institut de Myologie.

L'année 2021 a été marquée par l'arrivée d'une expertise dédiée à la qualité, qui a pris le pilotage de cette activité au sein de l'Institut de façon transversal, et en tant que responsable qualité auprès de la structure I-Motion Adultes.

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 notamment du plan stratégique tout au long de l'année. La richesse des compétences a permis d'atteindre les objectifs 2021 et permettra de poursuivre nos échéances vers notre ambition commune, la création de la future Fondation de Myologie.



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

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 collectivités d'outre-mer, ne sont pas exclus de cet enseignement en place depuis 1998. Durant huit jours, les participants suivent un programme condensé couvrant l'ensemble des pathologies neuromusculaires de l'enfant et de l'adulte. Cet enseignement théorique et pratique est dispensé en langue anglaise par des experts reconnus au niveau international.

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, l'édition 2020 de la Summer School of Myology avait dû être ajournée. AcadeMYO, la version numérique repensée de la Summer School of Myology, a eu lieu en juillet 2021 et a permis d'attirer un plus grand nombre d'étudiants (110 inscrits). L'expérience sera renouvelée en juillet 2022.



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 PSL.

Le périmètre thématique couvre la génomique, la biologie cellulaire, la biologie du développement, la microbiologie et l'immunologie. 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 2021, 12 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.

Cette formation est ouverte aux médecins et étudiants en médecine français et étrangers ayant validé le 2^e cycle des études médicales.

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

Créé en 2015 en partenariat avec l'Université de Paris Cité (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 de santé, membres d'associations de familles. Le prérequis est de travailler au contact de personnes atteintes de maladies génétiques et de leurs familles. En 2021, 17 stagiaires ont suivi ce DIU.

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.

A woman with dark hair, wearing safety glasses and a white lab coat over a blue shirt, is holding a yellow marker horizontally across her face. She is looking slightly to the right. The background is a blurred laboratory setting with shelves and equipment. A large, stylized number '01' is overlaid on the left side of the image. The right side of the image has a dark teal background with white text and a decorative graphic of thin white lines forming a curved shape.

01

Centre de Recherche en Myologie

Le Centre de Recherche en Myologie rassemble **10 équipes scientifiques** réunissant des chercheurs, médecins, ingénieurs, techniciens, post-doctorants et doctorants de l'Association 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.**



Légende photo, voir page 90

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :

GISÈLE BONNE, PhD,
Directrice de Recherche Inserm
VALÉRIE 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 liées au collagène VI (COL-VI). Nous œuvrons pour réduire l'errance et l'impasse diagnostiques et proposer des solutions thérapeutiques pour ces maladies sans traitement.

Quels ont été les faits marquants de l'année 2021 ?

Valérie Allamand : Nous poursuivons la validation des variants dans les myopathies liées au COL-VI et certaines formes de syndromes d'Ehlers-Danlos, identifiés grâce au séquençage à haut débit (NGS). Par ailleurs, nous avons obtenu des financements

pour développer deux nouvelles approches thérapeutiques. Enfin, sous l'impulsion des associations LAMA2 France et l'AFM-Téléthon, un groupe de recherche s'est mis en place autour de la dystrophie musculaire congénitale avec déficit en LAMA2.

G.B. : Nous avons publié l'histoire naturelle de laminopathies des muscles striés à début précoce. Concernant le projet européen Solve-RD qui vise à comprendre les maladies neuromusculaires rares, suite à l'identification de variants dans le gène *INPP5K* chez des malades, nous avons montré qu'un traitement à base d'I-sérine pourrait être bénéfique. Nous avons identifié et validé des variants des gènes *JAG2* et *TRIP4* chez des malades qui étaient en errance diagnostique. Enfin, nous avons finalisé la revue du « **Treatabolome** »* pour les laminopathies.

Quelles sont les principales perspectives 2022 et 2023 ?

V.A. : Au-delà de la poursuite de nos travaux sur COL-VI et LAMA2, nous allons constituer un groupe de travail dans le cadre de la filière de santé Filnemus autour des maladies musculaires liées à la matrice extracellulaire, afin de mettre en place des protocoles de recherche optimisés pour valider les variants et aboutir à un diagnostic définitif.

Génétique et physiopathologie des MNM liées à la matrice extracellulaire et au noyau

***Treatabolome** : plateforme ouverte recensant tous les traitements existants dans les maladies rares génétiques, dont les maladies neuromusculaires, c'est l'un des objectifs du projet européen Solve-RD, qui lutte contre l'errance diagnostique

G.B. : Nous continuons à caractériser 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 et avec *Crispr-Cas9*. La plateforme du **Treatabolome***, base de données d'aide au choix des traitements possibles concernant une maladie génétique, va être mise en ligne pour 7 maladies neuromusculaires. À l'issue du diagnostic génétique d'un malade, le médecin, sans être spécialiste de ce gène, pourra y trouver les traitements disponibles, mais aussi ceux à éviter car délétères, et enfin ceux qui n'ont pas apporté de bénéfice.

Quels types de partenariats établissez-vous ?

V.A. : Je collabore beaucoup avec des cliniciens et, en 2021, j'ai entamé un partenariat avec une équipe israélienne et une autre américaine de recherche pour développer des approches thérapeutiques pour COL-VI. Je poursuis ma collaboration avec l'équipe suédoise qui m'a accueillie de 2019 à mi-2021.

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

POUR APPROFONDIR

/ THÈME

Groupe Valérie Allamand : myopathies dues aux anomalies de la myomatrice (collagène VI et LAMA2) et autres maladies de la matrice extracellulaire

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

Activité transversale : lutte contre l'errance et l'impasse diagnostiques

// ACTIVITÉS 2021

► Poursuite de la validation des variants dans les myopathies liées au COL-VI et les syndromes d'Ehlers-Danlos non-vasculaires identifiés grâce au NGS

► Constitution d'un groupe de recherche sur la dystrophie musculaire congénitale avec déficit en LAMA2

► Développement de nouvelles approches thérapeutiques des mutations non-sens dans les gènes du COL-VI

► Publication de l'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 » : publication de la revue systématique pour les laminopathies et coordination de celles pour les syndromes myasthéniques congénitaux, les canalopathies musculaires, les myopathies métaboliques liées au stockage du glycogène et au métabolisme des lipides, le syndrome de Leigh, les formes génétiques de la maladie de Parkinson, les neuropathies périphériques héréditaires



► Projet Solve-RD de réduction des impasses diagnostiques : ré-analyse de données issues d'exomes et de génomes et identification de nouveaux variants causaux (*JAG2* et *TRIP4*)

► Collaboration à l'identification de modèles d'expression de la dystrophine grâce à l'analyse automatique à haut débit de western blots effectués dans le cadre des essais cliniques

► Collaboration à l'identification de défauts d'activation d'histones qui expliquent la cardiomyopathie dès le stade embryonnaire de nos modèles murins de laminopathie

► Préparation d'un workshop ENMC sur les laminopathies des muscles striés en prévision d'études d'histoire naturelle prospectives et d'essais cliniques

// PERSPECTIVES 2022-2023

► Poursuite de l'identification de nouveaux variants et gènes de nos maladies d'intérêt

► Constitution d'un groupe de travail Filnemus autour des maladies musculaires liées à la matrice extracellulaire pour l'optimisation des protocoles de validation des variants

► Explorations plus approfondies sur la physiopathologie de nos maladies d'intérêt
► Approches de thérapie génique avec des siRNA et shRNA allèles spécifiques, et *Crispr-Cas 9*, dans les laminopathies

► Mise en ligne de la plateforme « Treatabolome » (<https://treatabolome.cnag.crg.eu/#/>)

► Coordination du workshop ENMC sur les laminopathies des muscles striés qui aura lieu en juin 2022

/// 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
Laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire

• **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)
CEA (Jean-Christophe Cintrat)
Marseille Medical Genetics (Frédérique Magdinier, Marc Bartoli)
Filière FILNEMUS : Centres de Référence, Laboratoires diagnostiques, Réseau Laboratoires de Recherche

• **À l'international**
Université de Lund (Suède)
Réseau Européen des Laminopathies
Consortium international ENMC de laminopathies des muscles striés
Université de Jérusalem (Israël)
Université d'Iowa (États-Unis)
Université d'Oslo (Norvège)





Légende photo, voir page 90

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

Quelle est la thématique de recherche de votre équipe ?

Marc Bitoun : 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 pistes thérapeutiques pour la CNM.

Quels ont été les faits marquants de l'année 2021 ?

M. B. : En collaboration avec une équipe brésilienne, nous avons montré que la régénération musculaire est plus lente et moins efficace dans un modèle murin de la myopathie centronucléaire ouvrant une nouvelle piste physiopathologique. Dans le domaine de la mécano-transduction, c'est-à-dire la manière dont les cellules musculaires répondent au stress mécanique, nous avons montré que les protéines liées à l'actine régulent la stabilité des microtubules [des filaments du cytosquelette, ndlr.] qui, en retour, régulent les propriétés contractiles de l'actine.

Nous avons également mis à profit l'accès restreint au laboratoire à cause de la pandémie, pour rédiger et publier des articles. Nous avons ainsi confirmé que dans certains cancers, la surexpression de la dynamine 2 est associée à une augmentation de la migration ou de la prolifération des cellules cancéreuses. Deux autres revues ont fait un point sur le rôle du cytosquelette dans la mécano-transduction. Et malgré les confinements, Eline Lemerle a présenté sa thèse sur le rôle de la cavéoline 3 dans

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

la formation des tubules-T dans le muscle. Enfin, notre approche thérapeutique pour la CNM liée à la dynamine 2 a été brevetée.

Quelles sont les principales perspectives 2022 et 2023 ?

Au-delà de la poursuite de ces projets, nous étudierons le rôle des nesprines dans la connexion noyau-cytosquelette. Le rôle de la machinerie d'endocytose et celui de la mécano-transduction dans le muscle vont continuer à être étudiés. Nous affinerons les connaissances sur le trafic des vecteurs viraux de thérapie génique dans le muscle malade. 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. En outre, celle avec le laboratoire de Mariz Vainzof de l'université de Sao Paulo au Brésil s'est renforcée avec la venue d'un étudiant en thèse brésilien dans notre laboratoire.



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 2021

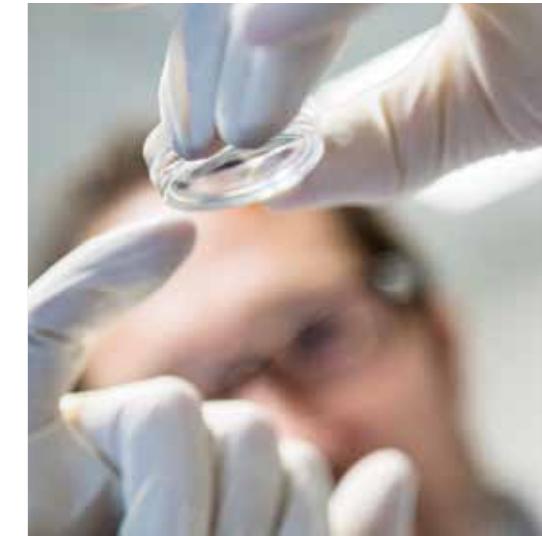
- Caractérisation du défaut de régénération musculaire dans un modèle murin de CNM
- Identification d'interactions entre le cytosquelette d'actine et les microtubules
- Participation à l'établissement du lien entre l'enveloppe nucléaire et le cytosquelette d'actine dans la déformation des noyaux et dans leurs mouvements
- Poursuite de l'identification des conséquences d'une mutation de la lamine
- Délivrance par les États-Unis du brevet pour notre approche thérapeutique dans la CNM liée à la dynamine 2

/// PERSPECTIVES 2022-2023

- Études précliniques d'une stratégie thérapeutique d'inactivation d'allèle spécifique dans la CNM et extension de cette stratégie à d'autres mutations
- Étude dans le muscle malade du trafic intracellulaire des vecteurs viraux adéno-associés pour la thérapie génique
- Étude de l'épissage alternatif des molécules impliquées dans la machinerie d'endocytose, un mécanisme impliqué dans la dystrophie myotonique de type 1
- Étude du rôle de la machinerie d'endocytose et de celui de la mécano-transduction dans le muscle

//// 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
Plateformes MyoLine, MyoVector et MyoImage
- **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)
- **À l'international**
Institut de médecine moléculaire de Lisbonne (Portugal) –
Équipe Architecture cellulaire (Edgar Gomes)
Université de Sao Paulo (Brésil) (Mariz Vainzof)





Légende photo, voir page 90

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 Moully : 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 2021 ?

V. M. : Le recueil des données du sécrétome des cellules musculaires jeunes et âgées (projets Équipe 2019 FRM- Fondation pour la Recherche Médicale et MyoMessage de la Fondation de Myologie), et dans les myopathies inflammatoires (programme iAwards de Sanofi), a été bouclé. Celui sur la DMOP, la DMD et la dysferlinopathie (LGMD R2) a débuté.

C. T. : Concernant la DMOP, nous avons continué nos études sur des drogues anti-prion qui visent à faire diminuer les agrégats de la protéine mutée. Nous avons aussi poursuivi notre collaboration avec Benitec Biopharma qui développe une stratégie de thérapie génique dans la DMOP. Celle-ci consiste à apporter, dans un même vecteur, des micro-ARN qui inhibent le gène PABNI muté et la version « normale » de ce gène. Nous avons aussi caractérisé les cellules impliquées dans la fibrose des muscles du pharynx.

Enfin, avec d'autres équipes, nous testons nos molécules anti-agrégats sur les agrégats de la dystrophie myotonique de Steinert (DMI) et de la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

V. M. : Grâce à nos travaux sur la fibrose musculaire, un brevet pour une approche thérapeutique ciblée a été déposé. Cette approche pourrait être complémentaire des thérapies géniques et cellulaires pour améliorer l'efficacité. D'autre part, l'accord de coopération au sein d'un Laboratoire International Associé (LIA) monté par notre équipe pour un projet autour de l'inflammation et la fibrose, a été renouvelé entre l'Inserm et FIOCRUZ au Brésil, ce qui a permis la venue de deux jeunes chercheurs brésiliens à l'Institut de Myologie.

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

Quelles sont les principales perspectives 2022 et 2023 ?

C. T. : Nous allons étendre la caractérisation des cellules impliquées dans la fibrose à la DMD, la dysferlinopathie et la dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD). Par ailleurs, un deuxième brevet pour une approche thérapeutique avec une drogue anti-prion va être déposé.

V. M. : Le projet sur le sécrétome va bien sûr se poursuivre. Et plusieurs travaux sur le pharynx vont être lancés : étude des cellules souches et de la régulation du gène PABPN1, identification des atteintes du pharynx par le pôle d'imagerie par RMN de l'Institut de Myologie (laboratoire du CEEN).

Enfin, dès 2022, le Laboratoire International Associé (LIA) va finaliser l'accord avec Sorbonne Université.

Quels types de partenariats établissez-vous ?

V. M. : Au sein du Centre de Recherche, nous continuons nos collaborations avec les équipes 4, 6 et 8 du Centre de Recherche. Suite au programme iAwards, nous sommes en discussion avec Sanofi pour une collaboration à plus long terme. Nous continuons aussi à faire appel à des collaborateurs externes pour gagner du temps ou mutualiser des compétences. Enfin, nous apportons 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 ; études menées grâce à des modèles cellulaires et de xénotransplantation.

// ACTIVITÉS 2021

- Évaluation de drogues anti-prion sur les agrégats de gène PABPN1 dans la DMOP
- Caractérisation des cellules interstitielles non myogéniques qui pourraient jouer un rôle clé dans la fibrose musculaire
- Identification d'une approche thérapeutique qui cible la fibrose et dépôt d'un brevet
- Obtention des données comparées du sécrétome dans les myopathies inflammatoires (iAwards avec Sanofi) et chez les jeunes adultes versus les personnes âgées (labellisation équipe FRM).
- Début du recueil des données du sécrétome dans la DMOP, la DMD et la LGMD2B
- Caractérisation des agrégats du gène 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

➤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 2022-2023

- Exploitation de la comparaison du sécrétome dans les myopathies inflammatoires
- Poursuite du recueil des données du sécrétome dans la DMOP, la DMD et la LGMD2B
- Extension de la caractérisation des cellules interstitielles non myogéniques de la fibrose musculaire à DMD, FSHD et IBM
- Étude par RMN du pharynx en vue d'identifier des critères d'évaluation des atteintes et traitements à venir
- Étude du stress du réticulum endoplasmique dans la DMOP
- Dépôt d'un nouveau brevet pour une approche thérapeutique avec des drogues anti-prion sur les agrégats du gène PABPN1 dans la DMOP
- Reprise de la validation du modèle de xénotransplantation de biopsie musculaire humaine pour étudier la régénération humaine et tester des stratégies de thérapie génique in-vivo
- Étude des cellules souches musculaires dans le pharynx DMOP et normal
- Étude de la régulation du gène PABPN1 dans le pharynx
- Évaluation de l'effet de l'exercice sur les agrégats du gène PABPN1 dans la DMOP



/// COLLABORATIONS

- **Au sein de l'Institut de Myologie**
Équipe #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)
IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, Italie (Giulio Cossu)
LEMC, Pays-Bas (Eline Slagboom)



équipe
#04

Légende photo, voir page 90

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :
CO-RESPONSABLES :

DENIS FURLING, PhD,
Directeur de Recherche CNRS
GENEVIEVE GOURDON, PhD,
Directrice de Recherche Inserm

Quelle est la thématique de recherche de votre équipe ?

Denis Furling : L'équipe est centrée sur la dystrophie myotonique de type 1 (DMI ou maladie de Steinert), une des maladies neuromusculaires les plus fréquentes chez l'adulte. Elle est due à l'expansion anormale d'une séquence d'ADN répétée, le triplet CTG, dans le gène DMPK.

Quels ont été les faits marquants de l'année 2021 ?

Geneviève Gourdon : Grâce à la méthode de séquençage de troisième génération ciblée au niveau des répétitions CTG, Stéphanie Tomé, PhD, chargée de recherche dans l'équipe, a mesuré très précisément les répétitions de très grande taille.

Cela a permis d'observer que, dans certaines familles, celles-ci sont interrompues par d'autres séquences. Par ailleurs, Mario Gomes-Pereira, PhD, chargé de recherche dans l'équipe également, a montré des anomalies de plusieurs neurotransmetteurs (glutamate et GABA), et des dysfonctionnements des synapses impliquant diverses cellules du cerveau : les neurones et les cellules gliales.

D. F. : Nous avons développé une nouvelle thérapie génique qui vise à inhiber la toxicité induite par les ARN mutés et associée à la séquestration des protéines MBNL1. Cette approche repose sur l'expression d'un « leurre » qui va se lier aux ARN toxiques à la place de la protéine MBNL1 permettant ainsi de restaurer les fonctions de cette dernière. Ludovic Arandel, Msc, ingénieur d'étude, a montré que ce « leurre » corrige les anomalies d'épissage dans des cellules de patients ainsi que la myotonie dans un modèle murin de la maladie. Par ailleurs, Charles Frison-Roche, doctorant dans notre équipe a reçu le prix de la Société Française de Myologie (SFM)

Repeat Expansions & Myotonic Dystrophy (REDs)

pour la meilleure présentation orale pour son projet de thèse centré sur le rôle des motoneurons dans la DMI, travail supervisé par Frédérique Rau, PhD, chargée de recherche au sein de l'équipe.

Quelles sont les principales perspectives 2022 et 2023 ?

D. F. : Nous allons débuter l'évaluation préclinique de notre approche de thérapie génique. Par ailleurs, l'étude du rôle des motoneurons dans la dysfonction musculaire va se poursuivre.
G.C. : Poursuivre le développement d'une stratégie Crisp-Cas9 pour couper les triplets CTG dans notre modèle murin, en collaboration avec l'équipe de recherche d'Ana Buj-Bello à Généthon. Le système sera notamment évalué dans différents tissus. Plus largement, nous continuerons à mettre en œuvre différentes approches thérapeutiques précliniques sur les modèles du laboratoire. En la matière, nous allons développer un nouveau modèle murin afin d'approfondir nos connaissances dans les muscles, le cœur et le système nerveux.

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 DMI et nous sollicitent pour nos modèles cellulaires et animaux.



POUR APPROFONDIR

/ THÈME

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

// ACTIVITÉS 2021

- Développement d'une approche de thérapie génique innovante pour la DMI
- NGS (séquençage) 3^e génération appliqué aux répétitions CTG de très grande taille
- Poursuite des études sur les conséquences des répétitions CTG dans les neurones et les cellules gliales
- Description des principales caractéristiques de la DMI grâce au DM-Scope, Observatoire français des dystrophies myotoniques
- Standardisation des évaluations des atteintes musculaires et des tests comportementaux pour les études précliniques.



/// COLLABORATIONS

- Examen des dérégulations de l'unité motrice à l'aide de modèles murins de la maladie
- Étude dans le modèle murin DMSXL des conséquences de la mutation chez le nouveau-né
- Revue de l'utilisation de Cas9 pour dégrader les ARN toxiques
- Évaluation d'approches thérapeutiques avec des oligonucléotides antisens
- Étude des conséquences de la mutation dans le cerveau du modèle murin DMSXL
- Développement de la stratégie Crisp-Cas9 pour couper les répétitions CTG dans le gène DMPK, dans différents tissus

/// PERSPECTIVES 2022-2023

- Évaluation préclinique de l'approche de thérapie génique pour la DMI
- Poursuite de la caractérisation du mécanisme de contraction des répétitions CTG
- Validation de critères d'évolution de la DMI par RMN et des méthodes non-invasives, préalablement aux essais thérapeutiques
- Poursuite du développement de la stratégie Crisp-Cas9 pour la DMI
- Évaluation du bénéfice de l'exercice physique sur un modèle animal de la DMI
- Développement d'un nouveau modèle murin de la DMI

• **Au sein de la galaxie AFM-Téléthon**
Laboratoires 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, Université de Saint-Quentin en Yvelines

• **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), Université de Bruxelles (Belgique), Université de médecine de Chypre

• **Industrielles** avec des biotechs et des laboratoires pharmaceutiques





Légende photo, voir page 90

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 : Nous décodons les mécanismes de maintien de la masse musculaire afin de comprendre les processus physiopathologiques liés aux maladies neuromusculaires, au vieillissement ou au muscle immobilisé. Nos travaux ont pour objectif le développement d'approches utilisant le GDF5 à visée thérapeutique contre la sarcopénie, dans le cadre de l'atrophie musculaire chez les astronautes soumis à la micro-gravité, ainsi qu'en combinaison avec la thérapie génique pour la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et la myopathie de Duchenne (DMD). Enfin, pour cette dernière, nous développons aussi un protocole de traitement combiné utilisant les PPMO et la thérapie génique microdystrophine.

Quels ont été les faits marquants de l'année 2021 ?

F. P.R. : Nos travaux sur l'utilisation de la

protéine GDF5 dans le cadre de la sarcopénie ont continué : nous avons identifié deux candidats parmi 5 formes modifiées de GDF5. L'évaluation d'un traitement avec GDF5 chez des modèles murins de la DMD est en passe d'être terminée. Nous avons également poursuivi l'étude du bénéfice de l'utilisation du GDF5 pour la SLA et lancé celle sur l'atrophie musculaire dont souffrent les astronautes dans le cadre d'un premier partenariat avec le Centre national d'étude spatiale (CNES). Nos travaux sur une combinaison de traitements — PPMO puis thérapie génique — dans un modèle murin sévère de la DMD ont aussi continué. Enfin, au niveau recherche fondamentale, 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 qui se poursuit.

Quelles sont les principales perspectives 2022 et 2023 ?

F. P.R. : Dans le cadre du développement préclinique de GDF5 comme une molécule potentiellement thérapeutique pour la sarcopénie, nous entrons en étude de doses.

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

Nous allons aussi développer une approche combinée GDF5 et thérapie génique dans la SLA liée à SOD1.

Dans la DMD, nous allons évaluer la survie d'un modèle murin sévère de la DMD traité avec des PPMO pré et post thérapie génique développés par Sarepta Therapeutics à base de micro-dystrophine de forme murine (MD1 souris). De plus, nous allons poursuivre l'étude d'un traitement avec le GDF5 pour l'immobilisation, notamment pour celle liée à la microgravité, toujours en partenariat avec le Centre national d'étude spatiale (CNES). Enfin, nos travaux pour décrypter les mécanismes d'expression de la CaVβ1E vont continuer.

Quels types de partenariats établissez-vous ?

F. P.R. : Nous collaborons tout d'abord avec les équipes de l'Institut de Myologie puis, selon nos besoins, avec des partenaires académiques français (Marseille, Créteil...) ou étrangers (Italie, USA...) et l'industrie pharmaceutique. Enfin, nos partenariats avec le CNES et la société Sarepta Therapeutics se poursuivent.

POUR APPROFONDIR

/ THÈME

> Optimiser les approches de thérapie génique pour traiter la Dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et la SLA

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

> Recherche et développement d'un traitement contre la sarcopénie, et l'atrophie musculaire due à la microgravité.

// ACTIVITÉS 2021

> Poursuite 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-/-).

> Poursuite de l'évaluation d'un traitement avec GDF5 chez des souris âgées, et des modèles murins de la DMD et de la SLA

> Poursuite de l'étude des mécanismes de régulation de l'expression de CaVβ1E dans le maintien de la masse musculaire lors d'une atrophie

> Étude du potentiel thérapeutique de GDF5 sur l'atrophie musculaire due à l'immobilisation (partenariat avec le CNES)



> Collaboration à des travaux montrant l'implication de la Pannexin-1 et de CaV1.1 dans le couplage contraction-excitation dans le muscle squelettique,
> Publication du rapport et des résumés de la 18^e Réunion de l'Institut inter-universitaire de myologie (IMM, Italie)

/// PERSPECTIVES 2022- 2023

> Étude de la survie d'un modèle murin DMD après traitement avec une combinaison PPMO, puis thérapie génique avec la micro-dystrophine, puis PPMO d'entretien (collaboration avec Sarepta Therapeutics)

> Étude de dose dans le cadre du développement préclinique d'un traitement avec GDF5 dans la sarcopénie

> Développement d'une approche combinée GDF5 et thérapie génique dans la SLA liée à SOD1

> Poursuite de l'étude du potentiel thérapeutique de GDF5 sur l'immobilisation (partenariat avec le CNES)

> Étude clinique du GDF5 à partir de biopsies et de sérum prélevés chez l'Homme en collaboration avec le service d'orthopédie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière

> 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
MyoBank-AFM
I-Motion Adultes

• **En France**
Hôpital La Pitié-Salpêtrière (service d'orthopédie)
Marseille Medical Genetics
Institut Mondor de Recherche Biomédicale (IMRB) – Université de Créteil
Centre national d'études spatiales (CNES)
Université Paris Saclay – Équipe : biothérapie des maladies neuromusculaires
Institut Pasteur de Lille

• **À l'international**
Université Sapienza de Rome – Italie, Université de Chieti – Italie
Sarepta Therapeutics – États-Unis
Université du Chili à Santiago – Chili



Légende photo, voir page 90

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :
PIERA SMERIGLIO, Responsable de groupe au Centre de Recherche en Myologie

Quelle est la thématique de recherche de votre équipe ?

Piera Smeriglio : Notre équipe s'attache à étudier les mécanismes moléculaires des maladies du motoneurone et à développer de nouveaux traitements. En particulier, nous travaillons sur l'amyotrophie spinale (SMA) et la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Quels ont été les faits marquants de l'année 2021 ?

P. S. : Pour la SMA, nous avons obtenu des résultats très intéressants sur la régulation épigénétique des gènes dans les cellules de la moelle épinière et dans les muscles squelettiques. Ces résultats suggèrent la présence de nouveaux mécanismes pathologiques qui peuvent être une cible pour améliorer les approches thérapeutiques existantes.

Par ailleurs, notre recherche de biomarqueurs moléculaires de l'évolution de la SMA chez les patients adultes traités, que nous avons initiée au sein de l'Institut de Myologie, a pris une dimension nationale avec l'implication de dix centres de référence (étude SMOB). Nous avons notamment organisé le protocole afin que tous les centres suivent les mêmes procédures de collecte d'échantillons et de transfert vers la Myobank-AFM.

Pour la SLA liée au gène SOD1, nous avons terminé l'étude de dose de notre thérapie génique et avons commencé à améliorer le produit pour une administration chez l'Homme. Concernant, celle brevetée pour la SLA liée au gène C9, les études sur les modèles cellulaires et murins ont progressé.

Enfin, notre groupe a changé de responsable puisque j'ai succédé à Maria-Grazia Biferi en août 2021.

Quelles sont les principales perspectives 2022 et 2023 ?

P. S. : Pour la SMA, nous allons poursuivre le développement d'un traitement qui cible les régulations épigénétiques que nous

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

avons identifiées, et nous allons également poursuivre l'analyse des biomarqueurs pour le projet SMOB.

Pour la SLA, nous allons continuer à améliorer le produit de thérapie génique pour les formes de la maladie liées au gène SOD1, en collaboration avec le laboratoire Généthon. Les travaux sur la thérapie destinée à la SLA liée au gène C9 vont se poursuivre, mais nous recherchons aussi des partenariats.

Enfin, pour ces deux pathologies, nous allons étudier l'implication de populations cellulaires autres que les motoneurones.

Quels types de partenariats établissez-vous ?

P. S. : Nous collaborons avec des équipes du Centre de Recherche de l'Institut de Myologie, et d'autres en France et à l'étranger, ainsi qu'avec les bras armés de l'AFM-Téléthon (laboratoires Généthon et I-Stem). De plus, dans le cadre de l'étude SMOB, nous collaborons avec 13 centres de référence nationaux, le laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire et la Myobank-AFM (laboratoires du CEEN).



POUR APPROFONDIR

/ THÈME

Étude des mécanismes moléculaires, développement et optimisation de biothérapies pour les maladies du motoneurone, en particulier l'amyotrophie spinale (SMA) et la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

// ACTIVITÉS 2021

- Étude des voies moléculaires ciblées par les modifications épigénétiques dans la SMA
- Démarrage du projet SMOB d'identification de nouveaux biomarqueurs moléculaires pour les patients adultes traités atteints de SMA
- Fin de l'étude de dose dans le cadre du développement préclinique de la thérapie génique AAV10-U7-hSOD1 en collaboration avec Généthon pour la SLA
- 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
- Évaluation in vitro et in vivo d'une thérapie génique avec un AAV10-U7 qui exprime un antisens dirigé contre le gène C9ORF72 associé à la SLA

/// PERSPECTIVES 2022-2023

- Avancée dans la compréhension des mécanismes épigénétiques qui contribuent aux maladies du motoneurone et publication des résultats
- Amélioration du produit final de la thérapie génique AAV10-U7-hSOD1 de la SLA, en collaboration avec Généthon
- Étude d'un traitement combiné GDF5 et thérapie génique pour la SLA liée à l'enzyme SOD1
- Inclusion des patients dans le projet SMOB
- Choix du produit final de thérapie génique pour la SLA liée au gène C9
- Étude de l'implication de populations cellulaires autres que les motoneurones, dans la SMA et la SLA (accueil d'une post-doctorante de Fiocruz au Brésil dans le cadre du Laboratoire International Associé (LIA))



/// 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
Équipe #10, Connectivité neuromusculaire en santé et pathologies (NMCONNECT)
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)
Université de Paris, campus Saint-Germain des Prés, T3S (Suzie Lefèvre)
CHU Bordeaux (Gwendal Le Masson)
CHU La Timone, Marseille (Shahram Attarian)
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)
Pays-Basque, Donostia, Espagne (Sonia Alonso-Martin)
Fondation Oswaldo Cruz (Fiocruz), Brésil (Wilson Savino)
Glaston Institute, Californie, États-Unis (Ryan Corces)
Chameleon Bioscience, USA



équipe
#07

Légende photo, voir page 90

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). Dans cette forme de myasthénie, le thymus est l'organe effecteur et le muscle, l'organe cible.

Quels ont été les faits marquants de l'année 2021 ?

R. L.P. : Concernant les lymphocytes TH17 qui jouent un rôle majeur dans les maladies auto-immunes, nous avons montré, dans des modèles animaux, le potentiel thérapeutique d'un anticorps qui bloque la boucle d'inflammation IL-23/IL-17A. Cloé Payet a quant à elle soutenu sa thèse sur l'étude du rôle de l'interféron de type I (IFN-I).

Elle a tout d'abord observé qu'il n'y a pas de signature de l' IFN-I dans le sérum, ni dans les cellules du sang des patients. Elle a donc recentré son projet sur le thymus qui, lui, présente cette signature (liée à l'IFN-beta). Elle a alors montré que la surexpression de l'IFN-I y est liée à un excès d'acides nucléiques endogènes qui activent les mêmes voies de signalisation que les agents pathogènes. Cela pourrait venir du fait que les cellules du patient se nécrosent et libèrent leur contenu dans le milieu extracellulaire.

Toujours en matière de recherche fondamentale nous avons montré que la baisse de la protéine FRM1 observée dans le thymus de patient n'est pas due à une expansion anormale de triplets dans le promoteur [schématiquement « l'interrupteur », ndr.] du gène. La régulation de son expression serait modifiée par l'inflammation.

Enfin, nous avons participé au développement d'une application sur smartphone, MyRealWorld™ MG, grâce à laquelle 8 000 malades participent à une étude internationale leur permettant de partager des informations sur le vécu de leur maladie, la myasthénie auto-immune, en fonction des traitements suivis.

Myasthenia Gravis : étiologie, physiopathologie et approches thérapeutiques

Quelles sont les principales perspectives 2022 et 2023 ?

R. L.P. : L'exploration du rôle des cellules de l'immunité innée dans la myasthénie, et l'étude de l'impact de la boucle d'inflammation IL23/IL17A dans la maladie vont se poursuivre. Et bien sûr, nous allons continuer nos recherches pour proposer de nouvelles approches thérapeutiques, notamment au travers de nos travaux sur les cellules souches mésenchymateuses.

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.

Nos modèles animaux continuent d'intéresser des partenaires industriels. Enfin, nous collaborons maintenant avec Jean-Laurent Casanova de l'Institut Necker afin d'étudier l'impact de la Covid-19 chez les patients myasthéniques, notamment pour ceux qui ont des auto-anticorps anti-IFN-I.

POUR APPROFONDIR

/ THÈME

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

// ACTIVITÉS 2021

- Recherche des origines de la surexpression de l'IFN-β dans le thymus des patients RACH+
- Confirmation de l'effet bénéfique d'anticorps bloquant la voie IL-23/IL-17 dans des modèles animaux
- Étude du rôle des perturbateurs endocriniens dans la susceptibilité des femmes aux maladies auto-immunes, notamment la myasthénie
- Phénotypage fonctionnel des cellules périphériques grâce à une technologie de pointe, la cytométrie de masse (CyTOF) : mise en évidence de la dérégulation des cellules de l'immunité innée
- Optimisation du processus de conditionnement des cellules souches mésenchymateuses (MSC) en vue d'un développement clinique
- Analyse des monocytes et des macrophages thymiques dans la myasthénie



/// COLLABORATIONS

• **Au sein de l'Institut de Myologie**
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 de 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)
Microenvironnement, Cell differentiation,
iMmunology And Cancer - MICMAC (Karin Tarte)
Institut de médecine régénérative
et biothérapie (Danièle Noël)
Centre de transfusion sanguine de Clamart
(Christophe Martinaud)
Institut Necker (Jean-Laurent Casanova)

• **À l'international**
Fondazione Instituto 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)

/// PERSPECTIVES 2022-2023

- Étude du rôle des cellules de l'immunité innée dans la myasthénie
- Caractérisation des molécules impliquées dans le conditionnement des cellules souches mésenchymateuses (MSC) en vue d'un développement clinique
- Caractérisation des cellules stromales du thymus par des approches « single cell » en « RNA Seq » et en imagerie multiparamétrique (Hyperion)
- Étude des effets des perturbateurs endocriniens sur le processus d'éducation des lymphocytes T
- Poursuite des études sur l'axe IL-23/IL-17A dans la myasthénie
- Étude de l'impact du microbiote intestinal sur le muscle en situation physiologique et pathologique



Légende photo, voir page 90

Myopathies inflammatoires et thérapies innovantes ciblées

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :

OLIVIER BENVENISTE, PU-PH,
Chef d'équipe 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 primitives, 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 2021 ?

O. B. : *Cette année, nous avons commencé à étudier les myosites grâce à la transcriptomique. Cette technologie innovante permet d'analyser tous les ARN messagers exprimés dans une cellule isolée, ou in-situ, c'est-à-dire dans une biopsie de muscle. Par ailleurs, avec des collègues allemands, nous avons montré qu'une technologie proche permet de différencier les sous-groupes de dermatomyosites en fonction des auto-anticorps présents.*

Ceci est d'autant plus intéressant que les atteintes qui en découlent sont différentes, avec un risque accru de cancer chez les patients ayant des auto-anticorps anti-TIF-1γ. Plus largement, nous sommes dans une phase de « reconquête » de nos approches afin de mieux comprendre la physiopathologie d'une part, et les conséquences sur le muscle d'autre part, de ces maladies. Notre but est d'aller vers une médecine de précision des myosites.

Notre activité de recherche clinique a bien repris avec le démarrage de l'étude du tacrolimus comparé à la cyclophosphamide pour le traitement du syndrome des anti-synthétases, et la préparation d'essais cliniques qui sont sur le point de débiter.

Enfin, les études sur la Covid-19 nous ont encore occupés. Dans ce domaine, le Tocilizumab, un traitement par anticorps monoclonaux, fait aujourd'hui partie des recommandations de prise en charge.

Quelles sont les principales perspectives 2022 et 2023 ?

O. B. : *De nombreux essais cliniques vont débiter. C'est le cas de l'évaluation du baricitinib dans les dermatomyosites*

réfractaires et d'une thérapie cellulaire dans les myosites à inclusion. Par ailleurs, trois autres essais industriels avec diverses molécules vont être développés.

La description des myosites grâce à l'approche transcriptomique va bien sûr se poursuivre.

Du côté de la Covid-19, l'origine virale potentielle des dermatomyosites se confirmant, nous allons regarder, grâce à l'entrepôt de données de l'AP-HP [qui regroupe les dossiers des malades ayant consulté dans les hôpitaux d'Île-de-France, ndr.], s'il y a plus de myosites post-Covid.

Quels types de partenariats établissez-vous ?

Parmi nos collaborations académiques, nous pouvons citer celles avec Werner Stenzel de l'hôpital La Charité à Berlin et avec Penney Gilbert de l'université de Toronto. 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 2021

► Démarrage de l'essai clinique de comparaison du cyclophosphamide et du tacrolimus dans le syndrome des anti-synthétases

► Étude du rôle des muscles dans les myosites par l'approche multi-omiques (transcriptomique et protéomique)

► Étude en radiologie de toutes les atteintes pulmonaires au cours des myosites

► Étude des sous-populations lymphocytaires dans les poumons de malades

► Démonstration que la technologie NanoString permet de différencier les patients atteints de dermatomyosites avec auto-anticorps anti-TIF-1γ de ceux avec auto-anticorps anti-Mi-2

► Revue sur l'intérêt de l'IRM musculaire pour le diagnostic et le suivi des myosites

► Participation à l'étude sur le suivi de l'évolution des atteintes musculaires par IRM menée par le laboratoire de RMN

► Participation à l'étude ElecMyo, menée par le laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire, pour la validation d'une méthode de mesure du volume musculaire par bioimpédancemétrie.



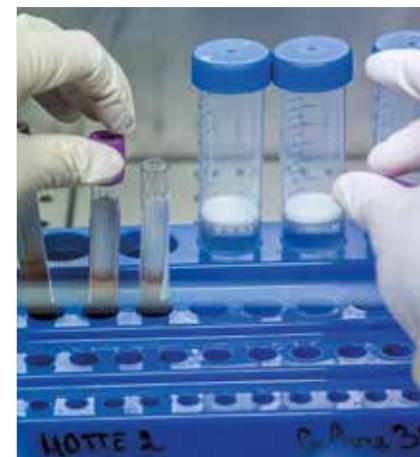
/// PERSPECTIVES 2022- 2023

► Démarrage de l'essai clinique avec le baricitinib, un inhibiteur de JAK (Janus kinase), dans les formes réfractaires de dermatomyosite

► Démarrage de l'essai clinique de thérapie cellulaire dans les myosites à inclusions par injection musculaire de fraction vasculaire stromale autologue issue du tissu adipeux

► Développement de trois essais cliniques de diverses molécules

► Poursuite des approches globales non supervisées en transcriptomique et protéomique



//// 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)
Hôpital La Charité de Berlin (Allemagne, Werner Stenzel)
Université de Toronto (Canada, Penney Gilbert)



Légende photo, voir page 90

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :

ANTOINE MUCHIR, PhD,
Chargé de Recherche Inserm, Responsable d'équipe au Centre de Recherche en Myologie

Quelle est la thématique de recherche de votre équipe ?

Antoine Muchir : *Notre équipe s'intéresse aux atteintes cardiaques 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 2021 ?

A. M. : *Dans le syndrome de la Progeria, nous avons mis en évidence que le métabolisme de NAD — un carburant essentiel de la cellule musculaire —*

explique, en partie, la mort des cellules de l'aorte [l'artère qui amène le sang du cœur vers tous les organes, ndlr.]. Puis, en collaboration avec le laboratoire I-Stem, nous avons identifié une petite molécule qui agit sur cette voie moléculaire et corrige le phénotype des cellules « malades ». NAD étant aussi diminué dans le tissu cardiaque des modèles canins de la myopathie de Duchenne, nous avons montré qu'un traitement ciblé améliore l'état musculaire des chiens atteints. Plus largement, l'intérêt d'une régulation du métabolisme de NAD se confirme. Dans les fibres musculaires d'un modèle murin de laminopathie, nous avons observé la présence anormale de la cofiline-1 qui contribue à la dégradation de l'unité contractile. De fait, en régulant son activité, nous avons amélioré l'état des souris malades.

Quelles sont les principales perspectives 2022 et 2023 ?

A. M. : *Nous allons continuer à essayer de comprendre en quoi le cytosquelette est perturbé par les mutations des lamines A*

Voies de signalisation et muscles striés

et C qui dérèglent le réseau d'actine, et à rechercher des approches thérapeutiques. La cartographie cellulaire au niveau des muscles squelettique et cardiaque dans la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (DMED) et la myopathie de Duchenne (DMD) va se poursuivre.

Concernant l'approche Crispr-Cas 9, nous allons vectoriser les différents outils pour les évaluer dans notre modèle murin de laminopathies.

Enfin, nous travaillons à l'élaboration de micros-tissus cardiaques en 3D à partir de cellules de malades. L'objectif est de disposer de modèles intermédiaires entre les cellules et les animaux.

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 établissons 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 2021

- Mise en évidence d'une voie moléculaire liée au métabolisme de NAD, impliquée dans la mort des cellules vasculaires lisses de l'aorte dans le syndrome de la Progeria
- Identification par criblage d'une molécule repositionnée qui corrige le phénotype des cellules vasculaires lisses de l'aorte modèles de la Progeria
- Amélioration du phénotype musculaire des chiens GRMD (modèles de la myopathie de Duchenne) traités avec cette molécule
- Poursuite de la cartographie cellulaire exhaustive des muscles squelettiques et cardiaques dans les dystrophies musculaires Emery-Dreifuss (DMED) et de Duchenne (DMD)
- Continuité du projet d'édition du génome avec Crispr-Cas 9 sur des modèles murins et des cellules souches iPS issues de patients dans les laminopathies
- Étude holistique des dérégulations métaboliques cardiaques dans la DMED



/// PERSPECTIVES 2022-2023

- Étude des liens entre les lamines A/C nucléaires mutées, le réseau d'actine et les microtubules, dans le tissu cardiaque
- Étude de l'organisation de la chromatine et de la régulation génique dans un contexte pathologique cardiaque (dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss et myopathie de Duchenne)
- Application de l'édition du génome avec Crispr-Cas 9 sur des modèles murins et des cellules iPS issues de patients, dans les laminopathies
- Élaboration de micros-tissus cardiaques en 3D à partir de cellules iPS (cellules induites à la pluripotence) issues de malades

/// COLLABORATIONS

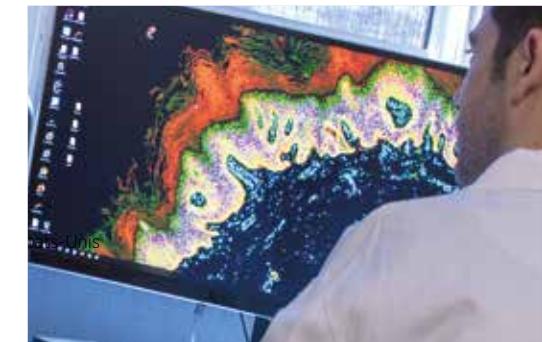
• **Au sein de l'Institut de Myologie**
Équipe #01, Génétique et physiopathologie des maladies neuromusculaires liées à la matrice extracellulaire et du noyau
Équipe #02, Organisation de la cellule musculaire et thérapie de la myopathie centronucléaire dominante
Groupe 5, Thérapie génique pour la DMD & physiopathologie du muscle squelettique

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

• **En France**
Service de cardiologie, Hôpital Cochin (Karim Wahbi)
Marseille Medical Genetics (Nicolas Lévy)
Institut Jacques Monod (Antoine Jégou et Guillaume Romet-Lemonne)
Institut Curie (Carsten Janke)
UMR_S970-INSERM Université de Paris (Jean-Sébastien Hulot)
Centre de Référence des Maladies Cardiaques Héritaires & Sorbonne Université, APHP (Philippe Charron)

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

• **Privées**
AlloMek Therapeutics, E





Légende photo, voir page 90

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 aux plus tardifs lors du vieillissement —, et dans la myasthénie congénitale génétique ou auto-immune et la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Quels ont été les faits marquants de l'année 2021 ?

Bertrand Fontaine : Avec le Dr Savine Vicart, nous avons publié les résultats positifs de l'essai Myomex qui a évalué la mexiletine par rapport à un placebo, dans la myotonie et la paramyotonie congénitales.

Cette étude montre que le traitement est bien toléré, fait diminuer la raideur musculaire et améliore la qualité de vie des patients.

L. S. : Par ailleurs, malgré le retard engendré par la Covid, nos études sur la mise en place de la jonction musculaire au cours du développement ont pu avancer.

En la matière, j'ai été coéditrice d'une édition spéciale de *Frontiers in Physiology* centrée sur les mécanismes moléculaires qui sous-tendent l'assemblage et la maintenance de la jonction neuromusculaire.

Nous avons également débuté de nouveaux projets sur le repositionnement de molécules thérapeutiques avec, notamment, l'obtention de la licence du brevet déposé en 2015 pour une stratégie

Connectivité neuromusculaire en santé et pathologies (NMCONNECT)

pharmacologique de régulation de la jonction neuromusculaire, signée avec un industriel, AMO Pharma.

Quelles sont les principales perspectives 2022 et 2023 ?

L. S. : Nous devrions avoir deux publications. L'une porte justement sur la manière dont 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 neuromusculaire en condition physiologique et pathologique.

Trois axes de recherche :

>Axe 1 :

Comment la 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 2021

>Publication des résultats positifs de Myomex, essai clinique mexiletine versus placebo dans la myasthénie congénitale et paramyotonie congénitale

>Publication d'une revue systématique des effets des thérapies pharmacologiques des canalopathies en fonction des mutations ou des groupes de mutations

>Étude portant sur la mise en place de la jonction neuromusculaire au cours du développement

>Co-édition de l'édition spéciale de *Frontiers in Physiology* sur l'assemblage et la maintenance de la jonction neuromusculaire

>Obtention de la licence du brevet déposé en 2015 pour une stratégie pharmacologique de régulation de la jonction neuromusculaire, signée avec un industriel (AMO Pharma)

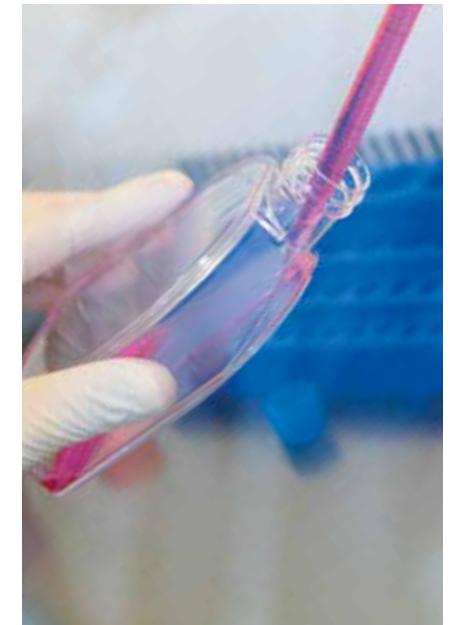
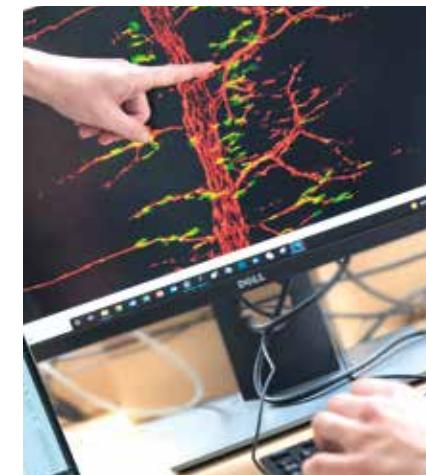
/// PERSPECTIVES 2022-2023

>Soumission d'un article sur la mise en place de la jonction neuromusculaire au cours du développement

>Soumission d'un article sur les principales voies dérégulées dans les diaphragmes embryonnaires

>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

Laboratoires 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)
AMO Pharma, États-Unis

Légende photo, voir page 90

Plateaux techniques

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, de fibroblastes différenciés en cellules musculaires et de cellules précurseurs de fibrose. Chacune apporte avant tout un soutien aux équipes de l'Institut de Myologie.

Quels ont été les faits marquants de l'année 2021 ?

V.M. : Un nouveau microscope électronique pour la recherche et le diagnostic a été installé au sein de la plateforme MyoImage. En outre, la plateforme travaille avec Norma B. Romero sur l'Atlas du Muscle (MyoAtlas). MyoLine a testé avec les cliniciens, la Myobank-AFM et le laboratoire d'histopathologie, un circuit pour la mise en culture de cellules à partir de résidus

de biopsies. Par ailleurs, elle a généré des lignées de cellules qui sont des précurseurs de fibrose.

Le réaménagement des locaux dédiés à MyoVector a largement débuté.

Deux nouveaux ingénieurs sont arrivés pour développer nos plateformes : Zoheir Guesmia sur MyoImage et Jessica Ohana sur MyoLine. Gilles Moulay, ingénieur de recherche a été recruté pour créer la plateforme de biologie moléculaire. Enfin, la procédure de recrutement d'un bio-informaticien pour la mise en place d'une nouvelle plateforme, MyoBim, dédiée à la bio-informatique, a été lancée.

Quelles sont les principales perspectives 2022 et 2023 ?

V.M. : À la demande des cliniciens, MyoLine pourra développer des lignées cellulaires porteuses de mutations intéressantes, à partir des résidus de biopsies. En outre, Marc Peschanski au laboratoire I-Stem, Daniel Stockholm et Anne Galy à Généthron, ont déposé un projet Sésame pour la mise en place d'une plateforme régionale de criblage, appelée PITCH pour Plateforme d'investigation des thérapeutiques sur cellules humaines, dans laquelle est impliquée MyoLine qui fournira des lignées cellulaires immortalisées.

Une jouvence sera réalisée sur certains appareils de MyoImage et des développements sont en discussion au sein du Centre de Recherche.

Nous espérons que la plateforme MyoBim verra le jour.

Par ailleurs, une plateforme de biologie moléculaire, coordonnée par Denis Furling de l'équipe REDs, va être mise en place. Dans un premier temps, elle se concentrera sur les approches Crispr-Cas 9 [un outil qui permet de corriger le matériel génétique, ndlr.] de manière à apporter un soutien à toutes les équipes de recherche qui mettent en œuvre ces approches. Elle va donc collaborer avec la plateforme MyoLine pour générer de nouvelles lignées avec cet outil.

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

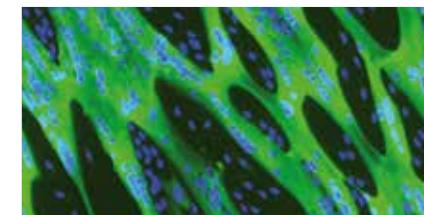
/ MYOIMAGE

Responsable :

Bruno Cadot, Chargé de recherche
Institut de Myologie

- 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 2021**, la plateforme MyoImage a répondu aux besoins des 10 équipes du Centre de Recherche pour 40 projets.

Plateaux techniques :
MyoImage,
MyoVector,
MyoLine



// MYOVECTOR

Responsable :

Sofia Benkhelifa-Ziyyat,
Chargée de recherche Institut
de Myologie

- 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, luciférase, LacZ, mSEAP
 - autres constructions diverses : CrispCas9, shRNA, U7snRNA
- Vecteurs destinés à des expériences in vivo visant à développer le transfert de gènes par les AAV à des fins thérapeutiques ou pour des études de la fonction génique

En 2021, la plateforme MyoVector a produit 7,3 10E14 génomes viraux pour 6 équipes du Centre de Recherche (équipes #1 à #6).

/// MYOLINE

Responsable :

Vincent Mouly,
PhD, Directeur de recherche CNRS

- Myoblastes humains : immortalisation par neutralisation de la sénescence répliquative 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 145 lignées cellulaires de myoblastes humains isolées de patients souffrant de plus de 27 maladies neuromusculaires différentes et de sujets témoins
- En 2021**, la plateforme MyoLine a créé 15 nouvelles lignées de myoblastes de patients et 10 lignées de fibroblastes. D'autre part, 262 ampoules de cellules ont été transférées à des équipes académiques ou privées en France et à l'étranger. Elle a cosigné 11 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.





Légende photo, voir page 90

pôle

Imagerie

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 2021 ?

B. M. et HR : Au niveau organisationnel, l'équipe s'est étoffée. Nous avons recruté trois nouveaux collègues, un ingénieur qualité, une radiologue et un manipulateur radiologue, et accueilli deux étudiants en thèse. Au niveau scientifique, les protocoles d'imagerie et de 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), ont bien avancé. Par ailleurs, nous avons pu démarrer l'étude observationnelle Jain COS2 qui porte sur les dysferlinopathies.

HR : Notre projet méthodologique d'évaluation rapide et simultanée du pourcentage de graisse et du T1, un paramètre reflétant l'activité de la maladie, financé par l'AIM et ayant également reçu un financement de l'ANR, a permis de démarrer un projet de thèse qui a débuté courant de l'année.

B. M. : En outre, nous avons appliqué cette méthodologie en clinique dans des maladies neuromusculaires, notamment

Laboratoire d'imagerie et de spectroscopie par RMN

inflammatoires, ce qui a donné lieu à une publication dans Radiology, une revue scientifique à fort impact.

Quelles sont les principales perspectives 2022 et 2023 ?

B. M. : Suite à l'obtention d'un financement doctoral, nous allons développer l'imagerie quantitative des muscles du pharynx afin d'avoir des valeurs de référence pour évaluer la dysphagie chez les patients atteints de dystrophie musculaire oculo-pharyngée (DMOP), en collaboration avec Capucine Trollet (Equipe #3).

H. R. : Nous allons continuer à travailler sur une « cartographie » du pH du muscle pour laquelle nous allons chercher de nouveaux financements.

Quels types de partenariats établissez-vous ?

H. R. : La collaboration entre tous les laboratoires du Centre d'Exploration et d'Evaluation Neuromusculaire (CEEN) de l'Institut de Myologie s'est structurée autour de l'arrivée d'un directeur, le Pr Fabrice Chrétien. 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

► Démarrage du 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

► Application de l'IRM dynamique à l'étude du muscle vieillissant et aux muscles du pharynx

► Démarrage du projet d'application des outils RMN dans les membres supérieurs de patients atteints de dysferlinopathies avec la Fondation Jain (Jain COS2)
► Publication dans Radiology de l'application clinique de la MRF (Magnetic resonance fingerprinting) dans les maladies neuromusculaires

/// PERSPECTIVES 2022-2023

► Application à d'autres 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

► Démarrage du projet d'imagerie quantitative des muscles du pharynx : obtention de valeurs de référence de la dysphagie chez les patients atteints de dystrophie musculaire oculo-pharyngée (DMOP)

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

► Établissement d'une méthode pour cartographier le pH intramusculaire

► Poursuite du projet d'intelligence artificielle pour l'accélération du traitement des données quantitatives

► Participation à l'essai clinique de thérapie génique de Généthon dans la dystrophie musculaire des ceintures liée à FKRP (LGMD R9)

► Participation à l'essai clinique de thérapie cellulaire dans les myosites à inclusions avec Olivier Benveniste (Équipe #8)

► Collaboration au projet d'IRM du cerveau et du muscle dans la myopathie de Becker de l'Institut du cerveau (ICM) de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière



//// COLLABORATIONS

• **Au sein de l'Institut de Myologie**
Les équipes du Centre d'Exploration et d'Evaluation Neuromusculaire (CEEN)
Les équipes du Centre de Recherche en Myologie Service de Neuro-Myologie
Plateformes I-Motion Enfants et I-Motion Adultes

• **Dans la galaxie AFM-Téléthon**
Laboratoire Généthon

• **En France**
École Nationale Vétérinaire d'Alfort (ENVA), Maisons-Alfort
Institut du cerveau (ICM)
de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière

• **À l'international**
Hôpital universitaire de Berne
(Suisse, Olivier Scheidegger et Fabian Balsiger)
Jain Foundation (États-Unis)
Hôpital universitaire d'Erlangen
(Allemagne, Armin Nagel et Teresa Gerhalter)

Légende photo, voir page 90



pôle histopathologie

Laboratoire d'histopathologie

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :
RESPONSABLE :
TERESINHA EVANGELISTA, MD

Quelle est la thématique de votre équipe ?

Teresinha Evangelista : 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 recherchons 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 2021 ?

T. E. : L'Atlas du Muscle, la base de données collaborative en images sur le muscle, en ligne sur le site internet de l'Institut de Myologie, que nous avons créée, s'est

considérablement étoffé avec désormais plus de 5 000 images accessibles. Par ailleurs, nous avons achevé le travail sur la morphométrie des fibres musculaires des enfants, c'est-à-dire la détermination des paramètres de normalité de la taille des fibres de 0 à 18 ans. Nous avons également collaboré avec l'université de Strasbourg au développement d'une application web afin de digitaliser et d'exploiter des données multimodales — notamment des données d'histologie — de patients. Toujours en matière de collaboration, nous venons de rejoindre le projet Lysauni sur la maladie de Pompe auquel participent le Pr Pascal Laforêt de l'Hôpital de Garches et Marie-Anne Colle du laboratoire PAnTher de l'Inrae à Nantes. L'objectif est de comprendre pourquoi certains patients ne répondent pas aux traitements.

Quelles sont les principales perspectives 2022 et 2023 ?

T. E. : Nous allons bien sûr continuer à collaborer avec les cliniciens et les généticiens afin de caractériser de nouveaux gènes identifiés. Nous allons également poursuivre nos travaux d'identification et de développement de marqueurs de myopathies « associées » à des agrégats

protéiques ou à l'autophagie. La recherche de signatures moléculaires de myopathies congénitales génétiquement identifiées va aussi continuer, ainsi que le projet de recherche de biomarqueurs pour les dysferlinopathies (LGMD R2) mené avec Xavier Nissan du laboratoire I-Stem. Enfin, nous avons pour ambition d'accompagner notre laboratoire dans la transition numérique et notamment la digitalisation de nos collections et ceci de façon coordonnée avec les autres équipes de l'Institut.

Quels types de partenariats établissez-vous ?

T. E. : 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. Enfin, mon arrivée à la tête du laboratoire d'histopathologie — à la suite du départ en retraite du Dr Norma Beatriz Romero — a permis un rapprochement avec l'Unité fonctionnelle de pathologie neuromusculaire du laboratoire de neuropathologie de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, afin d'avoir une structure d'excellence qui couvrira le champ du nerf au muscle..



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 2021

Activité diagnostique

- Plusieurs centaines de biopsies musculaires analysées ou ré-analysées
- Une cinquantaine de cas étudiés en microscopie électronique
- Plus de 5000 biopsies musculaires qualifiées recensées dans notre base de données collaborative, l'Atlas du Muscle

Activité de recherche

- Myopathies congénitales et nouveaux-nés : caractérisation morphologique
- Maladie de Pompe : participation au projet Lysauni d'étude des patients non répondeurs aux traitements (collaboration avec Pascal Laforet et Marie Anne Colle)

- Maladies neuromusculaires : étude chez les sujets présymptomatiques de la sclérose latérale amyotrophique (étude PREALS).
- Projet mères transmettrices dans la myopathie de Duchenne (collaboration avec UCL)
- Analyse transcriptomique de biopsies musculaires de patients atteints de LGMD R2 (collaboration avec Xavier Nissan - I-Stem)
- Établissement des caractères morphométriques des fibres musculaires « normales » chez les enfants de 0 à 18 ans

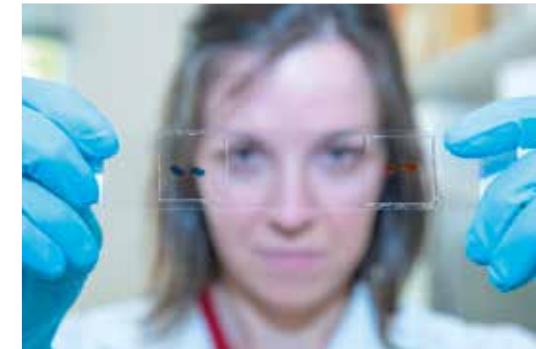
/// PERSPECTIVES 2022- 2023

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 de la collection d'images



/// COLLABORATIONS

- **Au sein de l'Institut de Myologie**
L'ensemble des équipes, des laboratoires, du service de Neuro-Myologie et des autres pôles scientifiques de l'Institut de Myologie

- **Au sein de la galaxie AFM-Téléthon**
Laboratoires Généthion et I-Stem à Evry

- **En France**
IGBMC, Illkirch
GHUPS, Paris
Hôpital Raymond Poincaré, Garches
Hôpital Trousseau
Inrae, Nantes

- **À l'international**
NIH, États-Unis
Harry Perkins Institute of medical research, Australie
Université de Sao Paulo, Brésil
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelone, Espagne
Hôpital Garrahan, Buenos Aires, Argentine
UCL, Londres, Grande-Bretagne



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 2021 ?

J.Y. H. : Nous avons développé des procédures qualifiées — y compris des vidéos de formation — pour les MyoTools, en vue de leur utilisation dans les essais cliniques multicentriques. L'ElecMyo, dispositif innovant de mesure du volume musculaire par bioimpédancemétrie, a quant à lui été intégré dans quatre protocoles cliniques.

Dans le cadre du programme AssistMyo, deux essais cliniques d'évaluation d'exosquelettes chez des patients adultes ont débuté. Concernant le diaphragme, nous avons obtenu un financement important de l'ANR pour le projet Ultradiaph, coordonné par l'Institut de Myologie. L'objectif est de développer de nouveaux biomarqueurs ultrasonores pour améliorer la prévention et la prise en charge du dysfonctionnement des muscles respiratoires. En outre, nous avons démarré une étude sur les performances diagnostiques d'une nouvelle méthode non invasive d'évaluation de la fonction du diaphragme.

Enfin, les évaluations des capacités fonctionnelles des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) traités avec le Spinraza, de ceux inclus dans l'histoire naturelle FKRP et dans l'essai de Dynacure, se sont poursuivies.

Quelles sont les principales perspectives 2022 et 2023 ?

J.Y.H. : L'industrialisation du MyoAnkle et du MyoQuad va s'achever et ces deux MyoTools seront intégrés dans deux études cliniques. Grâce à un financement européen, nous

Laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire

allons poursuivre le développement du projet d'évaluation des patients à distance avec des objets connectés et la visioconférence. En parallèle, en partenariat avec le laboratoire Roche, nous allons évaluer le suivi des malades à domicile par un kinésithérapeute. Par ailleurs, nous allons essayer d'ouvrir un observatoire de l'exercice physique dans les maladies neuromusculaires auprès du Service de Neuro-Myologie. L'objectif est de déterminer si l'exercice a un rôle protecteur ou délétère en fonction des pathologies et de l'état clinique du patient.

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 le laboratoire 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
- > **Études** d'histoires naturelles pour une meilleure connaissance de la physiopathologie des maladies neuromusculaires
- > **Essais** thérapeutique
- > **Études** de surveillance après mise sur le marché
- > **Prestation** de services

// ACTIVITÉS 2021

- > Les outils et méthodes du laboratoire ont été impliqués dans plus de 20 projets de recherche clinique
- > Développement de procédures qualifiées des MyoTools (y compris vidéos de formation)

/// PERSPECTIVES 2022 - 2023

- > Valorisation d'ElecMyo (méthode de mesure du volume musculaire par bioimpédancemétrie) : intégration dans cinq protocoles cliniques
- > Poursuite du processus d'industrialisation du MyoQuad et du MyoAnkle
- > RespiMyo : Poursuite de la validation de méthodes non invasives d'évaluation du diaphragme par échographie ultrarapide et élastographie
- > Projet Ultradiaph (biomarqueurs ultrasonores pour évaluation muscles respiratoires) : obtention d'un financement de l'ANR
- > Participation aux études GNT-014-MDYF et GNT-016-MDYF de Généthon dans la myopathie de Duchenne (DMD)
- > Participation à l'étude clinique LGMD R9 (FKRP), à l'essai clinique Dynacure (myopathies myotubulaires et centronucléaires) et au projet SMOB (identification biomarqueurs pertinents pour suivre l'évolution des malades atteints de SMA de type II et III avec ou sans traitement)
- > Observatoire SMA : évaluation de l'évolution des capacités fonctionnelles des adultes traités par Spinraza (nusinersen)
- > AssistMyo : démarrage de deux études d'évaluation d'exosquelettes pour la compensation des membres supérieurs et inférieurs
- > Projet de télé-évaluation des patients via une plateforme numérique intégrant les outils d'évaluation à distance (objets connectés, évaluation de kinésithérapie par visioconférence, etc.) : Obtention d'un financement dans le cadre de l'European Joint Programme on Rare Diseases (EJP RD)
- > Analyse du traitement rapamycine à long terme
- > Publication des résultats de l'étude MGEX d'évaluation de l'exercice à domicile dans la myasthénie auto-immune.

- > Production industrielle du MyoQuad et du MyoAnkle et intégration à deux études cliniques
- > Valorisation industrielle d'ElecMyo
- > Programme AssistMyo : démarrage d'un protocole additionnel
- > Démarrage du projet de télé-évaluation des patients, en collaboration avec l'université de Newcastle (Grande Bretagne)
- > Évaluation du suivi à domicile des patients par un kinésithérapeute, en partenariat avec Roche
- > Démarrage des protocoles ReSolve dans la dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD) et NDM1 dans la dystrophie myotonique de type 1 (DM1), et un essai thérapeutique dans la glycogénose de type 3 (GSD3) avec Ultragenyx.
- > Ouverture d'un observatoire de l'exercice physique dans les maladies neuromusculaires

/// COLLABORATIONS

- **Au sein de l'Institut de Myologie**
La plupart des équipes du Centre de Recherche, les laboratoires du Centre d'Exploration et d'Évaluation Neuromusculaire (CEEN) et les plateformes I-Motion Adultes et Enfants
- **Dans la galaxie AFM-Téléthon**
AFM-Téléthon, les laboratoires Généthon et I-Stem à Évry
- **En France**
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière (pneumologie, soins intensifs, Institut du Cerveau, neurologie, biochimie), BioMaps Université Paris-Saclay, ISIR, Réseau Filnemuss Université Paris-Saclay, ISIR, Réseau Filnemuss
- **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

Myobank

Légende photo, voir page 90

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

Quel est le rôle de votre équipe ?

Maud Chapart-Leclert : Nous encourageons et accompagnons les études sur les maladies neuromusculaires 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 : En outre, nous aidons les équipes à être en conformité avec la réglementation sur les recherches impliquant la personne humaine (RIPH). Enfin, nous sommes aussi de plus en plus sollicités pour les essais cliniques.

Quels ont été les faits marquants de l'année 2021 ?

S. V. : Avec I-Motion Enfants, nous avons poursuivi le traitement des prélèvements du patient inclus dans l'essai Aspiro et de ceux des malades atteints de myopathie de Duchenne traités avec l'éteplirsén dans le cadre de l'essai évaluant une augmentation progressive des doses. L'essai DYN101 dans la myopathie centronucléaire avec I-Motion Adultes s'est également poursuivi.

S. V. : Nous avons mis à disposition des échantillons à Généthon afin que soit mises au point des techniques d'immuno-marquages pour le futur essai de thérapie génique dans les gamma-sarcoglycanopathies. Plus largement, malgré la pandémie, nous n'avons jamais été autant sollicités et nous avons traité 33 nouvelles demandes de ressources biologiques.

M. C.L. : Ainsi, nous avons fourni entre autres au groupe de Piera Smeriglio (BOND), les prélèvements effectués à 7 moments

Myobank-AFM

différents de 8 malades atteints d'amyotrophie spinale, traités avec le Spinraza (nusinersén). Les cessions pour cette collection représentent des centaines d'échantillons !

Quelles sont les principales perspectives 2022 et 2023 ?

M. C.L. : Nous allons collaborer à des études sur les dystrophies musculaires congénitales liées au collagène 6 et à LAMA 2.

S. V. : En parallèle, va débuter une collecte nationale de biopsies pour les laminopathies. Enfin, nous collaborerons à l'étude STRONG sur le vieillissement musculaire (sarcopénie).

Quels types de partenariats établissez-vous ?

S. V. : Nous collaborons avec l'ensemble des équipes de l'Institut des Biothérapies (Institut de Myologie, Généthon et I-Stem) 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 donne un avis et valide l'ensemble des demandes et des prestations associées. Enfin, nous collaborons étroitement avec la plateforme MyoLine et la banque d'ADN du laboratoire Généthon qui nous fournit du matériel que nous traitons pour d'autres équipes de recherches scientifiques.



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. **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 2021

En 2021, la Myobank-AFM a été remerciée dans 13 publications scientifiques.

- >**Renouvellement de la certification NF S96-900 (AFNOR) pour les trois prochaines années
- >**Poursuite de l'essai Aspiro dans la myopathie myotubulaire liée à l'X
- >**Poursuite du traitement des biopsies de l'essai DYN101 dans la myopathie centronucléaire
- >**Collecte d'échantillons contrôles en prévision d'un essai de thérapie génique dans la LGMD R9 (FKRP)

- >**Traitement des prélèvements effectués dans l'essai MIS510N d'escalade de doses d'éteplirsén dans la myopathie de Duchenne
- >**Poursuite de la collecte « Myopath » dans la myasthénie
- >**Mise en place d'une grille de valorisation des ressources biologiques et des prestations à destination des laboratoires privés

- >**Collecte dans les dystrophies musculaires congénitales liées à COL 6 (service de Neuro-Myologie) et LAMA 2 (I-Motion Enfants)
- >**Projet Myopilot de comparaison standardisée de l'efficacité de greffe de différenciées catégories de cellules progénitrices musculaires humaines : « blanchiment » des cellules

/// PERSPECTIVES 2022-2023

- >**Poursuite de la collecte de ressources biologiques dans les maladies neuromusculaires et du muscle
- >**Poursuite de la collecte d'échantillons contrôles en prévision d'un essai de thérapie génique dans la LGMD R9 (FKRP)
- >**Reprise de la collecte d'échantillons de muscles frais pour la mise au point d'un modèle préclinique de xénogreffe
- >**Collecte nationale de biopsies de malades atteints de laminopathies
- >**Collecte de muscles témoins pour le projet STRONG sur la sarcopénie

//// COLLABORATIONS

- **Au sein de l'Institut de Myologie**
Équipes du Centre de Recherche, 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**
Laboratoires Généthon et I-Stem à Evry
- **En France**
Collaborations académiques et industrielles (Dijon, Lille, Tours, Limoges, Angoulême, etc.)
- **À l'international**
Collaborations académiques et industrielles (Italie, Grande-Bretagne, États-Unis, Japon, Canada, etc.)



03

Activités cliniques

La prise en charge clinique des patients neuromusculaires est au **cœur des activités de l'Institut de Myologie**. Elle se décline au travers de plusieurs pôles : le service de Neuro-Myologie comprenant également une équipe de psychologues, les deux plateformes d'essais cliniques **I-Motion Enfants et Adultes**, et le **service Registre et Bases de Données**. Toutes ces équipes pluridisciplinaires interagissent avec l'ensemble des services, plateformes et laboratoires de l'Institut de Myologie pour accélérer l'accès aux soins, l'accompagnement et le suivi des malades neuromusculaires et pour évaluer de nouveaux traitements et réaliser des essais cliniques innovants.



Service de Neuro-Myologie

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :

BERTRAND FONTAINE, PU-PH,

SORBRAND FONTAINE, AP-HP

TANYA STOJKOVIC, PH, P-HP,

Médecin Coordinateur du centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile de France, Pitié-Salpêtrière

MARCELA GARGIULO, psychologue clinicienne, Institut de Myologie, PU en psychologie, Université de Paris Cité

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 leurs complications, la prise en charge thérapeutique, le conseil génétique, l'accompagnement du patient tout au long de ce parcours, et 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 2021 ?

BF : Avec le Dr Savine Vicart, nous avons publié les résultats positifs de l'essai Myomex qui a évalué la mexiletine par rapport à un placebo, dans la myotonie et la paramyotonie congénitales. Cette étude montre que le traitement est bien toléré, fait diminuer la raideur musculaire et améliore la qualité de vie des patients. De fait, ce médicament est aujourd'hui prescrit aux patients.

T. S. : Plusieurs Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) ont été ouvertes. Pour les myopathies non-étiquetées, il s'agit d'identifier les malades qui bénéficieront du séquençage très haut débit dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025. Celle pour l'amyotrophie spinale qui se réunit mensuellement, permet de choisir entre les traitements disponibles, le Spinraza® (nusinersen) ou l'Evrysdi® (risdiplam). Enfin, le service a participé à l'activité de Filnemus concernant la pandémie : collecte des données sur les patients qui ont eu la Covid-19, projet Va-C-NEMUS sur la vaccination, recommandations, etc.

B. F. : En la matière, les hôpitaux n'ayant pas été soumis au pass vaccinal, nous avons gardé des mesures de protection importantes.

Service de Neuro-Myologie

Plus largement, la pandémie a fait évoluer notre organisation. La téléconsultation y a trouvé une place pérenne qui répond à la demande de certains patients. Nous avons maintenu le principe d'une prise de contact avec les patients en amont de leur consultation ou de leur hospitalisation, ce qui permet de personnaliser l'accueil. Enfin, il y a eu un travail important de réorganisation du service pour gagner en fluidité. Nous avons réparti l'arrivée des patients afin de minimiser leur temps d'attente, mais aussi la présence des médecins sur toute la semaine.

T. S. : En fin d'année, la consultation de transition enfants-adultes est devenue effective avec les premiers passages de patients.

Marcela Gargiulo : La crise sanitaire a été une rude épreuve pour nos patients et leurs familles. Durant cette période difficile, nous avons développé une cellule d'aide psychologique en distanciel pour les patients suivis dans le service. Aujourd'hui ces consultations se sont largement développées. Elles permettent à une large partie des patients de bénéficier d'un soutien psychologique sans se déplacer de leur domicile. Un autre fait important est la mise en place de la consultation de transition enfant-adulte, dans laquelle l'équipe de psychologues est très impliquée aux côtés de l'équipe médicale.

Quelles sont les perspectives 2022 ?

B. F. : Les actions qui ont été réalisées pour améliorer les conditions d'accueil des patients vont se poursuivre avec comme perspective de développer l'éducation thérapeutique. Nous allons travailler notamment sur la douleur et les prises de sang chez les malades neuromusculaires. Nous allons également améliorer la prise en charge pneumologique. Enfin, nous souhaitons reconstruire les relations avec des spécialités médicales dont ont besoin les patients, mais qui ne sont pas disponibles dans le service, comme par exemple la nutrition ou l'ophtalmologie.

T. S. : En matière d'études cliniques, le nombre d'essais interventionnels, c'est-à-dire thérapeutiques, tend à augmenter par rapport aux études observationnelles avec par exemple le démarrage de l'essai clinique dans la dystrophie musculaire des ceintures avec déficit en FKRP (LGMD R9) dont Généthon est promoteur. Par ailleurs, la RCP des neuropathies héréditaires non étiquetées va ouvrir.

M. G. : Nous aimerions créer un groupe de parole de patients jeunes adultes concernés par la maladie de Steinert, à l'image de ceux déjà existant pour des patients neuromusculaires jeunes adultes et pour des personnes concernées par la Myasthenia Gravis.

Quelles sont vos principales collaborations ?

B. F. : Le fait que je sois chef du service de Neuro-Myologie et directeur du Centre de Recherche de l'Institut de Myologie est un élément fédérateur entre les chercheurs et les cliniciens. En outre, il existe un lien très fort entre notre service qui est à 80 % Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP) et I-Motion Adultes qui est une structure purement Association Institut de Myologie. Ainsi, le Dr Giorgia Querin, neurologue et responsable de la plateforme d'essais cliniques I-Motion a aussi une consultation

chez nous, et elle fait participer les patients suivis dans le service aux essais cliniques. C'est une organisation unique en France dont le secret de la réussite repose sur notre capacité à travailler tous ensemble.

T. S. : Par ailleurs, nous sommes en lien avec certaines équipes du Centre de Recherche (je fais aussi partie de l'équipe #1, dirigée par Gisèle Bonne). Nous collaborons également avec Filnemus. Et nous participons au projet Myopharm porté par l'AFM-Téléthon et à celui sur les dysferlinopathies en collaboration avec I-Stem.

B. F. : Là encore, le fait que je sois le directeur médical et scientifique de l'Institut de Myologie facilite la coordination de ses ressources et de celles de la galaxie AFM-Téléthon. En la matière, nous continuons à consolider les collaborations avec Généthon et I-Stem.

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

M. G. : L'équipe de psychologues collabore de manière étroite avec les neurologues du service, les médecins traitants et les services régionaux de l'AFM-Téléthon. Nous œuvrons pour établir des liens entre la ville et l'hôpital afin que nos patients bénéficient de soins psychologiques en cas de besoin.

// REPÈRES

L'équipe compte :

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

“ Le plateau technique

permet des consultations neurologiques, une prise en charge fonctionnelle et psychologique, et permet d'effectuer des électromyogrammes, des explorations cardiologiques et fonctionnelles respiratoires, de l'imagerie et des biopsies musculaires ainsi que des explorations myométriques. ”



Psychologie et neuropsychologie

Équipe Psychologie et neuropsychologie

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS : **MARCELA GARGIULO**, psychologue clinicienne, Institut de Myologie, PU en psychologie, Université de Paris Cité **NATHALIE ANGEARD**, neuropsychologue, AFM-Téléthon

Quelle est la thématique de recherche 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. Deux types de recherches sont menées actuellement dans notre équipe. L'une sur l'annonce du diagnostic d'une maladie neuromusculaire à l'âge adulte (Bettina Beaujeard) et l'autre sur la surcharge des parents dont l'enfant est atteint de SMA (Sophie Boursange).

Nathalie Angeard : Concernant la neuropsychologie, nous étudions des troubles neurocognitifs et socio-émotionnels chez l'enfant et chez l'adulte et l'impact de

vulnérabilités neurogénétiques précoces notamment neuromusculaires.

Quels ont été les faits marquants de l'année 2021 ?

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). Grâce à un contrat doctoral de l'université Paris Cité, Jade Lanfranchi prolongera ces travaux et étudiera en particulier le développement de l'empathie chez les enfants atteints de dystrophinopathie.

M. G. : Nous avons publié un article sur l'expérience de notre équipe pendant la crise sanitaire et notamment sur le suivi psychologique des patients en distanciel. Nous avons également publié un ouvrage collectif sur les Dispositifs thérapeutiques dans la clinique du handicap et la maladie somatique.

Quelles sont les principales perspectives 2022-2023 ?

N. A. : Nous participerons activement à

une étude internationale sur les troubles visuo-constructifs des patients atteints des formes infantiles, juvéniles et classiques de la dystrophie myotonique de type 1 (DM1). Nous collaborons à un projet multicentrique national sur les troubles neurocognitifs, d'adaptation sociale et psychopathologiques chez les patients (adultes et enfants) atteints de myopathie de Becker. Enfin, nous participerons au Workshop de l'ENMC sur les interventions psychologiques dans les maladies neuromusculaires qui se tiendra à Amsterdam en mai 2022.

Quels types de partenariats établissez-vous ?

M. G. : En interne, nous interagissons avec les myologues du Service de Neuro-Myologie et les Services Régionaux de l'AFM-Téléthon. Par ailleurs, nous enseignons en médecine et en psychologie pour faire connaître les enjeux psychologiques et sociaux des maladies neuromusculaires. Nous avons des partenaires universitaires nationaux externes et à l'étranger, en Argentine et au Chili.

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



Pr. Marcela Gargiulo

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 2021

► Fin des inclusions de l'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).

► Fin des inclusions de l'étude ANM-NA : 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).

► Étude DIRAGEN : étude sur les atteintes des familles concernées par des maladies neurodégénératives concernant les directives anticipées et la fin de vie.

► Étude du développement de l'empathie chez les enfants atteints de dystrophinopathie.

/// PERSPECTIVES 2022-2023

► 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 visuo-constructifs dans la DM1 : approche life-span (Espagne, Suède et France)

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

► Colloque sur le Handicap Invisible (24 et 25 novembre 2022) organisé par le Séminaire International Interuniversitaire sur la Clinique du Handicap (SIICLHA)

► Parution d'un ouvrage collectif dirigé par le Pr Marcela Gargiulo et le Pr Jean Louis Mandel, sur la recherche en Sciences humaines et sociales dans le champ des maladies rares en collaboration avec la Fondation Maladies Rares (fin 2022).

/// 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 (Claudia Castiglioni, Clinique Las Condes, Santiago de Chile)



Dr. Nathalie Angeard



I-Motion Enfants

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :
GIORGIA QUERIN, MD-PhD, AP-HP,
Directrice de la plateforme

Quelles sont les activités d'I-Motion Enfants ?

Giorgia Querin : I-Motion est une plateforme dédiée aux essais cliniques innovants menés dans les maladies neuromusculaires de l'enfant et neuropédiatriques rares. Par ailleurs, elle a une activité de soins en lien avec le centre de référence de l'Hôpital Trousseau à Paris 12^{ème} où elle se situe, et elle participe à l'étude d'histoires naturelles de certaines pathologies.

Quelles ont été les faits marquants de l'année 2021 ?

G. Q. : Le premier est la publication des résultats positifs de l'essai FIREFISH (mené en partie à I-Motion), démontrant l'efficacité et la bonne tolérance du risdiplam dans le traitement de l'amyotrophie spinale de type 1.

Un deuxième a été l'effet indésirable survenu lors de l'essai clinique de thérapie génique par microdystrophine dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), dont Généthon est le promoteur. Suite à cet incident, l'équipe a montré sa capacité à gérer ce type de traitement très innovant et ses potentielles conséquences et à accompagner au mieux les patients et leur famille lorsqu'ils sont confrontés à ce type d'effets secondaires. D'autre part, la plateforme a gagné en compétence, ce qui renforce sa position de leader en France dans l'utilisation de la thérapie génique dans les maladies neuromusculaires. De fait, par exemple, pour l'amyotrophie spinale (SMA), la plateforme continue de proposer le Zolgensma®, une thérapie génique « classique », en plus du nusinersen (Spinraza®), un oligonucléotique antisens, et du risdiplam (Evrysdi®), un traitement pharmacologique.

Quelles sont les principales perspectives 2022 et 2023 ?

G. Q. : Au niveau des essais cliniques, nous avons plusieurs challenges positifs : une étude multicentrique d'histoire naturelle

dans LAMA2 dont l'Institut de Myologie est promoteur et l'AFM-Téléthon un financeur, ainsi que des études de phase I de thérapie génique et d'oligonucléotides antisens dans la DMD et la SMA. Au niveau structurel, ayant repris la direction d'I-Motion Enfants, cela me permet de poursuivre le rapprochement des deux plateformes au travers du partage des expertises et compétences réciproques. L'objectif : avoir à terme un pôle essais cliniques qui va de l'enfant à l'adulte.

Quels types de partenariats établissez-vous ?

G. Q. : Nous sommes souvent associés à l'élaboration des essais de phase 1/2. Lors des essais de phase 3, nos expertises permettent d'exécuter les protocoles avec une grande qualité. 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. Nous partageons aussi notre expérience des essais avec les centres de références du réseau Filnemus (la filière de santé des maladies neuromusculaires). Enfin, au sein de l'Institut de Myologie, nous allons renforcer les liens avec le Centre de Recherche et le Centre d'Exploration et d'Evaluation Neuromusculaire (CEEN).



Dr. Giorgia Querin



POUR APPROFONDIR

/ THÈME

Essais cliniques pédiatriques et soins dans les maladies neuromusculaires

// ACTIVITÉS 2021

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

Essais cliniques

Amyotrophie spinale

SUNFISH - Roche - risdiplam (épissage de SMN2) - 6 patients
AVXS-101-LT-002 - AveXis - AVXS-101 (suivi thérapie génique) - 3 patients
IONIS-CSII-SHINE - Biogen - nusinersen (épissage de SMN2) - 4 patients

Dystrophie musculaire de Duchenne

SRP-4658-402 - SRP 4658-102 OLE - Sarepta - étéplirsén (saut de l'exon 51) - 5 patients
ESSENCE - Sarepta - SRP-4045 et SRP-4053 (saut des exons 45 et 53) - 9 patients
ITALFARMACO 51 - Givinostat (inhibition de l'activité des histones désacétylases) - 8 patients
FGCL-3019-093 - FGCL-3019-094 - Fibrogen - pamrevlumab (limiter la fibrose / DMD) - 8 patients
GNT-016-MDYF - Généthon - Thérapie génique DMD - 1 patient
PTC-PASS - PTC - Translarna (translecture de codon STOP) - 7 patients

Myopathie myotubulaire

ASPIRO - Audentes Therapeutics - AT132 (thérapie génique) - 1 patient

Myopathie de Steinert (DM1)

PIP4 et PIP7 - Lupin - Utilisation de la méxilétiline dans les syndromes myotoniques non dystrophiques - 1 patient

Gangliosidose à GM1

P1-GM-101 - Lysogène - LYS-GM101 (thérapie génique / gangliosidose à GM1) - 1 patient

Histoires naturelles et registres

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 - 17 patients
PTC-AADC-MA-406 - PTC - Registre de patients avec un déficit en AADC - 1 patient

/// PERSPECTIVES 2021 - 2022

8 nouvelles études (7 sponsors)

sont déjà planifiées, incluant une vingtaine de patients.

C3391002 - Pfizer - Thérapie génique DMD - 5 patients envisagés

NusiMFM - CHU Lyon - Application de l'échelle MFM à des patients SMA traités par Nusinersen - 5 patients envisagés

REALITY - Biogen - Casque de réalité virtuelle pour réduire la douleur et l'anxiété lors des injections intrathécales de nusinersen - 15 patients envisagés

SRK-105 - Scholar Rock - apitegromab dans l'amyotrophie spinale - 10 patients envisagés

DYNE251-DMD201 - Dyne Ph - DYNE 251 (exon skipping exon 51) dans la DMD - 3 patients envisagés

MFM Play - CHU Lyon - Utilisation d'une tablette proposant l'échelle MFM aux patients pédiatriques sous forme de jeu - 15 patients envisagés

NH LAMA2 - AIM - Histoire naturelle LAMA 2 - 15 patients envisagés

Ionis NH0005 - Ionis - Histoire naturelle de patients atteints de la maladie de Pelizaeus-Merzbacher - 6 patients envisagés

//// COLLABORATIONS

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



I-Motion Adultes

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :
GIORGIA QUERIN, MD-PhD, AP-HP,
 Directrice 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 2021 ?

G. Q. : Notre activité a continué de croître. Par exemple, nous sommes le deuxième centre recruteur en France pour l'essai clinique international de phase III, PREMIER, mené par le laboratoire Pharnext dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A). De même, avec 41 malades inclus sur les 60

prévus, nous sommes le deuxième centre pour l'Observatoire SMA (Amyotrophie spinale). Aujourd'hui, nous sommes donc en capacité de répondre aux demandes des industriels, mais pas seulement. Nos compétences réglementaires et scientifiques ont été mises, de plus en plus souvent, au service des équipes de recherche de l'Institut de Myologie afin de faciliter le passage du préclinique à la clinique. Ainsi, l'activité de l'Institut en tant que promoteur a augmenté. Enfin, nous avons recruté un ingénieur qualité afin que les procédures de prise en charge des essais et de suivi des patients soient encore améliorées et identiques pour les deux plateformes d'essais cliniques I-Motion Adultes et I-Motion Enfants.

Quelles sont les principales perspectives 2022 et 2023 ?

G. Q. : Divers essais cliniques de phase I vont débuter dont celui de thérapie génique dans la myopathie des ceintures liées à FKRP (LGMD R9), un projet porté par

le laboratoire Généthon. Cela confirme que l'équipe a les compétences nécessaires à cette phase lourde et complexe car ces produits innovants n'ont encore jamais été évalués chez les malades. Par ailleurs, de nombreuses études multicentriques dont l'Institut de Myologie est promoteur, vont se mettre en place. En conséquence, I-Motion sera en charge de toute la gestion de ces études. Enfin, nous allons continuer à répondre aux nombreuses sollicitations des promoteurs industriels et académiques.

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, les laboratoires Généthon et I-Stem. Enfin, bien sûr, nous collaborons avec les équipes scientifiques, mais aussi juridiques et administratives, de l'Institut de Myologie.

POUR APPROFONDIR

/ RIPH1 (RECHERCHE INTERVENTIONNELLE)

- > **UCB MG0007** : Ac. rozanolixizumab pour la myasthénie généralisée – Promoteur : UCB Pharma – 4 patients en cours de suivi – Phase 3
- > **RA101495-02.202** : zilucoplan pour la myopathie nécrosante auto-immune – Promoteur : Ra-Pharma (ex. Ra Pharmaceuticals) – 5 patients inclus (essai terminé) – Phase 2
- > **IgPro20_3007** : IgPro20 (Hizentra®) pour les dermatomyosites – Promoteur : CSL Behring – 2 patients prévus, 1 patient recruté – Phase 2
- > **CLN-PXT3003-06** : PXT3003 dans la CMT-1A – Promoteur : Pharnext – 28 patients recrutés, 18 en cours de suivi – Phase 3
- > **COMET et NeoGea-EXT** : études testant l'efficacité de l'avaglusosidase dans la maladie de Pompe – Promoteur : Sanofi - 4 patients en cours de suivi – Phase 3
- > **DYN101 C101 – UNITE-CNM** : oligonucléotide antisens pour le traitement des myopathies centronucléaires – Promoteur : Dynacure - 5 patients inclus, 2 patients en cours de suivi – Phase 1
- > **RENO01-201 / STRIDE** : RENO01 dans la myopathie mitochondriale primaire – Promoteur : Reneo Pharma Ltd. – 8 patients prévus – Phase 2

// RIPH2 : RECHERCHES INTERVENTIONNELLES AVEC RISQUES ET CONTRAINTES MINIMES

- > **GNT-015-FKRP** : Dystrophie musculaire des ceintures avec déficit en FKRP (LGMD R9) – Promoteur : Généthon – 19 patients inclus et suivis
- > **JAIN-COS2** : Dysferlinopathie (LGMD R2) – Promoteur : Institut de Myologie – 15 patients inclus et suivis
- > **NH-SMA / SMOB** : SMA de type III et IV – Promoteur : APHM – 9 patients inclus et suivis sur 20 prévus
- > **Exo-KG01 & Exo-NMD1** : exosquelettes dans les maladies neuromusculaires – Promoteur : Institut de Myologie – 32 patients inclus
- > **MetaDLM_CMT2A** : analyse en métabolomique des facteurs modificateurs du phénotype dans la CMT 2A – 4 patients inclus
- > **STRONG** : Sarcopénie – Promoteur : Institut de Myologie – 50 patients prévus
- > **MYAPATH** : collection d'échantillons visant à analyser les facteurs modificateurs du phénotype clinique dans une cohorte de patients atteints de myasthénie auto-immune – Promoteur : Institut de Myologie – 17 patients inclus

/// ÉTUDES RÉTROSPECTIVES SUR DES BASES DE DONNÉES

- > **R-Sma** : SMA – Promoteur : APHP – 41 patients inclus sur les 60 prévus
- > **SMAPAR** : SMA – Promoteur : Institut de Myologie – 100 patients inclus
- > **Database COL6-RD** : Dystrophie liée au collagène 6 – Promoteur : Institut de Myologie – 70 patients prévus
- > **COVID-MUSCLE** : Analyse rétrospective des capacités de prédiction de l'évolution de la maladie d'une amyotrophie des muscles thoraciques chez des patients atteints de COVID-19 – Promoteur : AP-HP - 300 patients inclus





Registres et bases de données

LA PAROLE À NOS CHERCHEURS :

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

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

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

**Quels ont été les faits marquants de
l'année 2021 ?**

K. W. : En collaboration avec Rabah Ben Yaou et Gisèle Bonne (équipe #1), le recueil des données de l'Observatoire français

des laminopathies et des émerinopathies, OPALE, s'est poursuivi. Par ailleurs, nous avons préparé sa connexion au portail des bases de données de l'AFM-Téléthon, ainsi que son ouverture au niveau européen sous l'égide du réseau européen de référence (ERN, European Reference Network) pour les maladies neuromusculaires (EURO-NMD) et celui pour les cardiopathies (ERN GUARD-Heart).

Nos objectifs sont d'apporter des réponses scientifiques, de préparer les essais cliniques et de coordonner les projets de recherche au niveau international.

**Quelles sont les principales perspectives
2022 et 2023 ?**

K. W. : Nous souhaitons renforcer la participation des patients suivis à l'Institut de Myologie à d'autres bases de données nationales, par exemple à celle des dystrophinopathies.

Nous allons également mettre en place une nouvelle base de données sur les collagénopathies qui sera coordonnée par le Dr Tanya Stojkovic du service de Neuro-Myologie. Enfin, nous souhaitons toujours généraliser les collections biologiques adossées aux bases de données existantes pour la mise en place de projets de recherche translationnelle.

Quels types de partenariats établissez-vous ?

K. W. : Nous collaborons avec différentes équipes, laboratoires et plateformes de l'Institut de Myologie, ainsi qu'avec le laboratoire Généthon. En outre, nous interagissons avec les centres de référence des maladies neuromusculaires français et la Filière de santé maladies neuromusculaires (Filnemus).

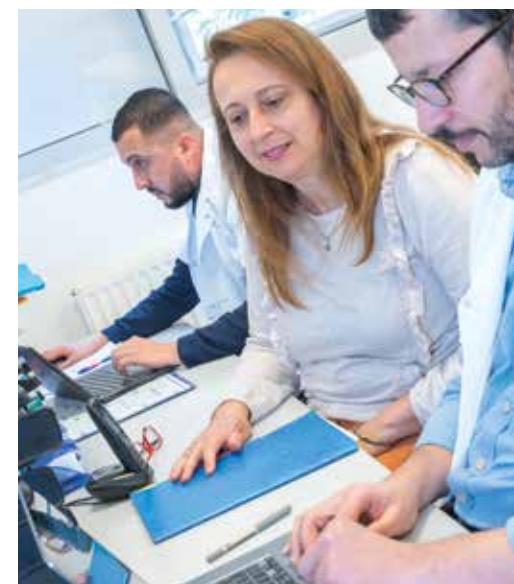
Nous sommes également en lien avec des équipes académiques internationales via les réseaux européens de référence (ERN).

POUR APPROFONDIR

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

A ce jour, 3 440 patients sont inclus dans les 5 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)
- Cohorte cœur et dystrophie musculaire de Becker
- Registre maladie de Pompe

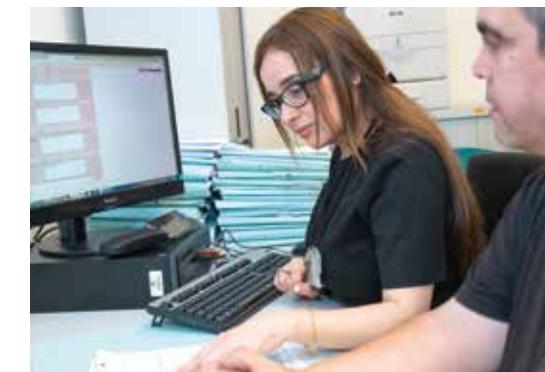


/ ACTIVITÉS 2021

- Analyse statistique des données pour l'étude des atteintes cardiaques dans la dystrophie musculaire de Becker
- Collaboration internationale sur les complications cardiaques des maladies mitochondriales (Londres, Copenhague, Münster) : publication à venir
- Recueil exhaustif au niveau national des données dans le cadre de l'Observatoire français des laminopathies et des émerinopathies, OPALE : analyse en cours des atteintes myocardiques de ces pathologies et préparation de la connexion au portail des bases de données de l'AFM-Téléthon et de son ouverture aux réseaux européens de référence EURO-NMD et ERN GUARD-Heart.

// PERSPECTIVES 2022-2023

- Extension des registres et bases de données à tous les centres de référence de maladies neuromusculaires français
- Projets : Big data/OMICS/Intelligence artificielle
- Mise en place d'une base de données sur les collagénopathies en lien avec un projet international sur les corrélations génotypes/phénotypes
- Renforcement de la participation des malades suivis à l'Institut de Myologie à d'autres bases de données nationales



/// COLLABORATIONS

- **Au sein de l'Institut de Myologie**
Service de Neuro-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**
Laboratoires 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)
Université de Tunis (Tunisie)
Université de Leiden (Pays-Bas)



Rapport financier 2021

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 31/12/2021			
	Montant Brut	Dépréciation	Montant net	Montant net au 31/12/2020
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	390 702	360 819	29 883	48 718
Frais d'établissement				
Frais de recherche et de développement				
Donations temporaires d'usufruit				
Concessions, brevet, licences, marques, procédés, logiciels, droits et valeurs similaires	390 702	360 819	29 883	48 718
Autres immobilisations incorporelles				
Immobilisations incorporelles en cours				
Avances et acomptes				
IMMOBILISATIONS CORPORELLES	7 692 424	5 633 725	2 058 699	1 729 311
Terrains				
Constructions				
Inst. techniques, mat. out. Industriels	4 783 042	3 359 857	1 423 185	965 642
Autres immobilisations corporelles	2 798 468	2 273 868	524 600	455 877
Immobilisations grevées de droit				
Immobilisations corporelles en cours	110 914		110 914	291 683
Avances et acomptes				16 109
Biens reçus par legs ou donations destinés à être cédés				
IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES	10		10	710
Participations	10		10	10
Créances rattachées à des participations				
Autres titres immobilisés				
Prêts				
Autres immobilisations financières				700
ACTIF IMMOBILISÉ	8 083 136	5 994 544	2 088 592	1 778 739
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	9 753 477	138 238	9 615 239	8 444 986
Créances clients, usagers et comptes rattachés	5 490 850	138 238	5 352 612	5 667 601
Créances reçues par legs ou donations				
Autres créances	4 262 627		4 262 627	2 777 385
DIVERS	6 915 432		6 915 432	3 056 551
Valeurs mobilières de placement				
Instruments de trésorerie				
Disponibilités	6 915 432		6 915 432	3 056 551
COMPTES DE RÉGULARISATION	263 918		263 918	456 495
Charges constatées d'avance	263 918		263 918	456 495
ACTIF CIRCULANT	16 933 879	138 238	16 795 641	11 959 084
TOTAL ACTIF	25 017 015	6 132 782	18 884 233	13 737 823

BILAN PASSIF

RUBRIQUES	31 / 12 / 2021	31 / 12 / 2020
FONDS PROPRES	8 840 456	2 758 699
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 STATUTAIRES	2 354 563	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	792 890	1 123 480
<i>Dont Réserves des Activés sociales et médico-sociales sous gestion contrôlée</i>		
Réserves		
Autres		
Report à nouveau	951 967	(1 008 074)
<i>Dont Report à nouveau des Activés sociales et médico-sociales sous gestion contrôlée</i>		
Excedent ou déficit de l'exercice	4 559 344	95 968
Fonds propres consommables		
Subventions d'investissement	181 692	192 762
Provisions réglementées		
Droit des propriétaires (commodat)		
FONDS DÉDIÉS	1 754 544	3 502 685
Fonds reportés liés aux legs ou donations		
Fonds dédiés	1 754 544	3 502 685
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES	382 480	448 527
Provisions pour risques et charges	382 480	448 527
DETTES	7 906 753	7 027 912
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	30 012	118 692
Emprunts et dettes financières divers		
Avances et acomptes reçus	600	600
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	914 118	1 082 387
Dettes des legs ou donations		
Dettes fiscales et sociales	2 626 808	2 107 322
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	111 128	41 335
Autres dettes	2 846 809	2 882 279
Instruments de trésorerie		
Produits constatés d'avance	1 377 278	795 297
TOTAL PASSIF	18 884 233	13 737 823
<i>Résultat de l'exercice en centimes</i>	4 559 344,15	95 968,03
<i>Total bilan en centimes</i>	18 884 233,3	13 737 822,33

COMPTE DE RÉSULTAT

RUBRIQUES	31 / 12 / 2021	31 / 12 / 2020
Cotisations		
VENTES DE BIENS ET SERVICES		
Ventes de biens		
Ventes de prestations	2 874 692	2 320 434
<i>dont parrainages</i>		
<i>dont ventes de prestations de services relatives aux activités sociales et médico-sociales</i>		
PRODUITS DE TIERS FINANCEURS		
Concours publics et subventions d'exploitation	252 191	481 730
Contributions financières des autorités de tarification relatives aux activités sociales et médico-sociales		
Versements des fondateurs ou consommations de la dotation consommable		
RESSOURCES LIÉES À LA GÉNÉROSITÉ DU PUBLIC		
Dons manuels	779 671	1 031 711
Mécénats		
Contributions financières	14 230 577	9 512 469
Reprises sur amortissements, dépréciations, provisions et transferts de charges	574 881	328 963
Utilisations des fonds dédiés	673 571	485 644
Autres produits	1 173 526	419 700
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION	20 559 109	14 580 651
Autres achats et charges externes	3 594 398	3 167 954
Aides financières	2 984 087	2 581 853
Impôts, taxes et versements assimilés	608 628	465 515
Salaires et traitements	5 089 144	4 224 046
Charges sociales	2 390 554	1 975 766
Dotations aux amortissements et aux dépréciations	359 651	435 640
Dotations aux provisions	128 850	96 078
Subventions versées par l'association		
Reports en fonds dédiés	458 912	1 508 339
Autres charges	500 428	83 646
TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION	16 114 652	14 538 837
RÉSULTAT D'EXPLOITATION	4 444 457	41 814

***NB :** Le compte de résultat de l'année 2021 fait apparaître un bénéfice de 4 559 K€ contre 95 K€ en 2020, du fait notamment de la contribution exceptionnelle versée par l'AFM - Téléthon pour la création de la Fondation d'un montant de 3 800 K€ et du retraitement des fonds dédiés sur dons pour 1533 K€. Ces sommes ont été affectées à une réserve dédiée au projet Fondation de Myologie. Les comptes annuels 2021 sont consultables sur le site du journal officiel : journal-officiel.gouv.fr

COMPTE DE RÉSULTAT

RUBRIQUES	31 / 12 / 2021	31 / 12 / 2020
Produits financiers de participations		
Produits financiers d'autres valeurs mobilières de placement et créances d'actif immobilisé		
Autres intérêts et produits assimilés		
Reprises sur provisions, transferts de charges		
Différences positives de change	4 166	712
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement		
TOTAL DES PRODUITS FINANCIERS	4 166	712
Dotations financières aux amortissements et provisions		
Intérêts et charges assimilées	1 650	3 649
Différences négatives de change	141	815
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement		
TOTAL DES CHARGES FINANCIÈRES	1 791	4 464
RÉSULTAT FINANCIER	2 375	(3752)
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	2 270	2 269
Produits exceptionnels sur opérations en capital	11 070	10 028
Reprises sur provisions, dépréciations et transferts de charges	3 015	
TOTAL DES PRODUITS EXCEPTIONNELS	13 340	12 297
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	792	58 506
Charges exceptionnelles sur opérations en capital		
Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions	3 015	
TOTAL DES CHARGES EXCEPTIONNELLES	3 807	58 506
RÉSULTAT EXCEPTIONNEL	9 533	46 209
Impot Crédit Recherche	(102 979)	(104 115)
TOTAL DES PRODUITS	20 576 615	14 593 660
TOTAL DES CHARGES	16 120 250	14 601 807
RÉSULTAT DE L'EXERCICE	4 559 344	95 968

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 2021 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/Amato AA, Hanna MG, Machado PM, Badrising UA, Chinoy H, Benveniste O, Karanam AK, Wu M, Tanko LB, Schubert-Tennigkeit AA, Papanicolaou DA, Lloyd TE, Needham M, Liang C, Reardon KA, de Visser M, Ascherman DP, Barohn RJ, Dimachkie MM, Miller JAL, Kissel JT, Oskarsson B, Joyce NC, Van den Bergh P, Baets J, De Bleecker JL, Karam C, David WS, Mirabella M, Nations SP, Jung HH, Pegoraro E, Maggi L, Rodolico C, Filosto M, Shaibani A, Sivakumar K, Goyal NA, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Suzuki N, Aoki M, Katsuno M, Morihata H, Murata K, Nodera H, Nishino I, Romano CD, Williams VS, Vissing J, Auberson LZ. **Efficacy and Safety of Bimagramab in Sporadic Inclusion Body Myositis Long-term Extension of RESILIENT.** *Neurology.* 2021;96(12):E1595-E1607.

2/Annoussamy M, Seferian AM, Daron A, Péréon Y, Cancès C, Vuillerot C, De Waele L, Laugel V, Schara U, Gidaro T, Lilien C, Hogrel JY, 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.* 2021;8(2):359-373.

3/Araujo ECA, Marty B, Carlier PG, Baudin PY, Reyngoudt H. **Multixponential Analysis of the Water T2-Relaxation in the Skeletal Muscle Provides Distinct Markers of Disease Activity Between Inflammatory and Dystrophic Myopathies.** *J Magn Reson Imaging.* 2021;53(1):181-189.

4/Atalaia A, Ben Yaou R, Wahbi K, De Sandre-Giovannoli A, Vigouroux C, Bonne G. **Laminopathies' Treatments Systematic Review: A Contribution Towards a "Treatabolome."** *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(3):419-439.

5/Baati N, Mougnot N, Lemaitre M, Kirsch M, Agbulut O, Ferry A, Vitiello D. **Alteration of skeletal and cardiac muscles function in DBA/2J mdx mice background: a focus on high intensity interval training.** *Intractable Rare Dis Res.* 2021;10(4):269-275.

6/Bachasson D, Ayaz AC, Mosso J, Canal

A, Boisserie JM, Araujo ECA, Benveniste O, Reyngoudt H, Marty B, Carlier PG, Hogrel JY. **Lean regional muscle volume estimates using explanatory bioelectrical models in healthy subjects and patients with muscle wasting.** *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021;12(1):39-51.

7/Bamia A, Sinane M, Naït-Saïdi R, Dhiab J, Keruzoré M, Nguyen PH, Bertho A, Soubigou F, Halliez S, Blondel M, Trollet C, Simonelig M, Friocourt G, Béringue V, Bihel F, Voisset C. **Anti-prion Drugs Targeting the Protein Folding Activity of the Ribosome Reduce PABPN1 Aggregation.** *Neurotherapeutics.* 2021;18(2):1137-1150.

8/Bardakov SN, Deev RV, Magomedova RM, Umakhanova ZR, Allamand V, Gartieux C, Zulfugarov KZ, Akhmedova PG, Tsargush VA, Titova AA, Mavlikeev MO, Zorin VL, Chernets EN, Dalgatov GD, Konovalov FA, Isaev AA. **Intrafamilial Phenotypic Variability of Collagen VI-Related Myopathy Due to a New Mutation in the COL6A1 Gene.** *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(2):273-285.

9/Bardakov SN, Tsargush VA, Carlier PG, Nikitin SS, Kurbatov SA, Titova AA, Umakhanova ZR, Akhmedova PG, Magomedova RM, Zheleznyak IS, Emelyantsev AA, Berezhnaya EN, A Yakovlev I, Isaev AA, Deev RV. **Magnetic resonance imaging pattern variability in dysferlinopathy.** *Acta Myol.* 2021;40(4):158-171.

10/Bargui R, Solgadi A, Prost B, Chester M, Ferreira A, Piquereau J, Moulin M. **Phospholipids: Identification and Implication in Muscle Pathophysiology.** *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):8176.

11/Baron E, Karam N, Donal E, Puscas T, Mirabel M, Bacher A, Wahbi K, Mazzella JM, Jeunemaitre X, Reant P, Hagege A. **Gestion et resultats de la cardiomyopathie hypertrophique chez les jeunes adultes.** *Arch Cardiovasc Dis.* 2021;114(6-7):465-473.

12/Bayer-Wildberger A, Lorant J, Vilquin JT. **Exosomes, natural intercellular messengers with versatile mechanisms for the treatment of myopathies?.** *Med Sci (Paris).* 2021;37:44-45.

13/Becker R, Vergarajauguei S, Billing F, Sharkova M, Lippolis E, Mamchaoui K, Ferrazzi F, Engel FB. **Myogenin controls via AKAP6 non-centrosomal microtubule-organizing center formation at the nuclear envelope.** *eLife.* 2021;10:e65672.

14/Ben Yaou R. **MLIP: a novel gene causing rhabdomyolysis.** *Med Sci (Paris).* 2021;37 Hors série n° 1:48.

15/Ben Yaou R, Yun P, Dabaj I, Norato G, Donkervoort S, Xiong H, Nascimento A, Maggi L, Sarkozy A, Monges S, Bertoli M, Komaki H, Mayer M, Mercuri E, Zanoteli E, Castiglioni C, Marini-Bettolo C, D'Amico A, Deconinck N, Desguerre I, Erazo-Torricelli R, Gurgel-Giannetti J, Ishiyama A, Kleinstauber KS, Lagrue E, Laugel V, Mercier S, Messina S, Politano L, Ryan MM, Sabouraud P, Schara U, Siciliano G, Vercelli L, Voit T, Yoon G, Alvarez R, Muntoni F, Pierson TM, Gomez-Andres D, Foley AR, Quijano-Roy S, Bonnemann CG, Bonne G. **International retrospective natural history study of LMNA-related congenital muscular dystrophy.** *Brain Commun.* 2021;3(3):75.

16/Benarroch L. **Looking for genetic modifying factors in cardiomyopathies.** *Med Sci (Paris).* 2021;37 Hors série n° 1:49.

17/Benarroch L, Cohen E, Atalaia A, Ben Yaou R, Bonne G, Bertrand AT. **Preclinical Advances of Therapies for Laminopathies.** *J Clin Med.* 2021;10(21):4834.

18/Benveniste O, Hogrel JY, Belin L, Annoussamy M, Bachasson D, Rigolet A, Laforet P, Dzangue-Tchoupou G, Salem JE, Nguyen LS, Stojkovic T, Zahr N, Hervier B, Landon-Cardinal O, Behin A, Guilloux E, Reyngoudt H, Amelin D, Uruha A, Mariampillai K, Marty B, Eymard B, Hulot JS, Greenberg SA, Carlier PG, Allenbach Y. **Siriolimus for treatment of patients with inclusion body myositis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, phase 2b trial.** *Lancet Rheumatol.* 2021;3(1):E40-E48.

19/Berling E, Laforet P, Wahbi K, Labrune P, Petit F, Ronzitti G, O'Brien A. **Narrative review of**

glycogen storage disorder type III with a focus on neuromuscular, cardiac and therapeutic aspects. *J Inherit Metab Dis.* 2021;44(3):521-533.

20/Berrih-Aknin S, Claeys KG, Law N, Mantegazza R, Murai H, Sacca F, Dewilde S, Janssen MF, Bagshaw E, Kousoulakou H, Larkin M, Beauchamp J, Leighton T, Paci S. **Patient-reported impact of myasthenia gravis in the real world: protocol for a digital observational study (MyRealWorld MG).** *BMJ Open.* 2021;11(7):e048198.

21/Biancalana V, Rendu J, Chaussonot A, Cecili H, Bieth E, Fradin M, Mercier S, Michaud M, Nougues MC, Pasquier L, Sacconi S, Romero NB, Marcorelles P, Authier FJ, Gelot Bernabe A, Uro-Coste E, Cancès C, Isidor B, Magot A, Minot-Myhie MC, Peroon Y, Perrier-Boeswillwald J, Bretaudeau G, Dondaine N, Bouzenard A, Pizzimenti M, Eymard B, Ferreira A, Laporte J, Faure J, Bohm J. **A recurrent RYR1 mutation associated with early-onset hypotonia and benign disease course.** *Acta Neuropathol Commun.* 2021;9(1):155.

22/Biferi MG, Cohen-Tannoudji M, Garcia-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.* 2021;20:1-17.

23/Birnbaum S, Porcher R, Portero P, Clair B, Demeret S, Eymard B, Gargiulo M, Louet E, Berrih-Aknin S, Le Panse R, Aegerter P, Hogrel JY, Sharshar T. **Home-based exercise in autoimmune myasthenia gravis: A randomized controlled trial.** *Neuromusc Disord.* 2021;31(8):726-735.

24/Birnbaum S, Bachasson D, Sharshar T, Porcher R, Hogrel JY, Portero P. **Free-Living Physical Activity and Sedentary Behaviour in Autoimmune Myasthenia Gravis: A Cross-Sectional Study.** *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(4):689-697.

25/Birnbaum S, Porcher R, Sharshar T. **Adequate Initial Dosage and Tapering Methods of Steroids to Reduce the Total Corticosteroid Dose in Myasthenia Gravis RESPONSE.** *JAMA Neurol.* 2021;78(9):1153-1154.

26/Bisciglia M, Froissart R, Bedat-Millet AL, Romero NB, Pettazzoni M, Hogrel JY, Petit FM, Stojkovic T. **A novel PHKA1 mutation associating myopathy and cognitive impairment: Expanding the spectrum of phosphorylase kinase b (PhK) deficiency.** *J Neurol Sci.* 2021;424:117391.

27/Bolko L, Jiang W, Tawara N, Landon-Cardinal O, Anquetil C, Benveniste O, Allenbach Y. **The role of interferons type I, II and III in myositis: A review.** *Brain Pathol.* 2021;31(3):e12955.

28/Bouman K, Kusters B, De Winter JM, Gillet C, Van Kleef ESB, Eshuis L, Brochier G, Madelaine A, Labasse C, Boulogne C, Van Engelen BGM, Ottenheijm CAC, Romero NB, Voermans NC, Malfatti E. **NEM6, KBTBD13-Related Congenital Myopathy: Myopathological Analysis in 18 Dutch Patients Reveals Ring Rods Fibers, Cores, Nuclear Clumps, and Granulo-Filamentous Protein Material.** *J Neuropathol Exp Neurol.* 2021;80(4):366-376.

29/Bourguiba R, Masingue M, Marc PJ, Lenglet T, Bachmeyer C. **A Great Athlete with Muscular Weakness.** *Am J Med.* 2021;134(2):E109-E110.

30/Boyer O, Butler-Browne G, Chinoy H, Cossu G, Galli F, Lilleker JB, Magli A, Mouly V, Perlingeiro RCR, Previtali SC, Sampaolese M, Smeets H, Schoewel-Wolf V, Spuler S, Torrente Y, Van Tienen F. **Myogenic Cell Transplantation in Genetic and Acquired Diseases of Skeletal Muscle.** *Front Genet.* 2021;12:702547.

31/Calero-Cuenca FJ, Osorio DS, Carvalho-Marques S, Sridhara SC, Oliveira LM, Jiao Y, Diaz J, Janota CS, Cadot B, Gomes ER. **Ctdnep1 and Eps8L2 regulate dorsal actin cables for nuclear positioning during cell migration.** *Curr Biol.* 2021;31(7).

32/Cappella M, Elouej S, Biferi MG. **The Potential of Induced Pluripotent Stem Cells to Test Gene Therapy Approaches for Neuromuscular and Motor Neuron Disorders.** *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:662837.

33/Cappella M, Pradat PF, Querin G, Biferi MG. **Beyond the Traditional Clinical Trials for Amyotrophic Lateral Sclerosis and The Future Impact of Gene Therapy.** *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(1):25-38.

34/Cardinali B, Provenzano C, Izzo M, Voellenkle C, Battistini J, Strimpakos G, Golini E, Mandillo S, Scavizzi F, Raspa M, Perfetti A, Baci D, Lazarevic D, Garcia-Manteiga JM, Gourdon G, Martelli F, Falcone G. **Time-controlled and muscle-specific CRISPR/Cas9-mediated deletion of CTG-repeat expansion in the DMPK gene.** *Mol Ther Nucleic Acids.* 2021;27:184-199.

35/Carvalho K, Martin E, Ces A, Sarrazin N, Lagouge-Roussey P, Nous C, Boucherit L, Youssef I, Prigent A, Faivre E, Eddarkaoui S, Gauvrit T, Vieau D, Boluda S, Huin V, Fontaine B, Buee L, Delatour B, Dutar P, Sennlaub F, Guillonnet X, Blum D, Delarasse C. **P2X7-deficiency improves plasticity and cognitive abilities in a mouse model of Tauopathy.** *Prog Neurobiol.* 2021;206:102139.

36/Chong Nguyen C, Duboc D, Rainteau D, Sokol H, Humbert L, Seksik P, Bellino A, Abdoul H, Bouazza N, Treluyer JM, Saadi M, Wahbi K, Soliman H, Coffin B, Bado A, Le Gall M, Varenne O, Duboc H. **Circulating bile acids concentration is predictive of coronary artery disease in human.** *Sci Rep.* 2021;11(1):22661.

37/Cid-Diaz T, Leal-Lopez S, Fernandez-Barreiro F, Gonzalez-Sanchez J, Santos-Zas I, Andrade-Bulos LJ, Rodriguez-Fuentes ME, Mosteiro CS, Mouly V, Casabiell X, Relova JL, Pazos Y, Camina JP. **Obestatin signalling counteracts glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy via NEDD4/KLF15 axis.** *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021;12(2):493-505.

38/Cohen E, Bonne G, Rivier F, Hamroun D. **The 2022 version of the gene table of neuromuscular disorders (nuclear genome).** *Neuromusc Disord.* 2021;31(12):1313-1357.

39/Coppens S, Barnard AM, Puusepp S, Pajusalu S, Ounap K, Vargas-Franco D, Bruels CC, Donkervoort S, Pais L, Chao KR, Goodrich JK, England EM, Weisburd B, Ganesh VS, Gudmundsson S, O'Donnell-Luria A, Nigul M, Ilves P, Mohassel P, Siddique T, Milone M, Nicolau S, Maroofian R, Houlden H, Hanna MG, Quinlivan R, Toosi MB, Karimiani EG, Costagliola S, Deconinck N, Kadhim H, Macke E, Lanpher BC, Klee EV, Lusakowska A, Kostera-Pruszczyk A, Hahn A, Schrank B, Nishino I, Ogasawara M, El Sherif R, Stojkovic T, Nelson I, Bonne G, Cohen E, Boland-Auge A, Deleuze JF, Meng Y, Topf A, Vilain C, Pacak CA, Rivera-Zengotita ML, Bonnemann CG, Straub V, Handford PA, Draper I, Walter GA, Kang PB. **A form of muscular dystrophy associated with pathogenic variants in JAG2.** *Am J Hum Genet.* 2021;108(5):840-8560.

40/Coratti G, Pane M, Brogna C, Ricotti V, Messina S, D'Amico A, Bruno C, Vita G, Berardinelli A, Mazzone E, Magri F, Ricci F, Mongini T, Battini R, Bello L, Pegoraro E, Baranello G, Previtali SC, Politano L, Comi GP, Sansone VA, Donati A, Hogrel JY, Straub V, De Lucia S, Niks E, Servais L, De Groot I, Cheshshyre M, Bertini E, Goemans N, Muntoni F, Mercuri E, on behalf of the International DMD Group and the iMDEX Consortium. **North Star Ambulatory Assessment changes in ambulant Duchenne boys amenable to skip exons 44, 45, 51, and 53: A 3 year follow up.** *PLoS One.* 2021;16(6):e0253882.

41/Dastidar S, Majumdar D, Tipanee J, Singh K, Klein AF, Furling D, Chuah MK, VandenDriessche T. **Comprehensive transcriptome-wide analysis of spliceopathy correction of myotonic dystrophy using CRISPR-Cas9 in iPSCs-derived cardiomyocytes.** *Mol Ther.* 2021;30(1):75-91.

42/Davidson PM, Cadot B. **Actin on and around the Nucleus.** *Trends Cell Biol.* 2021;31(3):211-223.

43/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.* 2021;89(2):280-292.

44/de Pontual L, Gourdon G, Tome S. **Identification of new factors inducing CTG.CAG repeat contractions in Myotonic Dystrophy type 1.** *Med Sci (Paris).* 2021;37:6-10.

45/Desaphy JF, Altamura C, Vicart S, Fontaine B. **Targeted Therapies for Skeletal Muscle Ion Channelopathies: Systematic Review and Steps Towards Precision Medicine.** *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(3):357-381.

46/Dridi H, Wu W, Reiken SR, Ofer RM, Liu Y, Yuan Q, Sittenfeld L, Kushner J, Muchir A, Worman HJ, Marks AR. **Ryanodine receptor remodeling in cardiomyopathy and muscular dystrophy caused by lamin A/C gene mutation.** *Hum Mol Genet.* 2021;29(24):3919-3934.

47/Ducatez F, Mauhin W, Boullier A, Pilon C, Pereira T, Aubert R, Benveniste O, Marret S, Lidove O, Bekri S, Tebani A. **Parsing Fabry Disease Metabolic Plasticity Using Metabolomics.** *J Pers Med.* 2021;11(9):898.

48/Ebrahimi M, Lad H, Fusto A, Tiper Y, Datye A, Nguyen CT, Jacques E, Moyle LA, Nguyen T, Musgrave B, Chavez-Madero C, Bigot A, Chen C, Turner S, Stewart BA, Pegoraro E, Vitiello L, Gilbert PM. **De novo revertant fiber formation and therapy testing in a 3D culture model of Duchenne muscular dystrophy skeletal muscle.** *Acta Biomater.* 2021;132:227-244

49/Echaniz-Laguna A, Altuzarra C, Verloes A, De la Banda MGG, Quijano-Roy S, Tudorache RA, Jaxybayeva A, Myrzaliyeva B, Tazir M, Vallat JM, Francou B, Urtizberea JA. **NTRK1 gene-related congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a nationwide multicenter retrospective study.** *Neurogenetics.* 2021;22(4):333-341.

50/Elbitar S, Renard M, Arnaud P, Hanna N, Jacob MP, Guo DC, Tsutsui K, Gross MS, Kessler K, Tosolini L, Dattilo V, Dupont S, Jonquet J,

Langeois M, Benarroch L, Aubart M, Ghaleb Y, Abou Khalil Y, Varret M, El Khoury P, Ho-Tin-Noé B, Alembik Y, Gaertner S, Isidor B, Gouya L, Milleron O, Sekiguchi K, Milewicz D, De Backer J, Le Goff C, Michel JB, Jondeau G, Sakai LY, Boileau C, Abifadel M. **Pathogenic variants in THSD4, encoding the ADAMTS-like 6 protein, predispose to inherited thoracic aortic aneurysm.** *Genet Med.* 2021;23(1):111-122.

51/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.

52/Fayssol A, Chaffaut C, Prigent H, Laforet P, Clair B, Orlikowski D, Ogna A, Chevret S, Meng P, Annane D, Lofaso F, Crenn P. **Nutritional status, swallowing disorders, and respiratory prognosis in adult Duchenne muscular dystrophy patients.** *Nature Pediatr Pulmonol.* 2021;56(7):2146-2154.

53/Fayssol A, Lazarus A, Wahbi K, Clair B, Mansencal N, Orlikowski D. **Leadless intracardiac transcatheter pacing system: 20 months follow up in adult Duchenne muscular dystrophy.** *Neuromusc Disord.* 2021;31(9):896-898.

54/Fayssol A, Nguyen LS, Stojkovic T, Prigent H, Carlier R, Amthor H, Bergounioux J, Zini J, Damez-Fontaine S, Wahbi K, Laforet P, Nicolas G, Behin A, Bassez G, Leturcq F, Ben Yaou R, Mansencal N, Annane D, Lofaso F, Orlikowski D. **Determinants of diaphragm inspiratory motion, diaphragm thickening, and its performance for predicting respiratory restrictive pattern in Duchenne muscular dystrophy.** *Muscle Nerve.* 2021;65(1):89-95.

55/Fer F, Allenbach Y, Benveniste O. **Myositis: From classification to diagnosis.** *Rev Med Interne.* 2021;42(6):392-400.

56/Fernández-Eulate G, Bruneel A, Stojkovic T. **SORD-related hereditary neuropathies.** *Med Sci (Paris).* 2021;37 Hors série n° 1:30-31.

57/Fernandez-Eulate G, Masingue M, Querin

G, Villar-Quiles N, Leonard-Louis S, Behin A, Chassande B, Amador M del M, Le Forestier N, Theuriet J, Bouhour F, Michaud M, Latour P, Stojkovic T. **Diagnostic performance of next generation sequencing in a French cohort of patients with spinal muscular atrophy.** *J Peripher Nerv Syst.* 2021;26(3):316-316.

58/Fernandez-Eulate G, Querin G, Moore U, Behin A, Masingue M, Bassez G, Leonard-Louis S, Laforet P, Maisonobe T, Merle PE, Spinazzi M, Sole G, Kuntzer T, Bedat-Millet AL, Salort-Campana E, Attarian S, Peroon Y, Feasson L, Gravelleau J, Nadaj-Pakleza A, Leturcq F, Gorokhova S, Krahn M, Eymard B, Straub V, Evangelista T, Stojkovic T. **Deep phenotyping of an international series of patients with late-onset dysferlinopathy.** *Eur J Neurol.* 2021;28(6):2092-2102.

59/Filipe A, Chernorudskiy A, Arbogast S, Varone E, Villar-Quiles RN, Pozzer D, Moulin M, Fumagalli S, Cabet E, Dudhal S, De Simoni MG, Denis R, Vadrot N, Dill C, Giovarelli M, Szweda L, De Palma C, Pinton P, Giorgi C, Viscomi C, Clementi E, Missiroli S, Boncompagni S, Zito E, Ferreira A. **Defective endoplasmic reticulum-mitochondria contacts and bioenergetics in SEP1N-related myopathy.** *Cell Death Differ.* 2021;28(1):123-138.

60/Fouarge E, Monseur A, Boulanger B, Annoussamy M, Seferian AM, De Lucia S, Lilien C, Thielemans L, Paradis K, Cowling BS, Freitag C, Carlin BP, Servais L. **Hierarchical Bayesian modelling of disease progression to inform clinical trial design in centronuclear myopathy.** *J Med Genet.* 2021;58(9):602-608.

61/Foy M, De Mazancourt P, Metay C, Carlier R, Allamand V, Gartiaux C, Gillas F, Miri N, Jobic V, Mekki A, Richard P, Michot C, Benistan K. **A novel COL1A1 variant in a family with clinical features of hypermobile Ehlers-Danlos syndrome that proved to be a COL1-related overlap disorder.** *Clin Case Rep.* 2021;9(9):e04128.

62/Furling D. **Cas9 targeting of toxic foci of RNA repeats.** *Nat Biomed Eng.* 2021;5(2):130-131.

63/Galli F, Mouly V, Butler-Browne G, Cossu G. **Challenges in cell transplantation for muscular dystrophy.** *Exp Cell Res.* 2021;409(1):112908.

64/Gargaun E, Falcone S, Sole G, Durigieux J, Urtizberea A, Cuisset JM, Benkhelifa-Ziyyat S, Julien L, Boland A, Sandron F, Meyer V, Deleuze JF, Salgado D, Desvignes JP, Beroud C, Chessel A, Blesius A, Krahn M, Levy N, Leturcq F, Pietri-Rouxel F. **The IncRNA 44s2 Study Applicability to the Design of 45-55 Exon Skipping Therapeutic Strategy for DMD.** *Biomedicines.* 2021;9(2):219.

65/Geraud J, Dieterich K, Rendu J, Coste EU, Dobrzynski M, Marcocelle P, Ioos C, Romero NB, Baudou E, Brocard J, Coville AC, Faure J, Koenig M, Morales RJ, Lacene 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.* 2021;58(9):602-608.

66/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.* 2021;268(3):1076-1087.

67/Gidaro T, Gasnier E, Annoussamy M, Vissing J, Attarian S, Mozaffar T, Iyadurai S, Wagner KR, Vissiere D, Walker G, Shukla SS, Servais L. **Home-based gait analysis as an exploratory endpoint during a multicenter phase 1 trial in limb girdle muscular dystrophy type R2 and facioscapulohumeral muscular dystrophy.** *Muscle Nerve.* 2021;65(2):237-242.

68/Gionet-Gonzales M, Casella A, Diloretto D, Ginnell C, Griffin KH, Bigot A, Leach JK. **Sulfated Alginate Hydrogels Prolong the Therapeutic Potential of MSC Spheroids by Sequestering the Secretome.** *Adv Healthc Mater.* 2021;10(21):2101048.

69/Girardi F, Taleb A, Ebrahimi M, Datye A, Gamage DG, Peccate C, Giordani L, Millay DP, Gilbert PM, Cadot B, Le Grand F. **TGF beta signaling curbs cell fusion and muscle**

regeneration. *Nat Commun.* 2021;12(1):750.

70/Gomes-Pereira M, Monckton DG. **Chronic Exposure to Cadmium and Antioxidants Does Not Affect the Dynamics of Expanded CAG center dot CTG Trinucleotide Repeats in a Mouse Cell Culture System of Unstable DNA.** *Front Cell Neurosci.* 2021;14:606331.

71/Gonzalez-Barriga A, Lallemand L, Dinca DM, Braz SO, Polveche H, Magneron P, Pionneau C, Huguet-Lachon A, Claude JB, Chhuon C, Guerrero IC, Bourgeois CF, Auboeuf D, Gourdon G, Gomes-Pereira M. **Integrative Cell Type-Specific Multi-Omics Approaches Reveal Impaired Programs of Glial Cell Differentiation in Mouse Culture Models of DM1.** *J Front Cell Neurosci.* 2021;15:662035.

72/Gossios TD, Providencia R, Creta A, Segal OR, Nikolenko N, Turner C, Lopes LR, Wahbi K, Savvatis K. **An overview of heart rhythm disorders and management in myotonic dystrophy type 1.** *Heart Rhythm.* 2021;19(3):497-504.

73/Grande V, Hathazi D, O'Connor E, Marteau T, Schara-Schmidt U, Hentschel A, Gourdon G, Nikolenko N, Lochmuller H, Roos A. **Dysregulation of GSK3 beta-Target Proteins in Skin Fibroblasts of Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1) Patients.** *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(4):603-619.

74/Grassi F, Falcone S. **Report and Abstracts of the 18th Meeting of the Interuniversity Institute of Myology: Virtual meeting, October 21-24, 2021.** *Eur J Transl Myol.* 2021;31(4):10270.

75/Guenantin AC, Jebeniani I, Leschik J, Watrin E, Bonne G, Vignier N, Puceat M. **Targeting the histone demethylase LSD1 prevents cardiomyopathy in a mouse model of laminopathy.** *J Clin Invest.* 2021;131(1):e136488.

76/Guilbert SM, Cardoso D, Levy N, Muchir A, Nissan X. **Hutchinson-Gilford progeria syndrome: Rejuvenating old drugs to fight accelerated ageing.** *Methods.* 2021;190:3-12.

77/Guinot M, Maindet C, Hodaj H, Hodaj E, Bachasson D, Baillieux S, Cracowski JL, Launois S. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Multimodal Therapy in Patients With Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res.* 2021;73(3):449-458.

78/Hallegger M, Chakrabarti AM, Lee FCY, Lee BL, Amalietti AG, Odeh HM, Copley KE, Rubien JD, Portz B, Kuret K, Huppertz I, Rau F, Patani R, Fawzi NL, Shorter J, Luscombe NM, Ule J. TDP-43 condensation properties specify its RNA-binding and regulatory repertoire. *Cell.* 2021;184(18):4680-+.

79/Haroon M, Klein-Nulend J, Bakker AD, Jin J, Seddiqi H, Offringa C, de Wit GMJ, Le Grand F, Giordani L, Liu KJ, Knight RD, Jaspers RT. Myofiber stretch induces tensile and shear deformation of muscle stem cells in their native niche. *Biophys J.* 2021;120(13):2665-2678.

80/Hathazi D, Cox D, D'Amico A, Tasca G, Charlton R, Carlier RY, Baumann J, Kollipara L, Zahedi RP, Feldmann I, Deleuze JF, Torella A, Cohn R, Robinson E, Ricci F, Jungbluth H, Fattori F, Boland A, O'Connor E, Horvath R, Barresi R, Lochmueller H, Urtizberea A, Jacquemont ML, Nelson I, Swan L, Bonne G, Roos A. INPP5K and SIL1 associated pathologies with overlapping clinical phenotypes converge through dysregulation of PHGDH. *Brain.* 2021;144:2427-2442.

81/Hauw F, Fargeot G, Adams D, Attarian S, Cauquil C, Chanson JB, Creange A, Gendre T, Deiva K, Delmont E, Francou B, Genestet S, Kuntzer T, Latour P, Le Masson G, Magy L, Nardin C, Ochsner F, Sole G, Stojkovic T, Maisonobe T, Tard C, van den Berghe P, Echaniz-Laguna A. Charcot-Marie-Tooth disease misdiagnosed as chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: An international multicentric retrospective study. *Eur J Neurol.* 2021;28(9):2846-2854.

82/Hogrel JY. Still seeking the holy grail of outcome measures in inclusion body myositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Published online April 13, 2021;jnnp-2021-326460.

83/Huin V, Coarelli G, Guemy C, Boluda S, Debs R, Mochel F, Stojkovic T, Grabli D, Maisonobe T, Gaymard B, Lenglet T, Tard C, Davion JB, Sablonniere B, Monin ML, Ewenczyk C, Viala K, Charles P, Le Ber I, Reilly MM, Houlden H, Cortese A, Seilhean D, Brice A, Durr A. Motor neuron pathology in CANVAS due to RFC1 expansions. *Brain.* Published online December 20, 2021;awab449.

84/Jabre S, Hleihel W, Coirault C. Nuclear Mechano-transduction in Skeletal Muscle. *Cells.* 2021;10(2):318.

85/Jacobs MB, James MK, Lowes LP, Alfano LN, Eagle M, Muni Lofra R, Moore U, Feng J, Rufibach LE, Rose K, Duong T, Bello L, Pedrosa-Hernández I, Holsten S, Sakamoto C, Canal A, Sanchez-Aguilera Práxedes N, Thiele S, Siener C, Vandeveldel B, DeWolf B, Maron E, Guglieri M, Hogrel JY, Blamire AM, Carlier PG, Spuler S, Day JW, Jones KJ, Bharucha-Goebel DX, Salort-Campana E, Pestronk A, Walter MC, Paradas C, Stojkovic T, Mori-Yoshimura M, Bravver E, Díaz-Manera J, Pegoraro E, Mendell JR, Jain COS Consortium, Mayhew AG, Straub V. Assessing Dysferlinopathy Patients Over Three Years With a New Motor Scale. *Ann Neurol.* 2021;89(5):967-978.

86/Jacquier V, Prévot M, Gostan T, Bordonné R, Benkhelifa-Ziyyat S, Barkats M, Soret J. Splicing efficiency of minor introns in a mouse model of SMA predominantly depends on their branchpoint sequence and can involve the contribution of major spliceosome components. *RNA.* 2021;28(3):303-319.

87/Jaque-Fernandez F, Jorquera G, Troc-Gajardo J, Pietri-Rouxel F, Gentil C, Buvinic S, Allard B, Jaimovich E, Jacquemont V, Casas M. Pannexin-1 and Ca(V)1.1 show reciprocal interaction during excitation-contraction and excitation-transcription coupling in skeletal muscle. *J Gen Physiol.* 2021;153(12):e202012635.

88/Jennings MJ, Lochmuller A, Atalaia A, Horvath R. Targeted Therapies for Hereditary Peripheral Neuropathies: Systematic Review and Steps Towards a “treatabolo.” *J Neuro-muscul Dis.* 2021;8(3):383-400.

89/Joanne P, Hovhannisyany Y, Bencze M, Daher MT, Parlakian A, Toutirais G, Gao-Li J, Lilienbaum A, Li Z, Kordeli E, Ferry A, Agbulut O. Absence of Desmin Results in Impaired Adaptive Response to Mechanical Overloading of Skeletal Muscle. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:662133.

90/Johari M, Sarparanta J, Vihola A, Jonson PH, Savarese M, Jokela M, Torella A, Piluso G, Said E, Vella N, Cauchi M, Magot A, Magri F, Mauri E, Kornblum C, Reimann J, Stojkovic T, Romero NB, Luque H, Huovinen S, Lahermo P, Donner K, Comi GP, Nigro V, Hackman P, Udd B. Missense mutations in small muscle protein X-linked (SMPX) cause distal myopathy with protein inclusions. *Acta Neuropathol.* 2021;142(2):375-393.

91/Koutalians D, Koutsoulidou A, Mytidou C, Kakouri AC, Oulas A, Tomazou M, Kyriakides TC, Prokopi M, Kapnisi K, Nikolenko N, Turner C, Lusakovska A, Janiszewska K, Papadimas GK, Papadopoulos C, Kararizou E, Spyrou GM, Gourdon G, Papanicolaou EZ, Gorman G, Anayiotos A, Lochmueller H, Phylactou LA. miR-223-3p and miR-24-3p as novel serum-based biomarkers for myotonic dystrophy type 1. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2021;23:169-183.

92/Kronenberg-Tenga R, Tatli M, Eibauer M, Wu W, Shin JY, Bonne G, Worman HJ, Medalia O. A lamin A/C variant causing striated muscle disease provides insights into filament organization. *J Cell Sci.* 2021;134(6):jcs256156.

93/Laforet P, Oldfors A, Malfatti E, Vissing J. 251st ENMC international workshop: Polyglucosan storage myopathies 13-15 December 2019, Hoofddorp, the Netherlands. *Neuromusc Disord.* 2021;31(5):466-477

94/Lamy F, Ferlini A, Evangelista T. Survey on patients' organisations' knowledge and position paper on screening for inherited neuromuscular diseases in Europe. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):75.

95/Lehmann LH, Cautela J, Palaskas N, Baik AH, Meijers WC, Allenbach Y, Alexandre J, Rassaf T, Muller OJ, Aras M, Asnani AH, Deswal A, Laufer-Perl M, Thuny F, Kerneis M, Hayek SS, Ederhy S,

Salem JE, Moslehi JJ. **Clinical Strategy for the Diagnosis and Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis A Narrative Review. *JAMA Cardiol.* 2021;6(11):1329-1337.**

96/Lemmers RJLF, van der Vliet PJ, Granado DSL, van der Stoep N, Buermans H, van Schendel R, Schimmel J, de Visser M, van Coster R, Jeanpierre M, Laforet P, Upadhyaya M, van Engelen B, Sacconi S, Tawil R, Voermans NC, Rogers M, van der Maarel SM. High-resolution breakpoint junction mapping of proximally extended D4Z4 deletions in FSHD1 reveals evidence for a founder effect. *Hum Mol Genet.* 2021;31(5):748-760.

97/Lemoine M, Gomez M, Grimaldi L, Urtizberea JA, Quijano-Roy S. The SMA France national registry: already encouraging results. *Med Sci (Paris).* 2021;37:25-29.

98/Lilien C, Reyngoudt H, Seferian AM, Gidaro T, Annoussamy M, Che V, Decostre V, Ledoux I, Le Louer J, Guemas E, Muntoni F, Hogrel JY, Carlier PG, Servais L. Upper limb disease evolution in exon 53 skipping eligible patients with Duchenne muscular dystrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(10):1938-1950.

99/Lioncino M, Monda E, Caiazza M, Fusco A, Cirillo A, Dongiglio F, Simonelli V, Sampaolo S, Ruggiero L, Scarano G, Pota V, Frisso G, Mazzaccara C, D'Amati G, Nigro G, Russo MG, Wahbi K, Limongelli G. Cardiovascular Involvement in mtDNA Disease Diagnosis, Management, and Therapeutic Options. *Heart Fail Clin.* 2021;18(1):51-60.

100/Lochmueller H, Behin A, Tournev I, Tarnopolsky M, Horvath R, Pogoryelova O, Shah J, Koutsoukos T, Skrinar A, Kakkis E, Bedrosian CL, Mozaffar T. Results from a 3-year Non-interventional, Observational Disease Monitoring Program in Adults with GNE Myopathy. *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(2):225-234.

101/Lopez Kolkovsky AL, Marty B, Giacomini E, Meyerspeer M, Carlier PG. Repeatability of multinuclear interleaved acquisitions with nuclear Overhauser enhancement effect in

dynamic experiments in the calf muscle at 3T. *Magn Reson Med.* 2021;86(1):115-130.

102/Malartre S, Bachasson D, Mercy G, Sarkis E, Anquetil C, Benveniste O, Allenbach Y. MRI and muscle imaging for idiopathic inflammatory myopathies. *Brain Pathol.* 2021;31(3):e12954.

103/Malfatti E, Catchpool T, Nouioua S, Sihem H, Fournier E, Carlier RY, Cardone N, Davis MR, Laing NG, Sternberg D, Ravenscroft G. A TOR1AIP1 variant segregating with an early onset limb girdle myasthenia-Support for the role of LAP1 in NMJ function and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2021;48(1).

104/Mangin A, de Pontual L, Tsai YC, Monteil L, Nizon M, Boisseau P, Mercier S, Ziegler J, Harting J, Heiner C, Gourdon G, Tomé S. Robust Detection of Somatic Mosaicism and Repeat Interruptions by Long-Read Targeted Sequencing in Myotonic Dystrophy Type 1. *IJMS.* 2021;22(5):2616.

105/Marchesi E, Bovolenta M, Preti L, Capobianco ML, Mamchaoui K, Bertoldo M, Perrone D. Synthesis and Exon-Skipping Properties of a 3⁺-ursodeoxycholic Acid-Conjugated Oligonucleotide Targeting DMD Pre-mRNA: Pre-Synthetic versus Post-Synthetic Approach. *Molecules.* 2021;26(24):7662.

106/Marchiset A, Neuville M, Voiriot G, De Wolf J, Glorion M, Parquin F, Roux A, Le Guen M, Allenbach Y, Zuber B, Cerf C. High-Emergency Lung Transplantation for Interstitial Lung Disease Associated With Anti-MDA5 Dermatomyositis: A Case Report. *Transplant Proc.* 2021;53(8):2613-2615.

107/Martins-Bach AB, Bachasson D, Araujo ECA, Soustelle L, Loureiro de Sousa P, Fromes Y, Carlier PG. Non-invasive assessment of skeletal muscle fibrosis in mice using nuclear magnetic resonance imaging and ultrasound shear wave elastography. *Sci Rep.* 2021;11(1):284.

108/Marty B, Lopez Kolkovsky AL, Araujo ECA, Reyngoudt H. Quantitative Skeletal Muscle Imaging Using 3D MR Fingerprinting With

Water and Fat Separation. *J Magn Reson Imaging.* 2021;53(5):1529-1538.

109/Marty B, Reyngoudt H, Boisserie JM, Le Louer J, Araujo ECA, Fromes Y, Carlier PG. Water-Fat Separation in MR Fingerprinting for Quantitative Monitoring of the Skeletal Muscle in Neuromuscular Disorders. *Radiology.* 2021;300(3):652-660.

110/Matalonga L, Hernández-Ferrer C, Piscia D, Solve-RD SNV-indel working group, Schüle R, Synofzik M, Töpf A, Vissers LELM, de Voer R, Solve-RD DITF-GENTURIS, Solve-RD DITF-ITHACA, Solve-RD DITF-euroNMD, Solve-RD DITF-RND, Tonda R, Laurie S, Fernandez-Callejo M, Picó D, Garcia-Linares C, Papakonstantinou A, Corvó A, Joshi R, Diez H, Gut I, Hoischen A, Graessner H, Beltran S, Solve-RD Consortia. Solving patients with rare diseases through programmatic reanalysis of genome-phenome data. *Eur J Hum Genet.* 2021;29(9):1337-1347.

111/Meertens L, Hafirassou ML, Couderc T, Bonnet-Madin L, Kril V, Kümmerer BM, Labeau A, Brugier A, Simon-Loriere E, Burlaud-Gaillard J, Doyen C, Pezzi L, Goupil T, Rafasse S, Vidalain PO, Legout AB, Gueneau L, Juntas-Morales R, Yaou RB, Bonne G, de Lamballerie X, Benkirane M, Roingeard P, Delaugerre C, Lecuit M, Amara A. FHL1 is a key player of chikungunya virus tropism and pathogenesis. *C R Bioln.* 2021;343(4):79-89.

112/Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy O, Bruno C, Corti S, Daron A, Deconinck N, Servais L, Straub V, Ouyang H, Chand D, Tauscher-Wisniewski S, Mendonca N, Lavrov A. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):832-841.

113/Mérien A, Tahraoui-Bories J, Cailleret M, Dupont JB, Leteur C, Polentes J, Carteron A, Polvéche H, Concordet JP, Pinsset C, Jarrige M, Furling D, Martinat C. CRISPR gene editing in pluripotent stem cells reveals the function of MBNL proteins during human in vitro myogenesis. *Hum Mol Genet.* 2021;31(1):41-56.

114/Meunier J, Villar-Quiles RN, Duband-Goulet I, Ferreira A. **Inherited Defects of the ASC-1 Complex in Congenital Neuromuscular Diseases.** *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):6039.

115/Monseur A, Carlin BP, Boulanger B, Seferian A, Servais L, Freitag C, Thielemans L. **Leveraging Natural History Data in One- and Two-Arm Hierarchical Bayesian Studies of Rare Disease Progression.** *Stat Biosci.* Published online October 15, 2021.

116/Moore U, Gordish H, Diaz-Manera J, James MK, Mayhew AG, Guglieri M, Fernandez-Torrón R, Rufibach LE, Feng J, Blamire AM, Carlier PG, Spuler S, Day JW, Jones KJ, Bharucha-Goebel DX, Salort-Campana E, Pestronk A, Walter MC, Paradis C, Stojkovic T, Mori-Yoshimura M, Bravver E, Pegoraro E, Lowes LP, Mendell JR, Bushby K, Straub V. **Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy R2 are the same disease.** *Neuromusc. Disord.* 2021;31(4):265-280.

117/Mosbah H, Vatieer C, Boccara F, Jeru I, Vantighem MC, Donadille B, Wahbi K, Vigouroux C. **Cardiovascular complications of lipodystrophic syndromes - focus on laminopathies.** *Ann Endocrinol.* 2021;82(3-4):146-148.

118/Moulay G, Bitoun M, Furling D, Vassilopoulos S. **How alternative splicing contributes to clathrin's structural plasticity.** *Med Sci (Paris).* 2021;37(12):1186-1188.

119/Narici M, McPhee J, Conte M, Franchi MV, Mitchell K, Tagliaferri S, Monti E, Marcolin G, Atherton PJ, Smith K, Phillips B, Lund J, Franceschi C, Maggio M, Butler-Browne GS. **Age-related alterations in muscle architecture are a signature of sarcopenia: the ultrasound sarcopenia index.** *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021;12(4):973-982.

120/Nouioua S, Malfatti E, Ravenscroft G, Hellal S, Tazir M, Urtizberea JA. **A case of congenital limb-girdle myasthenia solved through a tripartite collaboration.** *Med Sci (Paris).* 2021;37:50-52.

121/Nur Villar-Quiles R, Romero NB, Tanya S. **Dystrophie musculaire liée à des mutations du gène JAG2: L'importance du diagnostic différentiel.** *Med Sci (Paris).* 2021;37:40-43.

122/Olivé M, Winter L, Fürst DO, Schröder R. **ENMC workshop study group. 246th ENMC International Workshop: Protein aggregate myopathies 24-26 May 2019, Hoofddorp, The Netherlands.** *Neuromusc. Disord.* 2021;31(2):158-166.

123/Owens DJ, Messeant J, Moog S, Viggars M, Ferry A, Mamchaoui K, Lacene E, Romero 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.* 2021;22(1):306.

124/Parrot S, Corscadden A, Lallemand L, Benyamine H, Comte JC, Huguet-Lachon A, Gourdon G, Gomes-Pereira M. **Defects in Mouse Cortical Glutamate Uptake Can Be Unveiled In Vivo by a Two-in-One Quantitative Microdialysis.** *ACS Chem Neurosci.* 2021;13(1):134-142.

125/Pawlitzki M, Nelke C, Rolfes L, Hasseli R, Tomaras S, Feist E, Schaenzer A, Ræuber S, Regner L, Preusse C, Allenbach Y, Benveniste O, Wiendl H, Stenzel W, Meuth SG, Ruck T. **NK Cell Patterns in Idiopathic Inflammatory Myopathies with Pulmonary Affection.** *Cells.* 2021;10(10):2551.

126/Peyre M, Zahr N, Riller Q, Cohen-Aubart F, Allenbach Y, Benveniste O, Hervier B. **Mycophenolic acid area under the curve in patients with inflammatory myopathies.** *RHEUMATOLOGY.* 2021;60(6):3026-3028.

127/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.** *Eur J Hum Genet.* 2021;29(4):672-679.

128/Pini J, Siciliano G, Lahaut P, Braun S,

Segovia-Kueny S, Kole A, Hérnando I, Selb J, Schirinzi E, Duong T, Hogrel JY, Olmedo JJS, Vissing J, Servais L, Vincent-Genod D, Vuillerot C, Bannwarth S, Eggenspieler D, Vicart S, Diaz-Manera J, eNMD group, Lochmüller H, Sacconi S. **E-Health & Innovation to Overcome Barriers in Neuromuscular Diseases. Report from the 1st eNMD Congress: Nice, France, March 22-23, 2019.** *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(4):743-754.

129/Pipis M, Cortese A, Polke JM, Poh R, Vandrovцова J, Laura M, Skorupinska M, Jacquier A, Juntas-Morales R, Latour P, Petiot P, Sole G, Fromes Y, Shah S, Blake J, Choi BO, Chung KW, Stojkovic T, Rossor AM, Reilly MM. **Charcot-Marie-Tooth disease type 2CC due to NEFH variants causes a progressive, non-length-dependent, motor-predominant phenotype.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;93(1):48-56.

130/Pisella LI, Fernandes S, Sole G, Stojkovic T, Tard C, Chanson JB, Bouhour F, Salort-Campana E, Beaudonnet G, Deberge L, Duval F, Grapperon AM, Masingue M, Nadaj-Pakleza A, Pereon Y, Audic F, Behin A, Friedman D, Magot A, Noury JB, Souvannanorath S, Wahbi K, Antoine JC, Bigaut K, Camdessanche JP, Cintas P, Debs R, Espil-Taris C, Kremer L, Kuntzer T, Laforet P, Laugel V, Mallaret M, Michaud M, Nollet S, Svahn J, Vicart S, Villar-Quiles RN, Desguerre I, Adams D, Segovia-Kueny S, Merret G, Hammouda E, Molon A, Attarian S. **A multicenter cross-sectional French study of the impact of COVID-19 on neuromuscular diseases.** *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):450.

131/Porcher R, Desguerre I, Amthor H, Chabrol B, Audic F, Rivier F, Isapof A, Tiffreau V, Campana-Salort E, Leturcq F, Tuffery-Giraud S, Ben Yaou R, Annane D, Amedro P, Barnerias C, Becane HM, Behin A, Bonnet D, Bassez G, Cossee M, de La Villeon G, Delcourte C, Fayssol A, Fontaine B, Godart F, Guillaumont S, Jaillette E, Laforet P, Leonard-Louis S, Lofaso F, Mayer M, Morales RJ, Meune C, Orlikowski D, Ovaert C, Prigent H, Saadi M, Sochala M, Tard C, Vaksman G, Walther-Louvier U, Eymard B, Stojkovic T, Ravaud P, Duboc D, Wahbi K. **Association between prophylactic angiotensin-converting enzyme inhibitors and overall survival in Duchenne muscular dystrophy-analysis of registry data.** *Eur Heart J.* 2021;42(20):1976-1984.

132/Poulard T, Dres M, Niérat MC, Rivals I, Hogrel JY, Similowski T, Gennisson JL, Bachasson D. **Reply to “Letter to the editor: is maximal diaphragm tissue velocity suited for the assessment of diaphragm contractility?”.** *J Physiol.* 2021;599(8):2343-2344.

133/Preusse C, Eede P, Heinzeling L, Freitag K, Koll R, Froehlich W, Schneider U, Allenbach Y, Benveniste O, Schaenzer A, Goebel HH, Stenzel W, Radke J. **NanoString technology distinguishes anti-TIF-1 gamma(+) from anti-Mi-2(+) dermatomyositis patients.** *Brain Pathol.* 2021;31(3):e12957.

134/Proietti D, Giordani L, De Bardi M, D'Ercole C, Lozanoska-Ochser B, Amadio S, Volonte C, Marinelli S, Muchir A, Bouche M, Borsellino G, Sacco A, Puri PL, Madaro L. **Activation of skeletal muscle-resident glial cells upon nerve injury.** *JCI Insight.* 2021;6(7):e143469.

135/Querín G. **The Adult I-Motion platform: organisation, objectives and perspectives.** *Med Sci (Paris).* 2021;37:53-55.

136/Querín G, Lenglet T, Debs R, Stojkovic T, Behin A, Salachas F, Le Forestier N, Amador MDM, Bruneteau G, Laforêt P, Blancho S, Marchand-Pauvert V, Bede P, Hogrel JY, Pradat PF. **Development of new outcome measures for adult SMA type III and IV: a multimodal longitudinal study.** *J Neurol.* 2021;268(5):1792-1802.

137/Quijano-Roy S, Haberlova J, Castiglioni C, Vissing J, Munell F, Rivier F, Stojkovic T, Malfatti E, Gómez García de la Banda M, Tasca G, Costa Comellas L, Benezit A, Amthor H, Dabaj I, Gontijo Camelo C, Laforêt P, Rendu J, Romero NB, Cavassa E, Fattori F, Beroud C, Zidková J, Leboucq N, Løkken N, Sanchez-Montañez A, Ortega X, Kynčl M, Metay C, Gómez-Andrés D, Carlier RY. **Diagnostic interest of whole-body MRI in early- and late-onset LAMA2 muscular dystrophies: a large international cohort.** *J Neurol.* 2021;269(5):2414-2429.

138/Rees M, Nikoopour R, Fukuzawa A, Kho AL, Fernandez-Garcia MA, Wraige E, Bodi I, Deshpande C, Oezdemir O, Daimagueler HS,

Pfuhl M, Holt M, Brandmeier B, Grover S, Fluss J, Longman C, Farrugia ME, Matthews E, Hanna M, Muntoni F, Sarkozy A, Phadke R, Quinlivan R, Oates EC, Schroeder R, Thiel C, Reimann J, Voermans N, Erasmus C, Kamsteeg EJ, Konersman C, Grosmann C, McKee S, Tirupathi S, Moore SA, Wilichowski E, Hobbiebrunken E, Dekomien G, Richard I, Van den Bergh P, Dominguez-Gonzalez C, Cirak S, Ferreira A, Jungbluth H, Gauthel M. **Making sense of missense variants in TTN-related congenital myopathies.** *Acta Neuropathol.* 2021;141(3):431-453.

139/Restrepo-Cordoba MA, Wahbi K, Florian AR, Jimenez-Jaimez J, Politano L, Arad M, Climent-Paya V, Garcia-Alvarez A, Hansen RB, Larranaga-Moreira JM, Kubanek M, Lopes LR, Ros A, Jurcut R, Rasmussen TB, Ruiz-Guerrero L, Pribe-Wolferts R, Palomino-Doza J, Bilinska Z, Rodriguez-Palomares JF, Van Loon RLE, Basurte Elorz MT, Quarta G, Robledo Inarritu M, Verdonshot JA, Stojkovic T, Shomanova Z, Bermudez-Jimenez F, Palladino A, Freimark D, Garcia-alvarez MI, Jorda P, Dominguez F, Ochoa JP, Girolami F, Brugada R, Meder B, Barriales-Villa R, Mogensen J, Laforet P, Yilmaz A, Elliott P, Garcia-Pavia P. **Prevalence and clinical outcomes of dystrophin-associated dilated cardiomyopathy without severe skeletal myopathy.** *Eur J Heart Fail.* 2021;23(8):1276-1286.

140/Reyngoudt H, Marty B, Boisserie JM, Le Louër J, Koumako C, Baudin PY, 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.* 2021;31(6):4264-4276.

141/Rockette-Wagner B, Saygin D, Moghadam-Kia S, Oddis C, Landon-Cardinal O, Allenbach Y, Dzanko S, Koontz D, Neiman N, Aggarwal R. **Reliability, validity and responsiveness of physical activity monitors in patients with inflammatory myopathy.** *RHEUMATOLOGY.* 2021;60(12):5713-5723.

142/Rovito D, Rerra AI, Ueberschlag-Pitiot V, Joshi S, Karasu N, Dacleu-Siewe V, Ben Rayana K, Ghaibour K, Parisotto M, Ferry A, Jelinsky

SA, Laverny G, Klaholz BP, Sexton T, Billas IML, Duteil D, Metzger D. **Myod1 and GR coordinate myofiber-specific transcriptional enhancers.** *Nucleic Acids Res.* 2021;49(8):4472-4492.

143/Ruparella 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.* 2021;17(9):2494-2510.

144/Russo V, Wahbi K. **Appropriate timing of electrophysiological study in myotonic dystrophy type 1: unsolved question.** *Europace.* Published online December 21, 2021:euab311.

145/Saini J, Faroni A, Reid AJ, Mouly V, Butler-Browne G, Lightfoot AP, McPhee JS, Degens H, Al-Shanti N. **Cross-talk between motor neurons and myotubes via endogenously secreted neural and muscular growth factors.** *Physiol Rep.* 2021;9(8):e14791.

146/Salvi A, Skrypnik C, Da Silva N, Urtizberea JA, Bakhiet M, Robert C, Levy N, Megarbane A, Delague V, Bartoli M. **A novel bi-allelic loss-of-function mutation in STIM1 expands the phenotype of STIM1-related diseases.** *Clin Genet.* 2021;100(1):84-89.

147/Schmidt M, Weidemann A, Poser C, Bigot A, von Maltzahn J. **Stimulation of Non-canonical NF-kappa B Through Lymphotoxin-beta-Receptor Impairs Myogenic Differentiation and Regeneration of Skeletal Muscle.** *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:721543.

148/Schosser B, Roberts M, Byrne BJ, Sitaraman S, Jiang H, Laforet P, Toscano A, Castelli J, Diaz-Manera J, Goldman M, Van der Ploeg AT, Bratkovic D, Kuchipudi S, Mozaffar T, Kishnani PS. **Safety and efficacy of cipaglifosidase alfa plus miglustat versus alglucosidase alfa plus placebo in late-onset Pompe disease (PROPEL): an international, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial.** *Lancet Neurol.* 2021;20(12):1027-1037.

149/Schüle R, Timmann D, Erasmus CE, Reichbauer J, Wayand M, Solve-RD-DITF-RND, van de Warrenburg B, Schöls L, Wilke C, Bevoť A, Zuchner S, Beltran S, Laurie S, Matalonga L, Graessner H, Synofzik M, Solve-RD Consortium. Solving unsolved rare neurological diseases-a Solve-RD viewpoint. *Eur J Hum Genet.* 2021;29(9):1332-1336.

150/Seetharaman S, Vianay B, Roca V, Farrugia AJ, De Pascalis C, Boēda B, Dingli F, Loew D, Vassilopoulos S, Bershadsky A, Thēry M, Etienne-Manneville S. Microtubules tune mechanosensitive cell responses. *Nat Mater.* 2021;21(3):366-377.

151/Sharshar T, Porcher R, Demeret S, Tranchant C, Gueguen A, Eymard B, Nadaj-Pakleza A, Spinazzi M, Grimaldi L, Birnbaum S, Friedman D, Clair B. Comparison of Corticosteroid Tapering Regimens in Myasthenia Gravis A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2021;78(4):426-433.

152/Solē G, Mathis S, Friedman D, Salort-Campana E, Tard C, Bouhour F, Magot A, Annane D, Clair B, Le Masson G, Soulages A, Duval F, Carla L, Violleau MH, Saulnier T, Segovia-Kueny S, Kern L, Antoine JC, Beaudonnet G, Audic F, Kremer L, Chanson JB, Nadaj-Pakleza A, Stojkovic T, Cintas P, Spinazzi M, Foubert-Samier A, Attarian S. Impact of Coronavirus Disease 2019 in a French Cohort of Myasthenia Gravis. *Neurology.* 2021;96(16):e2109-e2120.

153/Stalens C, Mottē L, Bēhin A, Ben Yaou R, Leturcq F, Bassez G, Laforēt P, Fontaine B, Ederhy S, Masingue M, Saadi M, Louis SL, Berber N, Stojkovic T, Duboc D, Wahbi K. Improved Cardiac Outcomes by Early Treatment with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Becker Muscular Dystrophy. *JND.* 2021;8(4):495-502.

154/Stocco A, Smolina N, Sabatelli P, Sileikyte J, Artusi E, Mouly V, Cohen M, Forte M, Schiavone M, Bernardi P. Treatment with a triazole inhibitor of the mitochondrial permeability transition pore fully corrects the pathology of sapje zebrafish lacking dystrophin. *Pharmacol Res.* 2021;165:105421.

155/Strings-Ufombah V, Malerba A, Kao SC, Harbaran S, Roth F, Cappellari O, Lu-Nguyen N, Takahashi K, Mukadam S, Kilfoil G, Kloth C, Roelvink P, Dickson G, Trollet C, Suhy D. BB-301: a silence and replace AAV-based vector for the treatment of oculopharyngeal muscular dystrophy. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2021;24:67-78.

156/Suarez-Calvet X, Fernandez-Simon E, Pinol-Jurado P, Alonso-Perez J, Carrasco-Rozas A, Lleixa C, Lopez-Fernandez S, Pons G, Soria L, Bigot A, Mouly V, Illa I, Gallardo E, Jaiswal JK, Diaz-Manera J. Isolation of human fibroadipogenic progenitors and satellite cells from frozen muscle biopsies. *Faseb J.* 2021;35(9):e21819.

157/Subreville M, Bonello-Palot N, Yahiaoui D, Beloribi-Djefafliā S, Fernandes S, Stojkovic T, Cassereau J, Pereon Y, Echaniz-Laguna A, Violleau MH, Soulages A, Louis SL, Masingue M, Magot A, Delmont E, Sacconi S, Adams D, Labeyrie C, Genestet S, Noury JB, Chanson JB, Levy N, Juntas-Morales R, Tard C, Sole G, Attarian S. Genotype-phenotype correlation in French patients with myelin protein zero gene-related inherited neuropathy. *Eur J Neurol.* 2021;28(9):2913-2921.

158/Thomas S, Fayet OM, Truffault F, Fadel E, Provost B, Hamza A, Berrih-Aknin S, Bonnefont JP, Le Panse R. Altered expression of fragile X mental retardation-1 (FMR1) in the thymus in autoimmune myasthenia gravis. *J Neuroinflammation.* 2021;18(1):270.

159/Tiago T, Hummel B, Morelli FF, Basile V, Vinet J, Galli V, Mediani L, Antoniani F, Pomella S, Cassandri M, Garone MG, Silvestri B, Cimino M, Cenacchi G, Costa R, Mouly V, Poser I, Yegeř-Lotem E, Rosa A, Alberti S, Rota R, Ben-Zvi A, Sawarkar R, Carra S. Small heat-shock protein HSPB3 promotes myogenesis by regulating the lamin B receptor. *Cell Death Dis.* 2021;12(5):452.

160/Tobaly D, Laforēt P, Stojkovic T, Behin A, Petit FM, Barp A, Bello L, Carlier P, Carlier RY. Whole-body muscle MRI in McArdle disease. *Neuromusc. Disord.* 2021;32(1):5-14.

161/Tone Y, Mamchaoui K, Tsoumpra MK, Hashimoto Y, Terada R, Maruyama R, Gait MJ, Arzumanov AA, McClorey G, Imamura M, Takeda S, Yokota T, Wood MJA, Mouly V, Aoki Y. Immortalized Canine Dystrophic Myoblast Cell Lines for Development of Peptide-Conjugated Splice-Switching Oligonucleotides. *Nucl Acid Ther.* 2021;31(2):172-181.

162/Topf A, Pyle A, Griffin H, Matalonga L, Schon K, Cohen E, Sickmann A, Schara-Schmidt U, Hentschel A, Chinnery PF, Koelbel H, Roos A, Horvath R. Exome reanalysis and proteomic profiling identified TRIP4 as a novel cause of cerebellar hypoplasia and spinal muscular atrophy (PCH1). *Eur J Hum Genet.* 2021;29(9):1348-1353.

163/Toquet S, Granger B, Uzunhan Y, Mariampillai K, Nunes H, Benveniste O, Allenbach Y. The seasonality of Dermatomyositis associated with anti-MDA5 antibody: An argument for a respiratory viral trigger. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102788.

164/Torelli S, Scaglioni D, Sardone V, Ellis MJ, Domingos J, Jones A, Feng L, Chambers D, Eastwood DM, Leturcq F, Yaou RB, Urtizbera A, Sabouraud P, Barnerias C, Stojkovic T, Ricci E, Beuvin M, Bonne G, Sewry CA, Willis T, Kulshrestha R, Tasca G, Phadke R, Morgan JE, Muntoni F. High-Throughput Digital Image Analysis Reveals Distinct Patterns of Dystrophin Expression in Dystrophinopathy Patients. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology.* 2021;80(10):955-965.

165/Trochet D, Bitoun M. A review of Dynamin 2 involvement in cancers highlights a promising therapeutic target. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021;40(1):238.

166/Trollet C, Cheng AJ, Sylow L, Batista ML, Pillon NJ. Editorial: Skeletal Muscle Immunometabolism. *Front Physiol.* 2021;12:683088.

167/Trucco F, Ridout D, Domingos J, Maresh K, Chesshyre M, Munot P, Sarkozy A, Robb S, Quinlivan R, Riley M, Wallis C, Chan E, Abel F, De Lucia S, Hogrel JY, Niks EH, de Groot I, Servais L, Straub V,

Ricotti V, Manzur A, Muntoni F, UK NorthStar Clinical Network and AFM Network. Genotype-related respiratory progression in Duchenne muscular dystrophy-A multicenter international study. *Muscle Nerve.* 2021;65(1):67-74.

168/Urtizbera JA, Romero NB. AcadeMYO, a successful bet. *Med Sci (Paris).* 2021;37:5-5.

169/Vicart S, Franques J, Bouhour F, Magot A, Pereon Y, Sacconi S, Nadaj-Pakleza A, Behin A, Zahr N, Hezode M, Fournier E, Payan C, Lacomblez L, Fontaine B. Efficacy and safety of mexiletine in non-dystrophic myotonias: A randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Neuromusc Disord.* 2021;31(11):1124-1135.

170/Vignier N, Chatzifrangkeskou M, Pinton L, Wioland H, Marais T, Lemaitre M, Le Dour C, Peccate C, Cardoso D, Schmitt A, Wu W, Biferi MG, Naouar N, Macquart C, Beuvin M, Decostre V, Bonne G, Romet-Lemonne G, Worman HJ, Tedesco FS, Jegou A, Muchir A. The non-muscle ADF/cofilin-1 controls sarcomeric actin filament integrity and force production in striated muscle laminopathies. *Cell Reports.* 2021;36(8):109601.

171/Villar-Quiles RN, Donkervoort S, de Becdelievre A, Gartioux C, Jobic V, Foley AR, McCarty RM, Hu Y, Menassa R, Michel L, Gousse G, Lacour A, Petiot P, Streichenberger N, Choumert A, Declerck L, Urtizbera JA, Sole G, Furby A, Cerino M, Krahn M, Campana-Salort E, Ferreira A, Eymard B, Bonnemann CG, Bharucha-Goebel D, Sumner CJ, Connolly AM, Richard P, Allamand V, Metay C, Stojkovic T. Clinical and Molecular Spectrum Associated with COL6A3 c.7447A>G p.(Lys2483Glu) Variant: Elucidating its Role in Collagen VI-related Myopathies. *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(4):633-645.

172/Villar-Quiles RN, Romero NB, Stojkovic

T. JAG2-related muscular dystrophy: When differential diagnosis matters. *Med Sci (Paris).* 2021;37:40-43.

173/Villar-Quiles RN, Le VT, Leonard-Louis S, Trang NT, Huong NT, Laddada L, Francou B, Maisonobe T, Azzedine H, Stojkovic T. Leukoencephalopathy and conduction blocks in PLEKHG5-associated intermediate CMT disease. *Neuromusc. Disord.* 2021;31(8):756-764.

174/Weizman O, Sharifzadehgan A, Bougouin W, Narayanan K, Tence N, Dumas F, Waldmann V, Lamhaut L, Jost D, Wahbi K, Varenne O, Garcia R, Karam N, Cariou A, Jouven X, Marijon E. Sudden Cardiac Arrest in Young Women. *Circulation.* 2021;143(7):758-760.

175/Wenninger S, Cumming SA, Gutschmidt K, Okkersen K, Jimenez-Moreno AC, Daidj F, Lochmuller H, Hogarth F, Knoop H, Bassez G, Monckton DG, van Engelen BGM, Schoser B. Associations Between Variant Repeat Interruptions and Clinical Outcomes in Myotonic Dystrophy Type 1. *Neurol-Genet.* 2021;7(2):e572.

176/Wolf P, Marty B, Bouazizi K, Kachenoura N, Piedvache C, Blanchard A, Salenave S, Prigent M, Jublanc C, Ajzenberg C, Droumaguet C, Young J, Lecoq AL, Kuhn E, Agostini H, Trabado S, Carlier PG, Feve B, Redheuil A, Chanson P, Kamenicky P. Epicardial and Pericardial Adiposity Without Myocardial Steatosis in Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(12):3505-3514.

177/Zito E, Ferreira A. Calcium and Redox Liaison: A Key Role of Selenoprotein N in Skeletal Muscle. *Cells.* 2021;10(5):1116.

178/Zurek B, Ellwanger K, Vissers LELM, Schüle R, Synofzik M, Töpf A, de Voer RM, Laurie S, Matalonga L, Gilissen C, Ossowski S, 't Hoen

Légendes des photos d'équipes des pages 28 à 70

CENTRE DE RECHERCHE EN MYOLOGIE

ÉQUIPE # 01

GISELE BONNE, VALERIE ALLAMAND, p.28, de gauche à droite sur la photo : Louise Benarroch, Marine Leconte, Corine Gartieux, **Valérie Allamand**, Anne Bertrand, **Gisèle Bonne**, Mariko Okubo, Rabah Ben Yaou, Jimmie-Lee Veillon.

ÉQUIPE # 02

MARC BITOUN, p.30, de gauche à droite sur la photo : Zoheir Guesmia, Stéphane Vassilopoulos, Saline Jabre, Lylia Mekzine, Claire Mc Cord, Jules Loeb, Ines Akrouf, Bernard Prudhon, Bruno Cadot, Kevin Millet, Delphine Trochet, Catherine Coirault, **Marc Bitoun**, Sofia Benkhelifa, Satish Moparathi.

ÉQUIPE # 03

VINCENT MOULY, CAPUCINE TROLLET, p.32, de gauche à droite sur la photo : Hadidja-Rose Mouigni, Kamel Mamchaoui, Valentine Hanique, Ludovic Gaut-Serey, Elisa Negroni, Alexis Boulinguiez, **Vincent Moultry**, Anne Bigot, **Capucine Trollet**, Samuel Horita, Gillian S Butler-Browne, Altin Nami, Laura Muraine, Maria Kondili.

ÉQUIPE # 04

DENIS FURLING, GENEVIÈVE GOURDON, p.34, de gauche à droite sur la photo : Arnaud Ferry, Frédérique Rau, Guillaume Bassez, Charles Frison-Roche, Florent Porquet, Guillaume Diop, Julie Fagioli, Yasmine Derkaoua, Maria Kondili, Aurélien Cordier, Laure De Pontual, Aline Huguet-Lachon, Pauline Megalli, Alain Sureau, Louison Lallemand, Arnaud Klein, Karishma Soocheta, Dylan Moutachi, Mario Gomes Pereira, Gilles Moulay, **Geneviève Gourdon**, Paul Magneron, **Denis Furling**.

GROUPE # 05

FRANCE PIETRI-ROUXEL, p.36, de gauche à droite sur la photo : Chiara Noviello, Christel Gentil, Coralie Parry, **France Pietri-Rouxel**, Sestina Falcone, Lucile Saillard, Massire Traoré, Aly Bourguiba, Amélie Vergnol.

GROUPE # 06

PIERA SMERIGLIO, p.38, de gauche à droite sur la photo : Cynthia Alkhoury, Maddalena Collatuzzo, Chloé Nguyen-Van, Sabrina Mazzucchi, Marie-Thérèse Daher, Alessandra Ricupero, Andrea Zanon, **Piera Smeriglio**, Mathilde Cohen, Sonia Pezet, Stéphanie Astord, Julia Lemos, Marisa Cappella.

ÉQUIPE # 07

ROZEN LE PANSE, p.40, de gauche à droite sur la photo : Anaïs Fourment, Axel You, Anne-Charlotte Lefranc, Natalia Pinzon-Restrepo, Nadine Dragin, Jean-Thomas Vilquin, **Rozen Le Panse**, Edouard Hemery, Frédérique Truffault, Samy Hamadache, Alexandra Bayer, Cinthia Bergman.

ÉQUIPE # 08

OLIVIER BENVENISTE, p.42, de gauche à droite sur la photo : **Olivier Benveniste**, Bérénice Trendel, François Fer, Solal Bellaiche, Julien Sanchez-Dal-Cin, Alexandrine Mahoudeau, Yves Allenbach, Hossein Khademian, Manh-Louis Nguyen, Alistair Barer, Sarah Léonard-Louis, Linda Chenane, Céline Anquetil, Damien Amelin.

ÉQUIPE # 09

ANTOINE MUCHIR, p.44, de gauche à droite sur la photo : Cécile Peccate, Stéphanie Godard-Bauché, Lorenzo Giordani, **Antoine Muchir**, Maureen Jahier, Bruno Cadot, Nicolas Vignier, Braham Tahrat, Caroline Le Dur.

ÉQUIPE # 10

BERTRAND FONTAINE, LAURE STROCHLIC, p.46, de gauche à droite sur la photo : Flora Boutet, Céline Douarre, Antony Grondin, Gaëlle Bruneteau, Lucille Grimbert, Céline Buon, **Laure Strochlic**, Marius Halliez. Absent sur la photo : **Bertrand Fontaine**.

PLATEAUX TECHNIQUES

p.48-49, de gauche à droite sur la photo : **-MYOIMAGE**, de gauche à droite : Zoheir Guesmia et **Bruno Cadot**. **-MYOLINE**, de gauche à droite : Jessica Ohana, **Vincent Moultry**, Anne Bigot, Mona Bensalah. **-MYOVECTOR**, de gauche à droite : **Sofia Benkhelifa-Ziyyat**, Pierre Meunier.

CENTRE D'EXPLORATION

ET D'ÉVALUATION NEUROMUSCULAIRE

p.52 à 58, de gauche à droite sur la photo :

-PÔLE IMAGERIE

Béatrice Matot, Jean-Marc Boisserie, Cécilia Ty, Pierre-Yves Baudin, **Benjamin Marty**, Isabelle Ackermann-Bonan, Wiem Achour, **Harmen Reyngoudt**, Ericky Caldas de Almeida Araújo, Constantin Slioussarenko, Yves Fromes, Eléonore Vermeulen, Alfredo Lopez Kolkovsky.

-PÔLE HISTOPATHOLOGIE

Favienne Levy-Borsato, Emmanuelle Lacène, Maud Beuvin, **Teresinha Evangelista**, Guy Brochier, Anaïs Chanut, Clémence Labasse, Mai Thao-Bui, Angeline Madelaine.

-PÔLE PHYSIOLOGIE ET ÉVALUATION

Audrey El Khaim, Damien Bachasson, Simone Birnbaum, Joachim Audren, **Jean-Yves Hogrel**, Isabelle Ledoux, Valérie Decostre.

-MYOBANK-AFM

Stéphane Vasseur, Maud Chapart-Leclert

Absent sur la photo : Bertrand Fontaine.

ACTIVITES CLINIQUES

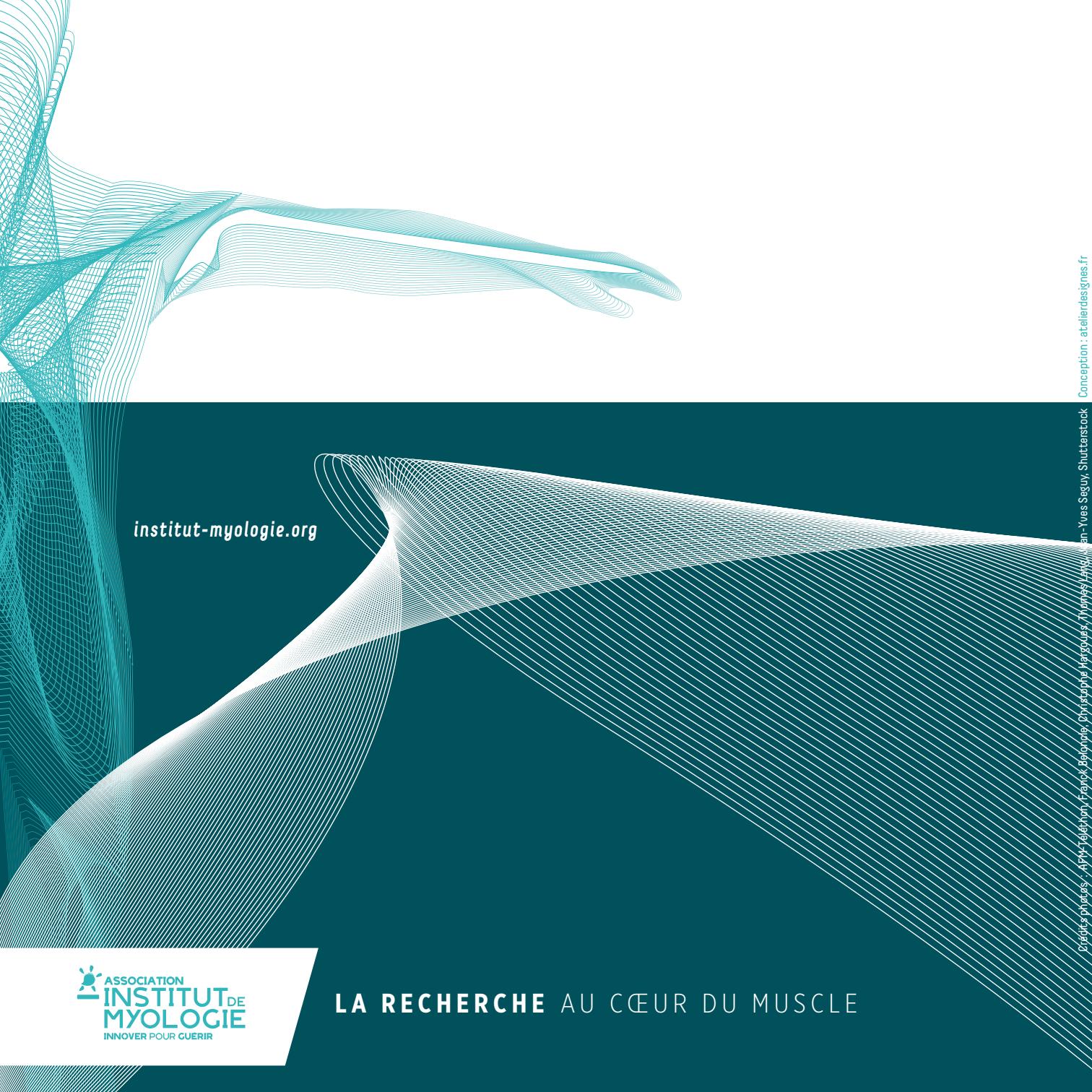
-SERVICE DE NEURO-MYOLOGIE

p.62, de gauche à droite sur la photo : Nur Rocío Vilar Quiles, Virginie Phemius, Giorgia Querin, Sandrine Cohen, Emilie Demeslay, Valérie Tassel, Corinne Landelle, Guillaume Bassez, Sandra Lenac, **Bertrand Fontaine**, Marion Masingue, Ana Ferreira, **Tanya Stojkovic**, Henri-Marc Bécane, **Marcela Gargiulo**, Brigitte Coiraud, Anthony Béhin, Sarah Leonard-Louis, Odette Tranchandon, Sabrina Sayah.

p.63, de gauche à droite sur la photo : l'équipe des psychologues : **Nathalie Angeard**, **Marcela Gargiulo**, Bettina Beaujard, Sabrina Sayah, Ariane Herson.

-I-MOTION ENFANTS : Christelle Ramos, Andreea Seferian, Aurélie Phelep, Khadija Boukouti, Darko Milascevic, Smail Ait Mohand, Ouamer Nait-Slimani - rang du fond debout de gauche à droite : Shotaro Tachibana, Erwan Gasnier, **Giorgia Querin**, Dominique Duchene, Marie Alsina, Ferial Toumi, Allison Grangé, Malgorzata Tota, Silvana De Lucia **-I-MOTION ADULTES** : Khadidja Brahimi, Marie Alsina, **Giorgia Querin**, Saadane Kirouani, Dina-Meryem Ferhat, Soumeya Hammal.

-REGISTRES ET BASES DE DONNEES : Nawal Berber, Khadija Chikhaoui, **Karim Wahbi**, Nadgib Taouagh, Rabah Ben Yaou.



institut-myologie.org

 ASSOCIATION
**INSTITUT DE
MYOLOGIE**
INNOVER POUR GUERIR

LA RECHERCHE AU CŒUR DU MUSCLE