

RAPPORT ANNUEL 2022

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 2022.....	PAGES 12-13
////	FAITS MARQUANTS 2022.....	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
////	PLATEFORMES.....	PAGES 26-27

01/Centre de Recherche en Myologie

/	NOS ÉQUIPES DE RECHERCHE.....	PAGES 28 - 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
---	-------------------------------------	--------------------

2022 a été une année particulièrement riche avec l'essor de projets transverses stratégiques, la création d'une équipe pour accélérer notre transformation digitale, le renforcement de nos outils qualité, une croissance des activités et notamment des essais cliniques Adultes. Enfin, une étape majeure a été franchie dans le déploiement de notre ambition Fondation avec la signature de la promesse de vente pour l'acquisition d'un terrain et le choix de l'architecte de notre futur bâtiment. **Nous sommes en marche pour porter notre ambition « Muscle, enjeu de santé publique » dans l'intérêt de tous et plus particulièrement des malades neuromusculaires.**

Éditorial

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

“ En 2022, nous avons franchi une étape historique dans le déploiement de notre **projet de Fondation de Myologie** que nous portons depuis la création de l'Institut de Myologie en 1996. **Notre ambition est à la hauteur de l'enjeu de santé publique** que nous portons dans la droite ligne de notre stratégie d'intérêt général et de nos missions. ”

/ MOT DE LA PRÉSIDENTE

En 2022, nous avons franchi une étape historique dans le déploiement de notre projet de Fondation de Myologie que nous portons depuis la création de l'Institut de Myologie en 1996. La signature, fin décembre, d'une promesse de vente pour l'acquisition d'un terrain limitrophe à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière dans le 13ème arrondissement à Paris ainsi que

le choix du cabinet d'architectes marquent le point de départ de la construction d'un bâtiment de 10 000 m² qui incarne notre volonté de donner une nouvelle dimension à la myologie, du muscle malade au muscle sain, vieillissant, entraîné, et d'attirer les meilleures expertises nationales et internationales et les innovations, notamment à travers des plateformes de pointe et des start-up capables de transformer les recherches en solutions thérapeutiques.

Notre ambition est à la hauteur de l'enjeu de santé publique que nous portons dans la droite ligne de notre stratégie d'intérêt général et de nos missions. Depuis des générations, nos familles touchées par des maladies neuromusculaires savent, dans leur chair, combien le muscle est capital, non seulement pour son rôle dans toutes nos fonctions motrices mais également pour celui, majeur, qu'il joue dans nos fonctions respiratoires et cardiaques. Grâce aux recherches menées notamment au sein de l'Institut de Myologie, nous avons au fil des années mieux compris son rôle transversal et ses interactions avec de nombreux organes et mécanismes biologiques.

Tout au long de la vie, nos muscles vont contribuer à booster notre système immunitaire, à lutter contre les maladies cardio-vasculaires, les maladies neurodégénératives, les récurrences de certains cancers, à prévenir l'hypertension, l'ostéoporose, l'obésité, les troubles musculo-squelettiques, à entretenir notre mémoire... Et, avec la multiplication des essais (50 en cours au sein de l'Institut de Myologie) et l'arrivée des premières thérapies innovantes pour des maladies neuromusculaires longtemps considérées comme incurables, il est aujourd'hui évident que le muscle est un organe modèle, source d'innovations thérapeutiques.

Oui, le muscle est un véritable enjeu de santé publique comme l'ont démontré les Assises que nous avons organisées le 1er juin 2023, en ouverture d'une semaine d'information et de sensibilisation du grand public dédiée à cet organe vital. La myologie, science et médecine du muscle, doit donc être davantage reconnue et enseignée. C'est le message que nous portons aujourd'hui avec conviction et force au bénéfice des malades et du plus grand nombre.

// MESSAGE DU SECRETAIRE GENERAL

« La quête de l'excellence et de l'innovation est au cœur de nos missions et de nos collaborations. »

Pour 2022, les équipes se sont positionnées en prévision des 3, 5 ou 10 ans à venir afin de s'imaginer dans un environnement où nous devons aller plus vite, tous ensemble, afin de répondre aux attentes des patients. La perspective du futur bâtiment de la Fondation est un métronome qui cadence aussi nos activités afin de construire un modèle de synergies et d'efficacité pour les porteurs de projets sélectionnés qui seront soutenus et hébergés.

/// MESSAGE DU DIRECTEUR MEDICAL ET SCIENTIFIQUE

« La montée en puissance de notre plateforme d'essais cliniques Adultes, ainsi que les avancées de nos projets de recherche permettent d'accélérer la prise en charge des malades neuromusculaires et l'accès aux soins et aux traitements innovants »

L'année 2022 a été une année marquante sur le plan clinique, avec la poursuite de la montée en puissance de notre plateforme d'essais cliniques I-Motion Adultes. Cette plateforme, intégrée à notre service de Neuro-Myologie, renforce nos activités cliniques et notre expertise diagnostique, la prise en charge thérapeutique et l'accompagnement du patient tout au long de son parcours de soin, en lien étroit avec nos équipes de recherche. La prise en charge psychologique des patients et de leur famille est aussi un atout du service. Les plateformes de recherche clinique I-Motion Pédiatrique et Adultes assurent des essais thérapeutiques aux meilleurs standards internationaux : recrutement de patients de tous âges et

Ainsi, cette transition en lien avec notre plan stratégique doit mobiliser toutes les énergies de l'ensemble des membres de l'Institut de Myologie afin de challenger nos pratiques, productions, partenariats mais aussi compétences. De nouveaux profils nous ont rejoints en ce sens cette année, apportant de nouvelles expertises indispensables pour atteindre nos objectifs.

Notre plan de marche ambitieux va comporter également le développement de notre visibilité et la diffusion de nos travaux, matériels de formation et recommandations afin de mieux servir la communauté des myologues que ce soit en France ou à l'international.

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 Centre d'Exploration et d'Evaluation neuromusculaire (CEEN) a un nouveau directeur qui fédère les équipes autour d'outils performants d'évaluation du muscle et de ses maladies que ce soit par l'imagerie médicale, la morphologie, la collecte de tissus musculaires et l'évaluation de la force musculaire. Cela devrait permettre une meilleure interaction avec les équipes du service de Neuro-Myologie et celles du Centre de Recherche. Les données recueillies depuis la création de l'Institut, en 1996, sont en cours de cartographie et devraient alimenter un entrepôt de données « muscle » permettant de nouvelles recherches notamment grâce au développement de l'algorithmie et de l'intelligence artificielle.

Côté Centre de Recherche, les équipes ont repris leurs projets parfois ralentis ou interrompus lors de l'épidémie COVID. L'activité de publications et de dépôt de brevets a retrouvé son rythme intensif. Nos chercheurs, ingénieurs, techniciens, post-doctorants



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

et doctorants sont tous pleinement investis pour faire avancer la recherche en Myologie. L'Institut coordonne 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 international sur le Muscle et la Myologie.



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

n des locaux.

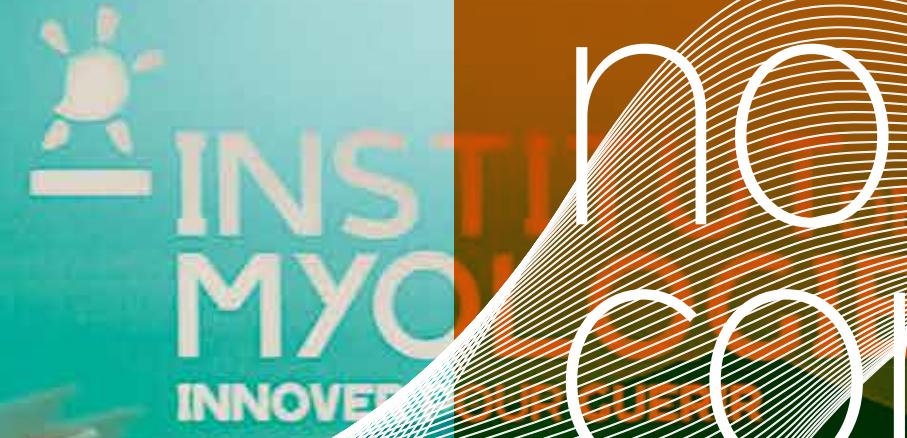
- Création du **Diplôme Universitaire de Myologie**
- Démarrage du premier essai de thérapie génique au monde pour la myopathie de Duchenne mené à l'Institut de Myologie par transgene

- Ouverture du laboratoire d'histopathologie.

Ouverture de l'Unité Mixte de Recherche 787 dédiée à la myologie

cliniques.

Mieux nous connaître



Depuis plus 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 **300 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 car elle concerne : 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 transversale.
- > 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) 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 cliniques et le suivi des patients.

*AcadeMYO : voir page 24

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 : Ecole d'été de Myologie (**AcadeMYO***), Ecole doctorale complexité du vivant, DIU de Myologie, DIU Maladies Génétiques...

04 / UNE PRIORITE : 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, Grip-Ball, MyoPinch, MyoAnkle, MyoWrist, 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, I-Motion Pédiatrique, située à l'hôpital Trousseau, et I-Motion Adultes, située au sein de l'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 répond à la nécessité d'évaluer de nouveaux traitements également chez les adultes atteints de maladies neuromusculaires pour lesquels les essais sont en plein essor.

De nombreuses collaborations avec des industriels et des académiques sont en cours pour mener à bien une cinquantaine d'essais cliniques au total 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 & 2019

Ouverture d'I-Motion
Ouverture d'un premier centre dédié aux essais cliniques pédiatriques de thérapies innovantes en 2015 puis d'un deuxième centre I-Motion dédié aux essais Adultes en 2019.

2022

Signature de la promesse de vente de l'acquisition d'un terrain en bordure de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière et choix de l'architecte pour le futur bâtiment de la Fondation de Myologie.



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 par l'AFM-Téléthon, l'Inserm, le CEA, l'AP-HP et 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'Institut de Myologie 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'Institut 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 Génethon.

2014 / Création du Centre de Recherche en Myologie.

2015 / Ouverture d'I-Motion, centre clinique dédié aux

essais pédiatriques de thérapies innovantes.

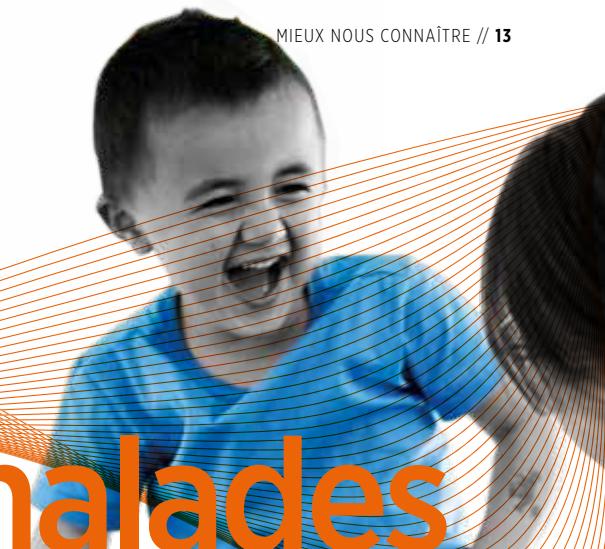
2016 / Labellisation du centre de référence maladies neuromusculaires dans le cadre des filières européennes de référence (ERN).

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

2019 / Ouverture d'une deuxième plateforme I-Motion dédiée aux essais cliniques Adultes.

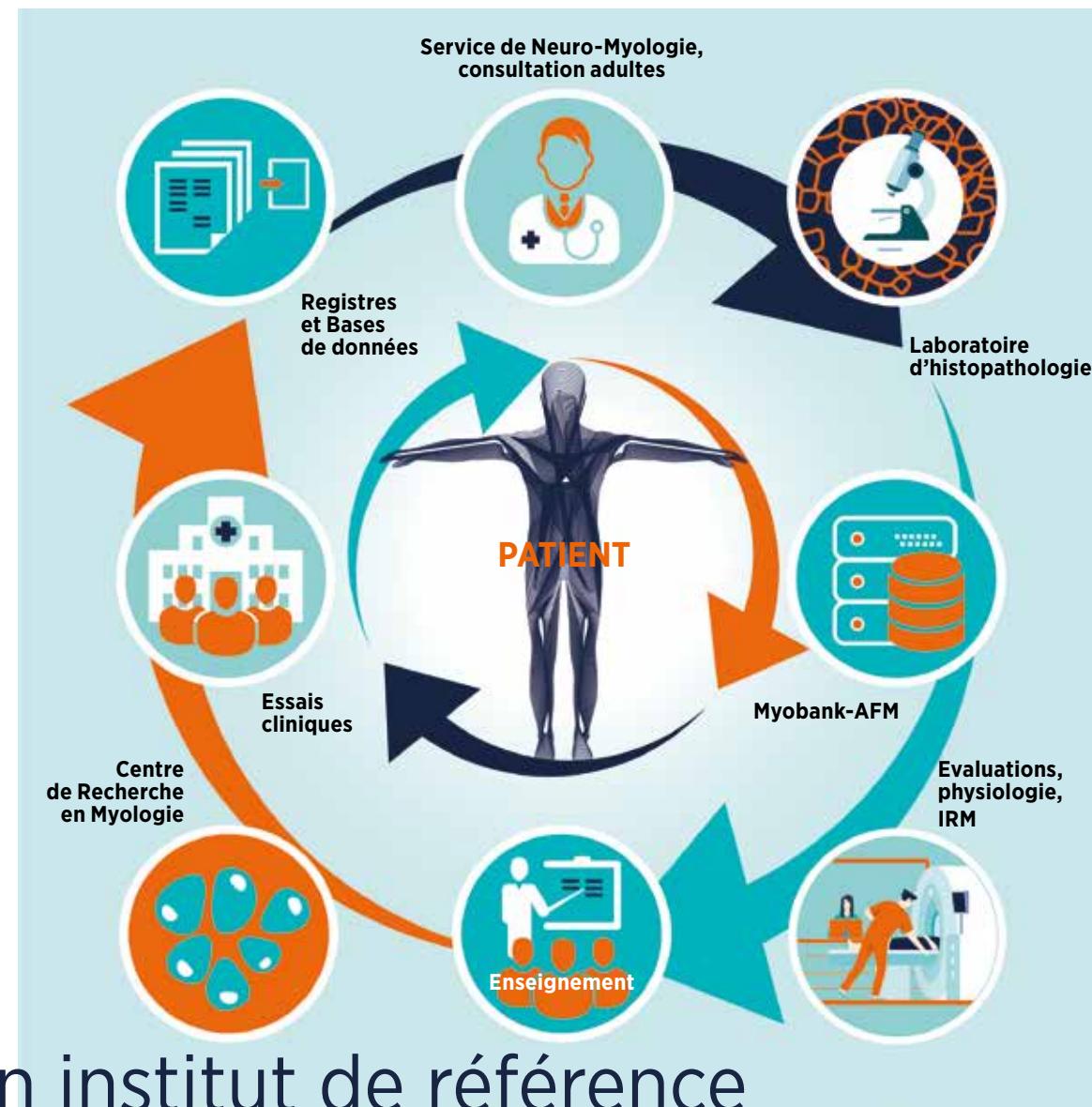
2021 / Création du Centre d'Exploration et d'Evaluation Neuromusculaire (CEEN) rassemblant 4 pôles d'expertise scientifique.

2022 / Signature de la promesse de vente de l'acquisition d'un terrain en bordure de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière et choix de l'architecte pour le futur bâtiment de la Fondation de Myologie.



<p>23 essais cliniques pédiatriques</p> <p>31 essais cliniques adultes</p> <p>9 registres et bases de données</p>	<p>300 experts du muscle et de ses pathologies</p>	<p>4 927 consultations neuromusculaires adultes</p> <p>1 888 consultations de psychologie</p> <p>259 consultations pédiatriques</p>
<p>1 415 hospitalisations de jour annuelles</p>	<p>277 biopsies musculaires (dont 180 nouvelles, 40 réanalysées et 57 étudiées en microscopie électronique)</p>	<p>35 500 dossiers de patients (depuis la création en 1996)</p>
<p>30 280 échantillons disponibles pour la recherche, stockés dans la banque de ressources biologiques Myobank AFM</p>	<p>39 familles de brevets en portefeuille</p>	<p>172 publications scientifiques internationales</p>

chiffres clés 2022



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

Faits 2022 marquants

En 2022, l'Institut a poursuivi le déploiement 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.**

JANVIER 2022 / CRÉATION D'UNE ÉQUIPE MYODATA

Création d'une équipe dédiée à la transformation digitale et à la gestion des données à l'Institut de Myologie avec la nomination de Maxime Jacoupy en tant que Responsable Data.

FEVRIER 2022 / UNE PISTE INNOVANTE DE THÉRAPIE GÉNÉTIQUE POUR LA MALADIE DE STEINERT

L'équipe #4 du Centre de Recherche, dirigée par Denis Furling, a développé et testé une nouvelle approche de thérapie génique dite de « leurre » pour la maladie de Steinert (dystrophie myotonique de type 1 - DMT1) en collaboration avec une équipe de recherche de Lille. Cette étude a montré l'amélioration des symptômes musculaires chez le modèle murin traité. Une preuve de concept porteuse d'espoir pour envisager une potentielle application clinique pour les malades.

MAXIME JACOUPY, Responsable Data



Quelle est votre rôle au sein de l'Institut de Myologie ?

J'ai un rôle transverse. J'ai en effet pour mission d'améliorer la gestion des données générées à l'Institut de Myologie et d'harmoniser l'ensemble des processus de gestion de ces données et de leur analyse.

Quels sont les principaux enjeux de cette mission ?

Le premier enjeu est la gestion d'un point de vue réglementaire car il y a beaucoup de données de santé, donc sensibles, qui nécessitent une sécurité importante et génèrent des coûts pour harmoniser les process des équipes. Le deuxième enjeu est la modernisation des process avec l'amélioration d'outils existants ou l'implémentation de nouveaux afin de faire

gagner du temps aux équipes. Le dernier enjeu est de faciliter les collaborations internes et externes en décloisonnant leurs données et en augmentant leur visibilité.

Quels projets avez-vous lancés en 2022 ?

Après l'étude des besoins des chercheurs et des outils existants, nous avons initié l'élaboration d'une plateforme sécurisée basée sur le cloud. Elle va leur permettre de stocker toutes leurs données de santé et de les exploiter grâce aux outils d'analyse mis à disposition. Ils gagneront du temps car elle est reliée à des serveurs puissants et ils pourront ainsi travailler à distance.

Le deuxième projet qui a débuté, concerne toute la galaxie AFM-Téléthon. Il s'agit d'un outil qui va accompagner – au niveau réglementaire, mais aussi technique – tous les chercheurs qui créent de nouveaux projets impliquant des données de santé.

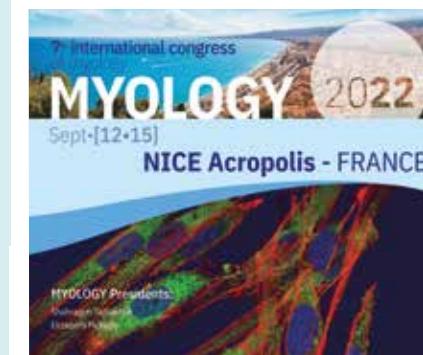
Quels sont les défis majeurs à relever pour 2023 et 2024 ?

Dès 2023, ces deux projets seront finalisés. En parallèle, nous allons mettre en place un pôle data composé de biostatisticiens pour les essais cliniques ou des études fondamentales, et de bio-informaticiens pour les analyses omiques, qui sera au service des équipes de l'Institut de Myologie. Enfin, le dernier projet qui se déploiera sans doute jusqu'en 2024, voire 2025, est la mise en place d'un entrepôt de données construit pour être exploité avec l'intelligence artificielle. L'idée est que toutes les données de santé et les données fondamentales de l'Institut soient connectées au sein de cette base afin qu'elles puissent être croisées. ”*

**analyses omiques : analyses qui associent des technologies de chimie analytique, de biochimie et de biologie moléculaire aux sciences des données afin de mieux comprendre le fonctionnement des systèmes biologiques.*

SEPTEMBRE 2022/ CONGRES INTERNATIONAL MYOLOGY 2022

60 chercheurs et cliniciens de l'Institut de Myologie ont mis en avant leurs travaux et leurs derniers résultats scientifiques, de la recherche fondamentale aux avancées thérapeutiques, à la 7ème édition du congrès international Myology 2022 qui a rassemblé près de 1000 experts du monde entier dans le domaine de la myologie et des maladies neuromusculaires à Nice.



OCTOBRE 2022 / UN OUTIL PIONNIER POUR EVALUER LE RISQUE CARDIAQUE DE PATIENTS NEUROMUSCULAIRES

Publication des résultats d'une étude internationale coordonnée par le Pr Karim Wahbi et son équipe Registres et bases de données. Objectif : mieux comprendre le risque pour les patients adultes atteints de maladies mitochondriales de développer des complications cardiaques à long terme et d'améliorer la prédiction de l'évaluation de ce risque afin de leur proposer des prises en charge adaptées. C'est la première fois que de tels outils statistiques sont proposés pour permettre la stratification du risque, une condition essentielle pour bien préparer les essais thérapeutiques.

NOVEMBRE 2022/ DEMARRAGE DE L'ESSAI SAPPHIRE A I-MOTION

Démarrage d'un nouvel essai de type II et III dans la SMA à I-Motion, premier centre ouvert en France. Cet essai, dont le promoteur est Scholar Rock, Inc., vise à évaluer les effets d'un traitement ciblant le muscle, utilisé en complément d'un autre traitement qui agit sur la production de protéine SMN. 204 patients participeront à cet essai au niveau international.



DECEMBRE 2022 / LE PROJET DE FONDATION DE MYOLOGIE

2022 a été une étape cruciale pour le projet de la future Fondation de Myologie avec la signature de la promesse de vente d'un terrain pour la construction du futur bâtiment en bordure de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Ce bâtiment, qui se déploiera sur près de 10.000 m² en 2027, a été imaginé par les architectes Brunet Saunier & Associés et Belval & Parquet Architectes. Conçu dans un souci de qualité environnementale, il verra la certification HQE Bâtiment Durable niveau excellent.



Événements &

01 / L'ÉQUIPE REDs RÉUNIE POUR LE CONGRÈS IDMC-13

Le 13^{ème} congrès du *Consortium International sur la Dystrophie Myotonique* (IDMC-13) a eu lieu du 22 au 25 juin 2022 en virtuel. Les membres de l'équipe *Repeat Expansions & Myotonic Dystrophy* (REDs) du Centre de Recherche de l'Institut ont participé aux deux jours de sessions en visioconférence avec trois interventions orales et 5 e-posters.

02 / PREMIÈRE ÉCOLE D'ÉTÉ VIRTUELLE : AcadeMYO*

Première version entièrement virtuelle de l'École d'été de Myologie de l'Institut, qui s'est tenue du 11 au 13 juillet 2022. Elle a réuni 44 participants issus de 27 pays. Une soixantaine de cours ont été enregistrés et mis à disposition des étudiants sur la nouvelle plateforme en ligne, **AcadeMYO*** depuis juillet 2021.

03 / CONGRÈS MYOLOGY 2022

Du 12 au 15 septembre, l'Institut de Myologie était présent via un stand dédié au 7^{ème} Congrès International de Myology. Ce congrès de renommée internationale rassemble près de 900 experts dans le domaine de la myologie et des maladies neuromusculaires du monde entier. 60 chercheurs et cliniciens de l'Institut ont pu mettre en avant leurs travaux et leurs derniers résultats scientifiques avec pas moins de 59 communications (6 présentations orales et 53 posters) présentées par nos experts scientifiques.

04 / GRAND LIVE FETE DE LA SCIENCE

L'édition 2022 de la Fête de la science s'est déroulé du lundi 10 au jeudi 13 octobre. L'Institut de Myologie a organisé un grand live en direct ainsi que des « Apéros au labo » virtuels avec des chercheurs et scientifiques de l'Institut. Fabrice Chrétien, directeur du Centre d'Exploration et d'Évaluation Neuromusculaire (CEEN) a proposé une visite virtuelle des 4 laboratoires qui composent ce centre afin d'y rencontrer leurs responsables et de découvrir leurs activités puis a répondu en direct aux questions des internautes via un facebook live spécialement organisé pour l'occasion

05 / 27^{ÈME} CONGRÈS INTERNATIONAL DE LA WORLD MUSCLE SOCIETY (WMS)

Ce congrès annuel réunissant les experts du muscle internationaux s'est tenu du 11 au 15 octobre 2022 à Halifax au Canada et en virtuel. Plusieurs communications ont été présentées par les experts scientifiques de l'Institut de Myologie notamment dans des sessions orales et des posters. Deux chercheurs ont vu leurs travaux récompensés par le prix *Elsevier Subscription*

Prize : Harmen Reyngout, co-responsable du Laboratoire d'imagerie et de spectroscopie par RMN au sein du Centre d'Exploration et d'Évaluation Neuromusculaire (CEEN) et **Amélie Vergnol**, étudiante en thèse au Centre de recherche en myologie, dans le Groupe Thérapie génique pour la DMD & physiopathologie du muscle squelettique, dirigé par France Piétri-Rouxel.

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

Les 19^{èmes} Journées de la Société Française de Myologie (JSFM) se sont tenues à Toulouse du 23 au 25 novembre 2022, une édition tournée vers l'innovation et l'importance des échanges entre chercheurs et cliniciens. Une quinzaine d'experts scientifiques et cliniques de l'Institut de Myologie sont intervenus. Trois jeunes chercheurs travaillant dans l'équipe « Orchestration cellulaire et moléculaire en régénération musculaire, pendant le vieillissement et en pathologies » dirigée par Capucine Trollet et Vincent Mouly, au Centre de Recherche de Myologie, ont été récompensés : **Alexis Boulinguez**, post-doctorant, a reçu le **Prix « Impulsion »** et **Hadidja-Rose Mouigni**, doctorante, et **Mona Bensalah**, ingénieure de recherche, ont reçu le **Prix « Myolmage »**.



*AcadeMYO : voir détails page 24

collecte

EN 2022, LA GÉNÉROSITÉ DE NOS DONATEURS

A PERMIS DE COLLECTER
~ 463 000 €

POUR FINANCER DES PROJETS DE RECHERCHE ET NOTRE AMBITION FONDATION DE MYOLOGIE

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

→ 57 % Fonds réservés pour le développement de projets et le bâtiment de la future Fondation

→ 23 % Frais de communication et de collecte liés au développement du projet de Fondation

01 / CAMPAGNES D'APPEL A DONS POUR SOUTENIR NOTRE AMBITION DE FONDATION

> **Avril-juin** : campagne de printemps (environ 4 655 personnes ciblées, 196 900 € collectés).

> **Sept-décembre** : campagne d'automne et campagne de relance en fin d'année (environ 15 410 personnes ciblées, environ 181 700 € collectés).

> Fidélisation des membres de l'Alliance des Champions (environ 84 500 € collectés).



02 / ACTIONS DE SENSIBILISATION AU PROJET FONDATION DE MYOLOGIE

> **18 Mai** : 68.000 € collectés grâce au gala de danse HOPE

Nous sommes reconnaissants d'avoir reçu la généreuse somme de 68 000 € grâce au **gala de danse HOPE**. Ce gala, orchestré par Laura, Christian Arend et Charlotte

Ranson, s'est déroulé en octobre 2021 au Casino de Paris. Cette somme nous permettra de poursuivre nos projets de recherche et cliniques pour aider les malades neuromusculaires.

> 24 Mai : Grand live « À la découverte de l'Institut de Myologie »

Mélinée Frenkian, Directrice des projets stratégiques de l'Institut de Myologie, a présenté l'Institut, ses multiples expertises et projets auxquels contribuent les dons, en présence d'un groupe de donateurs. Les recherches sur le muscle, enjeu de santé publique, ont été abordées afin de mettre la lumière sur les différents rôles de cet organe essentiel puis les donateurs présents ont pu ensuite visiter certains de nos laboratoires.

03 / ALLIANCE DES CHAMPIONS

> **Janvier 2022** : trois nouveaux ambassadeurs sportifs rejoignent l'Alliance des Champions : **Grégory Coupet** (ancien footballeur international français et entraîneur), **Julien Fébreau** (journaliste et commentateur F1 pour Canal+) et **Allison Pineau** (handballeuse internationale française). Ils soutiennent notre projet de Fondation et se mobilisent à nos côtés.

POURSUITE DES PROJETS DE RECHERCHE SCIENTIFIQUES STRATÉGIQUES :

- Projet de recherche SLA (Sclérose Latérale Amyotrophique) : **1 000 €**
- Projet de recherche DM1 (Dystrophie Myotonique de type 1, maladie de Steinert) : **6 000 €**

UTILISATION DES FONDS DÉDIÉS FINANÇÉS PAR LES GRANDS DONATEURS POUR 2 GRANDS PROJETS DE RECHERCHE SCIENTIFIQUES :

- Projet MyoMessage (comprendre la communication entre les cellules pour guérir et réparer le muscle) : **12 000 €**
- Projet AssistMyo (évaluation de dispositifs d'assistance pour les malades neuromusculaires) : **79 000 €**

MECENAT :

- Registre de la maladie de Pompe : **30 400 €**
- Formation plateforme d'essais cliniques I-Motion : **7 000 €**

Nos forces en action

Les **300 experts du Muscle** et de ses pathologies au sein de l'Institut de Myologie, ce sont **10 équipes de recherche**, **8 pôles experts**, une activité transverse d'**Enseignement** et une équipe de **Coordination** qui œuvrent conjointement à **faire progresser la connaissance du Muscle** et à **faire reculer la maladie**.



Plan stratégique 2019-2024

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

01 / NOS DÉFIS

L'Institut de Myologie fait face à des défis majeurs d'ordre scientifique, médical, économique, institutionnel et partenarial. La mise en place du plan stratégique, qui est déployé depuis 2019, va permettre de franchir une nouvelle étape et de changer de dimension dans le but de créer prochainement une **Fondation de Myologie**, qui deviendra un centre de référence international du Muscle.

L'enjeu est d'accélérer les découvertes et de renforcer le leadership de l'Institut de Myologie en cultivant sa singularité et ses atouts distinctifs. Notre ambition est la compréhension du fonctionnement du muscle au cours des événements de la vie (sain, malade, sportif, vieillissant) et notre priorité est la guérison des patients atteints de maladies neuromusculaires.

Le plan stratégique doit nous donner les moyens de nos ambitions, notamment par la promotion de la recherche et de l'innovation au bénéfice des patients. Nous souhaitons ouvrir la voie et tracer le chemin vers la reconnaissance de cette discipline transversale : **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, regroupés ensuite en six grands objectifs, ont été définis pour l'Institut de Myologie, avec chacun des axes de réalisation à suivre et implémenter.

03 / 2022 : ANNEE D'AVANCEES MAJEURES VERS NOTRE AMBITION

L'année 2022 a été l'année de la concrétisation du futur bâtiment de la Fondation de Myologie. Un programme a été rédigé avec les utilisateurs, avec le patient au cœur du projet. Puis la maîtrise d'œuvre (architecte) a été choisie et le travail a dès lors débuté sur la concrétisation de nos ambitions. Une promesse de vente d'un terrain en bordure de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière a été signée fin 2022.

Le nouvel objectif stratégique phare sur le numérique et la transformation digitale de l'Institut pour appuyer la recherche et l'innovation a avancé et la cartographie des attentes et des besoins a pu être réalisée.

Le plan stratégique de l'Institut s'échelonne sur cinq années, 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 cette année. Le projet de bâtiment est maintenant concret, avec un terrain réservé et un travail de la maîtrise d'œuvre permettant de concrétiser l'image architecturale de ce nouveau centre d'expertises dédié aux patients et à 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



Tiziana Cau, Gestion administrative



Cécile Coftier, Comptabilité



Olivier Deiber, Informatique



Mélinée Frenkian, Projets stratégiques



Christelle Gaultier,
Finances et Comptabilité



Eléonore Gurgel, Finances



Annelies Herman, Assistanat Direction



Maxime Jacoupy, Data



Stéphanie Miffré, Assistanat Direction



Delphine Olivier, Communication



Nadia Omer, Comptabilité



Catalina Pacheco, Comptabilité



Morgane Paris, Ressources Humaines



Cécile Patisser, Grant Office



Nathalie Peillod, Data



Bérangère Pellerin, Ressources Humaines



Frédéric Querville, Services généraux



Delphine Valleteau de Moulliac,
Juridique & Business Development



Dr Vincent Varlet, Secrétariat général

Coordination

PÔLE COORDINATION DE L'INSTITUT DE MYOLOGIE

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

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

Toutes ces expertises essentielles permettent aux membres de l'Institut de Myologie de travailler ensemble de

manière plus efficiente et dans une même direction, en cohérence avec 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.

Au cours de l'année 2022, le pôle numérique s'est enrichi d'une cheffe de projet numérique. Les expertises et le savoir-faire des membres de l'équipe Coordination sont très largement sollicités dans le suivi des projets et des feuilles de route du plan stratégique tout au long de l'année.

La richesse des compétences a permis d'atteindre au mieux les objectifs 2022 et permettra de poursuivre nos échéances vers notre ambition commune, la création de la future Fondation de Myologie.

Enseignement

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

01 / ÉCOLE D'ÉTÉ DE MYOLOGIE

L'École d'été de Myologie (*Summer School of Myology*) s'adresse prioritairement à des professionnels de santé et à des scientifiques venant de l'étranger. Les participants français, en premier lieu les candidats des collectivités d'outremer, ne sont pour autant pas exclus de cet enseignement en place depuis 1998. Durant huit jours, une cinquantaine de 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 professionnels et des équipes de médecins et chercheurs venant du monde entier, en particulier de pays où cette nouvelle discipline médico-scientifique est en train d'émerger.

Depuis 2020, du fait de la pandémie, la Summer School of Myology a été repensée pour devenir **AcadeMYO***, une version numérique avec des cours théoriques et des ateliers dispensés via une plateforme en ligne. La deuxième édition numérique d'AcadeMYO en juillet 2022 a rassemblé 45 étudiants de différents pays.



*AcadeMYO : <https://academyo.fr/>

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'inscrit 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 / DIPLÔME 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 2022, 22 étudiants ont suivi l'enseignement 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.

Il est ouvert aux médecins et étudiants en médecine français et étrangers ayant validé le 2e cycle des études médicales.

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

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 santé, membres d'associations de familles. Le prérequis est de travailler au contact de personnes atteintes de maladies génétiques et de leurs familles. En 2022, 14 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.



L'Institut de Myologie dispose de plusieurs plateformes d'expertises partagées.

Elles regroupent des équipements de pointe autour de technologies spécifiques d'imagerie, de lignées immortalisées de cellules, de vecteurs de thérapie génique ou encore d'outils de biologie moléculaire innovants. Ces plateformes sont majoritairement à la disposition des équipes de l'Institut mais collaborent aussi pour certaines avec des équipes de recherche externes, académiques ou privées.

plateformes

01 / MYOIMAGE

MyoImage dispose d'équipements d'imagerie de pointe et d'analyse d'images offrant un maximum de possibilités d'imagerie, tout en répondant à des exigences de qualité, via différentes approches, de l'infiniment petit, avec la microscopie électronique, jusqu'à la microscopie classique avec le champ large. Pour le criblage à moyen débit, plusieurs microscopes sont complètement motorisés. Deux systèmes permettent de suivre les cellules vivantes sur le long terme et d'obtenir des images en fluorescence avec une résolution maximale.

En 2022, MyoImage a répondu aux besoins de 9 équipes pour 100 projets d'analyse d'images, et mené 2 projets externes en collaboration.

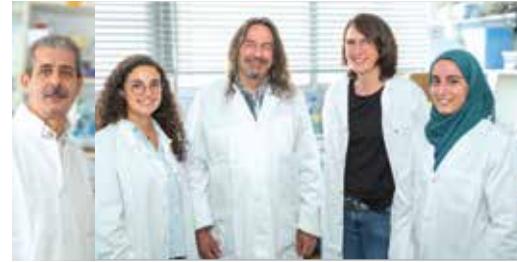
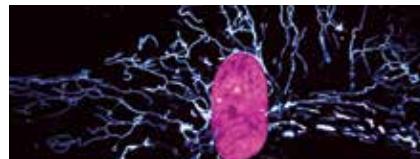
Responsable : Bruno Cadot, Chargé de recherche, secondé par Zoheir Guesmia, Ingénieur.

FAITS MARQUANTS 2022

➤ Acquisition d'un nouveau microscope (Keyence) qui permet d'obtenir des images des tissus épais d'organes ou autres.

PERSPECTIVES 2023-2024

➤ Rassemblement prévu de tous les outils d'imagerie dans un local plus grand sur un même site, facilitant l'activité et le service.
➤ Projet d'acquisition d'un nouveau microscope confocal



02 / MYOLINE

MyoLine met à disposition des lignées immortalisées de myoblastes et de fibroblastes convertis en cellules musculaires. L'utilisation de ces cellules humaines isolées de patients est d'intérêt car elles portent la mutation exacte du patient dans son propre environnement génétique.

Depuis plusieurs années, ces lignées cellulaires sont mises à la disposition de la communauté scientifique sur une base collaborative, et de nombreux laboratoires internationaux les utilisent déjà. Nos efforts visent à encourager et à faciliter la recherche sur les maladies neuromusculaires ainsi que le développement de stratégies thérapeutiques.

En 2022, MyoLine a immortalisé 5 nouvelles lignées de cellules musculaires, transféré 248 ampoules de cellules à des équipes académiques ou privées en France et à l'étranger, et co-signé 16 publications.

Responsable : Vincent Mouly, PhD, Directeur de recherche CNRS

FAITS MARQUANTS 2022

➤ Immortalisation de cellules progénitrices fibro-adipogéniques (FAPs)
➤ Création d'une lignée cellulaire grâce à l'édition du génome avec CRISPR-Cas9

PERSPECTIVES 2023-2024

➤ Développement d'une banque de FAPs
➤ Création de lignées « à façon » avec CRISPR-Cas9.

03 / MYOVECTOR

MyoVector produit des vecteurs de thérapie génique issus des virus adéno-associés (AAV) avec un niveau de qualité et une traçabilité complète du produit final. Les vecteurs AAV produits permettent l'expression de transgènes thérapeutiques, de gènes rapporteurs (GFP, luciférase, LacZ, mSEAP), ou d'autres constructions (CRISPR-Cas9, shRNA, U7snRNA). En réunissant notre expertise et celle du laboratoire Généthon, une méthode évolutive de production pour les applications précliniques et cliniques est actuellement développée dans MyoVector avec le soutien du DIM Thérapie Génique.

En 2022, MyoVector a fourni des vecteurs à 8 équipes du Centre de recherche et participé à 5 publications.

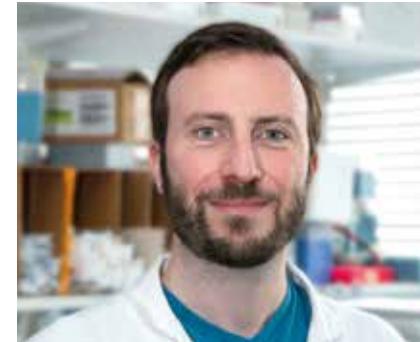
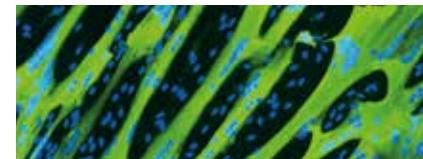
Responsable : Sofia Benkhelifa-Ziyyat, chercheuse AIM.

FAITS MARQUANTS 2022

➤ Création d'une banque de vecteurs AAV qui expriment des gènes rapporteurs.

PERSPECTIVES 2023-2024

➤ MyoVector représente un soutien d'une importance majeure aux projets de thérapie génique menés au sein du Centre de Recherche en Myologie. La plateforme va continuer à apporter son expertise et son support technologique aux équipes de recherche.



04 / MYOMOLBIO

MyoMolBio assure une veille technologique afin de mettre à disposition des outils de biologie moléculaire innovants. Chacun apporte avant tout un soutien aux équipes de l'Institut de Myologie.

En 2022, MyoMolBio a répondu aux besoins de 8 équipes du Centre de recherche pour 18 projets (designs et formations).

Responsable : Gilles Moulay, PhD, Ingénieur de Recherche AIM.

FAITS MARQUANTS 2022

➤ Lancement de la plateforme centrée, pour cette première année, sur le projet collaboratif de vecteurs viraux pour visualiser les compartiments cellulaires.

PERSPECTIVES 2023-2024

➤ Création de lignées « à façon » grâce à la technologie CRISPR-Cas9 (collaboration avec MyoLine).

Zoom sur les compartiments cellulaires

Les quatre plateformes ont mis en commun leurs expertises pour construire des vecteurs viraux qui expriment des protéines fluorescentes spécifiques de différents compartiments de la cellule.

Cela permet de voir comment chaque compartiment se comporte dans des modèles cellulaires pathologiques, sains, vieillissants ou entraînés. Ces vecteurs ont été utilisés et validés par Cécile Peccate (Équipe #09) qui a visualisé 8 compartiments (Golgi, réticulum, centrosome, noyau, microtubules, extrémités des microtubules, actine, mitochondries). Ils sont maintenant mis à disposition des équipes du Centre de recherche. Ce travail a bénéficié d'un financement d'amorçage dans le cadre d'un projet Accelerator Centre de Recherche - Association Institut de Myologie.



A person wearing orange gloves is working with a microscope in a laboratory setting. The person is holding a small container with a red substance. The background is a blurred laboratory environment. The image is overlaid with a large orange number '01' and a decorative orange wave pattern.

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.**

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



Légende photo, voir page 90

GISÈLE BONNE, PhD, Directrice de Recherche Inserm et VALÉRIE ALLAMAND, PhD, Directrice de Recherche Inserm : « Nous travaillons sur deux groupes de myopathies rétractiles. Gisèle Bonne et Anne Bertrand s'occupent 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. Nous œuvrons pour réduire l'errance et l'impasse diagnostiques et proposer des solutions thérapeutiques pour ces maladies sans traitement. »

/ PRINCIPAUX FAITS MARQUANTS DE L'ANNÉE 2022

> Obtention d'un contrat stratégique AFM-Téléthon en collaboration avec Marseille Medical Genetics pour le développement de modèles cellulaires et l'identification de biomarqueurs et d'approches thérapeutiques de la dystrophie musculaire congénitale (DMC) avec déficit en LAMA2.

> Développement d'une approche thérapeutique à base d'ARN de transfert modifiés, pour des maladies génétiques liées à des codons STOP prématurés – financement Fondation Maladies Rares.

> Mise à disposition sur Internet du **Treatabolome*** (base de données des traitements disponibles dans les maladies rares) – Projet européen Solve-RD.

> Organisation du 253^e Workshop de l'European neuromuscular center (ENMC) sur les laminopathies des muscles striés afin d'être prêts pour les essais cliniques.

> Participation à l'identification d'un nouveau gène, HNRNPA2B1, associé à la forme précoce de la dystrophie musculaire oculo-pharyngée (DMOP) - Collaboration internationale.

// PRINCIPALES PERSPECTIVES 2023-2024

> Démarrage du projet stratégique DMC avec déficit en LAMA2.

> Élaboration de protocoles pour valider les variants et aboutir à un diagnostic définitif des maladies musculaires liées à la matrice extracellulaire - Groupe de travail Filnemus (filière neuromusculaire).

> Mise en place d'une histoire naturelle prospective pour suivre l'évolution des laminopathies des muscles striés.

> Connexion du Treatabolome et de l'outil de tri des variants pathogènes de Solve-RD (projet européen dont le but est de trouver des traitements pour les maladies rares).

> Ouverture au niveau européen du registre français des patients atteints de laminopathies et émerinopathies OPALE.

/// COLLABORATIONS PRINCIPALES

- Cliniciens français et étrangers
- Équipes académiques en France et à l'étranger
- Réseaux internationaux

//// LEVER LES « STOP » GRÂCE À UNE THÉRAPIE UBIQUITAIRE

> 10 à 20 % des pathologies génétiques sont dues à des codons STOP prématurés : une mutation entraîne un signal d'arrêt qui conduit à la synthèse de protéines trop courtes. En collaboration avec Christopher Ahern et ses collègues à l'Université d'Iowa aux Etats-Unis, l'équipe développe des ARN de transfert (ARNt) modifiés. Au cours de la traduction des protéines, quand le « traducteur » rencontre codons STOP prématurés, l'ARNt modifié apporte la « bonne » brique de la protéine en production. Sa synthèse se poursuit alors normalement.

A terme, cet outil thérapeutique pourrait être adapté à toutes les maladies liées à des codons STOP prématurés. Ce projet est financé par la Fondation Maladies Rares et fait partie du contrat stratégique AFM-Téléthon.

//// UN MODÈLE CELLULAIRE POUR L'ÉPIGÉNÉTIQUE

> En 2022, l'équipe a validé un modèle cellulaire développé par la plateforme MyoLine dans le cadre du projet

Accelerator du Centre de Recherche – Association Institut de Myologie. L'équipe a ainsi confirmé que les fibroblastes convertis en cellules musculaires permettent d'étudier les modifications épigénétiques de la chromatine, c'est-à-dire les changements provoqués par certains gènes sur la molécule d'ADN compactée dans le noyau cellulaire. Dès 2023, l'équipe va utiliser ces modèles pour étudier les facteurs modificateurs de la sévérité clinique des laminopathies. Mais ils seront aussi utiles à d'autres chercheurs du Centre de recherche ou extérieurs.

////// ACCÉLÉRER L'ACCÈS AUX TRAITEMENTS

> Dans le cadre de la filière nationale de santé neuromusculaire Filnemus, l'équipe a contribué à établir la liste des gènes à l'origine de myopathies qui sont « actionnables », c'est-à-dire pour lesquels il existe des thérapies. En parallèle, dans le cadre du Projet européen Solve-RD, le Treatabolome – base de données des traitements disponibles pour les maladies rares – a été mis en place.



Il s'agit maintenant d'une part, d'inclure dans cette base, l'ensemble des gènes actionnables des myopathies et d'autre part, de connecter le Treatabolome aux outils de tri des variants pathogènes. L'objectif est que les laboratoires de diagnostic puissent savoir tout de suite si la mutation génétique identifiée peut bénéficier d'une thérapie, ce qui contribuera à accélérer l'accès aux traitements.

Une expertise reconnue au niveau européen

Dans le cadre du plan 2025-2030 Horizon Europe, sur nomination du Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, Gisèle Bonne a rejoint la task force SRIA (Strategic Research and Innovation Agenda) du futur projet de Partenariat Européen des Maladies Rares. La task force va représenter et positionner la communauté française des maladies rares dans la structuration de ce projet européen qui vise à une meilleure prise en charge de ces pathologies, et ainsi coordonner les actions au niveau national et européen. La présence de la chercheuse dans ce groupe de travail va lui permettre de s'assurer du positionnement des actions à mener pour les maladies neuromusculaires dans ce contexte.

*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. (<https://treatabolome.cnag.crg.eu/#/>)

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



Légende photo, voir page 90

MARC BITOUN, PhD, Directeur de Recherche Inserm : « L'équipe s'intéresse à des mécanismes importants pour la formation et la fonction de la fibre musculaire. Ceux-ci sont mis en cause dans la myopathie centronucléaire (CNM) autosomique dominante due à des mutations du gène de la dynamine 2, mais leur étude intéresse bien d'autres maladies neuromusculaires. Ainsi, nous travaillons sur les protéines de l'endocytose qui permettent le transport de molécules vers l'intérieur de la cellule, les connexions entre le noyau et le cytosquelette, et les mécanismes permettant aux cellules de répondre aux stimuli mécaniques. Enfin, nous développons des thérapies pour la CNM et la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). »

/ PRINCIPAUX FAITS MARQUANTS DE L'ANNÉE 2022

> Identification de la régénération musculaire comme facteur limitant de l'expression d'un transgène (gène modifié) véhiculé par un AAV (*adeno-associated virus*) transporteur.

> Étude à long terme de l'efficacité d'une approche thérapeutique siARN ciblant spécifiquement l'allèle muté de la dynamine 2 dans la myopathie centronucléaire (CNM) autosomique dominante.

> Mise au point de siARN allèles spécifiques polyvalents capables de cibler plusieurs mutations de la dynamine 2.

// PRINCIPALES PERSPECTIVES 2023-2024

> Développer et optimiser l'approche thérapeutique avec les siARN dans la myopathie centronucléaire (CNM) autosomique dominante.

> Poursuivre l'étude de la limitation de l'efficacité des AAV et de l'expression des transgènes de thérapie génique.

> Poursuivre l'étude du rôle de la machinerie d'endocytose dans le muscle.

> Poursuivre l'étude de la connexion entre le noyau et le cytosquelette.

> Poursuivre l'étude de la mécano-transduction dans les maladies neuromusculaires.

/// COLLABORATIONS PRINCIPALES

• Équipes au sein de l'Institut de Myologie : équipes #01, #04, groupe #05, laboratoires du CEEN, plateformes MyoLine, MyoVector et MyoImage

• Équipes académiques en France et à l'international

//// RÉDUIRE AU SILENCE LA DYNAMINE 2 MUTÉE

> L'équipe a développé de petits ARN interférents, siARN, qui empêchent les ARN messagers (ARNm) issus de la copie mutée du gène de la dynamine 2 d'être transcrits, tout en préservant les ARNm normaux. Elle vient de montrer que ce « traitement » reste efficace à long terme, soit un an après son injection dans un modèle murin de la myopathie centronucléaire dominante (CNM). L'approche est donc prometteuse, mais les mutations de la dynamine 2 sont nombreuses. L'équipe a donc développé des siARN, toujours spécifiques d'une seule copie du gène, mais polyvalents, c'est-à-dire utilisables quelle que soit la mutation. Ils se sont révélés efficaces sur diverses lignées cellulaires dérivées de patients.

////// OBSERVER LA FACE INTERNE DE LA PAROI CELLULAIRE

> Stéphane Vassilopoulos, chercheur de l'équipe, a développé une méthode qui permet d'observer avec une grande résolution, la face interne de la paroi des cellules. Dans un premier temps, la cellule est « décapée » aux ultra-sons. Elle se casse et dévoile à l'observateur la face interne de la membrane de la cellule restée fixée au fond de la boîte.



Il ne reste plus qu'à la recouvrir de métal pour visualiser cette réplique métallique au microscope électronique. L'équipe est la seule en France à proposer cette méthode qui remporte un franc succès auprès d'autres structures externes. En 2022, Stéphane Vassilopoulos est signataire de trois publications dans des revues scientifiques à fort impact.

//// LA RÉGÉNÉRATION MUSCULAIRE, UN FREIN À LA THÉRAPIE GÉNIQUE

> L'absence de dystrophine induit des perturbations cellulaires qui limitent l'efficacité de la thérapie génique à base de vecteurs AAV dans la myopathie de Duchenne. L'équipe vient de démontrer que la régénération musculaire participe à cette limitation. En effet, quand des vecteurs AAV sont injectés dans des muscles murins normaux qui ont été lésés pour induire une régénération, ils vont bien jusqu'aux noyaux. Mais arrivés à bon port, le transgène qu'ils véhiculent, ne s'exprime pas correctement. Un frein qui persiste même lorsque les vecteurs sont administrés 10 mois après la régénération et qui a été aussi observé dans les souris modèles de la DMD. Le défi est maintenant de trouver pourquoi la régénération perturbe les AAV.

Les siARN multi-cibles brevetés

Dès 2017, l'équipe avait breveté des siARN qui ciblent une mutation spécifique de la dynamine 2. Cette année, elle renouvelle la démarche avec les siARN polyvalents. L'enjeu est de taille car ces siARN pourraient permettre de traiter un grand nombre de malades chez lesquels la dynamine 2 est mutée ou surexprimée.

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



Légende photo, voir page 90

VINCENT MOULY, PhD, Directeur de Recherche CNRS et CAPUCINE TROLLET, PhD, Directrice de Recherche Inserm : « Notre équipe s'intéresse à la façon dont le muscle squelettique humain se régénère dans des maladies telles que la dystrophie musculaire oculo-pharyngée (DMOP) et la myopathie de Duchenne (DMD), mais aussi au cours du vieillissement. »

/ PRINCIPAUX FAITS MARQUANTS DE L'ANNÉE 2022

> Recueil des données des sécrétomes (protéines sécrétées par la cellule) dans la DMOP, la DMD et la dysferlinopathie (LGMD R2).

> Caractérisation des progéniteurs fibroadipogéniques (FAPs), éléments qui sont à l'origine de ces types cellulaires comme acteurs cellulaires humains de la fibrose (modification du tissu) dans le contexte pathologique.

> Dépôt d'un brevet d'une approche thérapeutique de la fibrose.

> Caractérisation des agrégats de PABPN1 à partir d'une étude histologique d'une large collection de biopsies musculaires de patients DMOP - Étude internationale (France, Canada, Israël, Pays-Bas).

// PRINCIPALES PERSPECTIVES 2023-2024

> Analyse des sécrétomes des cellules musculaires jeunes et âgées et dans les myopathies inflammatoires.

> Extension de la caractérisation des cellules et de la matrice de la fibrose dans la DMD, la dystrophie scapulo-humérale (FSH) et les myosites à inclusions.

> Dépôt d'un brevet pour une approche thérapeutique anti-prion.

> Publication de l'étude du stress du réticulum endoplasmique dans la DMOP.

> Poursuite des études de la régulation de PABPN1 et des cellules souches dans le pharynx.

/// COLLABORATIONS PRINCIPALES

• Équipes #01, #04, #08, Groupe # 6, Laboratoire d'imagerie et de spectroscopie par RMN au sein de l'Institut de Myologie

• Équipes Inserm UMR1078, U1135

• UCL, London (UK), Maynooth University (Irlande), FIOCRUZ (Brésil)

//// QUE SÉCRÈTENT LES CELLULES MUSCULAIRES ?

> Les cellules musculaires isolées de personnes jeunes, âgées, ou de personnes malades ne synthétisent pas les mêmes protéines. Pour établir ce qui change d'un état cellulaire à l'autre, l'équipe a dressé la liste exhaustive des protéines, appelée « sécrétome », des cellules musculaires jeunes et âgées - projet Myomessage à l'origine labellisé par la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) - et dans les myopathies inflammatoires au travers du programme iAwards de Sanofi. Ces premiers sécrétomes vont être analysés afin de déterminer les cibles des protéines identifiées et ils seront comparés entre eux. En parallèle, d'autres études de sécrétomes ont débuté dans la DMOP, la DMD et la dysferlinopathie (LGMD R2).



Elle a ainsi démontré que leur nombre augmente avec l'âge et que plus la répétition est grande, plus ils séquestrent de protéines parmi lesquelles certaines y ont été observées pour la première fois. Ces travaux ouvrent la voie à de nouvelles cibles thérapeutiques « anti-agrégation » pour la DMOP, mais aussi pour la maladie de Steinert, la sclérose latérale amyotrophique (maladies avec des répétitions de triplets) ou encore dans le vieillissement.

//// LE CERCLE VICIEUX DE LA FIBROSE... À PORTÉE DE TRAITEMENT

> Dans les dystrophies musculaires, la fibrose tend à remplacer le tissu musculaire. Pour comprendre ce processus, l'équipe a étudié le rôle des progéniteurs fibroadipogéniques (FAPs). De fait, les FAPs issus de muscles déjà touchés par la fibrose ne se comportent pas comme ceux présents dans les muscles « sains ». Ils prolifèrent 3 à 4 fois plus et ils empêchent les myoblastes de régénérer correctement le muscle. Autrement dit, plus le muscle est fibrotique, plus les FAPs s'emballent et plus la fibrose s'étend.

En outre, l'équipe a observé que l'endothéline a un rôle clé dans ce cercle vicieux, et il a été démontré qu'en inhibant le récepteur de cette protéine avec un médicament utilisé dans l'hypertension pulmonaire, la régénération musculaire reprend. Traiter la fibrose est donc plus que jamais envisageable.

////// PLONGÉE AU CŒUR DES AGRÉGATS TOXIQUES

> La DMOP est due à l'augmentation du nombre de répétitions d'une petite séquence d'ADN dans le gène *PABPN1*. La protéine anormale qui en découle forme des agrégats qui piègent diverses protéines. Dans le cadre du projet stratégique eOPMD de l'AFM-Téléthon, l'équipe a analysé ces agrégats dans 90 biopsies de patients.

Un mini-muscle humain chez une souris

Le modèle de *xénogreffe** mis au point par l'équipe permet de suivre la régénération d'un mini-muscle humain *in vivo*. Le principe consiste à greffer un petit bout de muscle humain dans la patte d'une souris. Celui-ci dégénère puis se régénère. C'est la première fois que le modèle mis au point par l'équipe est utilisé pour tester différents sérotypes d'AAVs et suivre la régénération de muscles de malades, en l'occurrence atteints de DMOP.

*Xénogreffe : transplantation d'un tissu ou de cellules d'un donneur à un receveur d'une espèce différente.

Repeat Expansions & Myotonic Dystrophy (REDs)



Légende photo, voir page 90

DENIS FURLING, PhD, Directeur de Recherche CNRS et GENEVIÈVE GOURDON, PhD, Directrice de Recherche Inserm : « L'équipe est spécialisée sur l'étude de la dystrophie myotonique de type 1 (DM1 ou maladie de Steinert), une des maladies neuromusculaires les plus fréquentes chez l'adulte. Elle est due à l'expansion anormale d'une séquence d'ADN répétée, le triplet CTG, dans le gène DMPK. »

/ PRINCIPAUX FAITS MARQUANTS DE L'ANNÉE 2022

- > Mise au point d'une thérapie génique pour la DM1 basée sur une protéine qui « leurre » les ARN messagers mutés.
- > Développement d'une méthode de séquençage pour mieux caractériser les longues répétitions CTG dans le gène DMPK.
- > Démonstration de l'implication des astrocytes (cellules cérébrales) dans la DM1.
- > Étude des effets de l'exercice physique dans le contexte de la thérapie génique.

// PRINCIPALES PERSPECTIVES 2023-2024

- > Optimisation de la thérapie génique pour la DM1 avec un partenaire privé.
- > Développement d'approches avec des oligonucléotides antisens.
- > Validation de méthodes non-invasives pour suivre l'évolution de la DM1.
- > Optimisation de la stratégie CRISPR-Cas9 (outil moléculaire pour faire des corrections) pour la DM1.
- > Développement d'un nouveau modèle murin de la DM1.

- > Essai clinique ACHIEVE du DYNE-101 développé par Dyne Therapeutics dans la DM1 – Guillaume Bassez, investigateur principal à I-Motion.
- > Caractérisation des répétitions CCTG dans le gène ZNF9 à l'origine de la DM2.

/// COLLABORATIONS PRINCIPALES

- Laboratoires Généthon et I-Stem
- Réseaux nationaux et européens
- Industriels

/// LEURRER LES ARN MUTÉS

> Dans la DM1, les ARN messagers issus du gène muté sont anormaux. Ils forment alors des agrégats dans le noyau des cellules qui piègent la protéine MBNL1 (*Muscleblind Like Splicing Regulator 1*). Pour endiguer ce phénomène, l'équipe a mis au point une protéine « leurre » qui a une forte affinité avec les ARN anormaux. En se fixant à ces derniers, elle « prend la place » de MBNL1 et améliore la dégradation des ARN ainsi « leurrés ». Les chercheurs ont injecté à un modèle murin de la DM1 un vecteur viral permettant l'expression du « leurre ». Les injections locales ou encore dans la circulation sanguine de ce vecteur ont permis de corriger les anomalies moléculaires ainsi que la myotonie dans les muscles de souris DM1. Sur cette base, l'équipe poursuit le développement de cette thérapie génique en vue d'un essai clinique, avec un partenaire industriel.

//// LA DM1 N'EST PAS QU'UNE HISTOIRE DE NEURONES

> Quand le cerveau dysfonctionne, les regards se tournent tout d'abord vers les neurones. Et pourtant, fréquemment, ce ne sont pas les seuls coupables. L'équipe s'est donc intéressée, à l'aide du modèle murin DMSXL, aux autres cellules cérébrales et notamment aux astrocytes. Ceux-ci contribuent, entre autres rôles, à la communication entre les neurones. Les chercheurs ont observé que le gène *DMPK* y est plus exprimé que dans les neurones et que lorsqu'il est muté, les agrégats d'ARN, également plus nombreux, y sont toxiques. Conséquence : la morphologie des astrocytes est altérée de même que leur capacité à s'orienter correctement. L'équipe va étendre ses recherches à d'autres cellules cérébrales, ainsi qu'à celles du système nerveux périphérique.

//// DE TRÈS LONGUES RÉPÉTITIONS... PEU DÉLÉTÈRES

> On a coutume d'indiquer que la sévérité de la DM1 dépend surtout du nombre de répétitions CTG, mais cela s'avère plus complexe. Grâce au séquençage de troisième génération, l'équipe a observé que les expansions de très grande taille sont parfois interrompues par d'autres séquences. Puis en affinant cette méthode,



elle a séquencé plus précisément ces longues répétitions. Elle a ainsi identifié dans deux familles qu'une longue expansion interrompue à plus de 85 % par une autre séquence (GCC) est associée à une DM1 très légère, voire asymptomatique chez certains membres. Poursuivre la caractérisation de ces interruptions est donc un enjeu pour le diagnostic et les approches thérapeutiques futures.

Ma thèse en 180 secondes

Résumer en 3 minutes, 3 ans de travail, tel est le défi que s'est lancé Louison Lallemand, doctorante dans l'équipe. Son sujet : l'altération de la communication entre neurones malades dans l'hippocampe, qu'elle a observé dans le modèle murin DMSXL. Un challenge relevé avec brio et salué par le Prix du public. Voir la vidéo sur la chaîne YouTube Sorbonne Université : Louison Lallemand, prix du public 2022 | MT180 - YouTube.

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



Légende photo, voir page 90

FRANCE PIETRI-ROUXEL, PhD, Directrice de Recherche CNRS : « Nous décryptons 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 facteur **GDF5*** à visée thérapeutique contre la sarcopénie (perte anormale de la masse musculaire), dans le cadre de l'atrophie musculaire due à la microgravité, ainsi qu'en combinaison avec la thérapie génique pour la myopathie de Duchenne (DMD) et la sclérose latérale amyotrophique (SLA) . »

/ PRINCIPAUX FAITS MARQUANTS DE L'ANNÉE 2022

> Identification du candidat GDF5 optimisé pour une utilisation chez l'Homme.

> Démarrage des études précliniques et de doses avec le GDF5 optimisé dans un modèle murin de la sarcopénie*.

> Résultats positifs de l'étude pilote du GDF5 optimisé dans un rat modèle de la DMD (Delta 52) - Collaboration avec le pôle Translamuscle.

> Poursuite de l'étude du GDF5 optimisé dans la SLA - Collaboration avec le groupe #06.

> Étude du rôle de la régulation de l'expression de la protéine CaVβ1E dans la maladie de Steinert (DM1) - Collaboration avec l'équipe #04.

> Étude des effets de l'expression de la micro-dystrophine dans le cœur - Collaboration avec l'équipe #09.

// PRINCIPALES PERSPECTIVES 2023-2024

> Poursuite des études précliniques et de doses avec le candidat GDF5 dans un modèle murin de la sarcopénie et recherche d'un partenariat industriel.

> Étude préclinique du candidat GDF5 à visée thérapeutique dans un rat modèle de la DMD (Delta 52) - Collaboration avec le pôle Translamuscle.

> Étude de la combinaison du GDF5 et de la thérapie génique avec la micro-dystrophine dans le rat modèle de la DMD (Delta 52) - Collaboration avec le pôle Translamuscle.

> Poursuite de l'étude du GDF5 optimisé dans la SLA - Collaboration avec le groupe #06.

> Étude du rôle potentiel de la protéine CaVβ1E dans la maladie de Steinert (DM1) - Collaboration avec l'équipe #04.

/// COLLABORATIONS PRINCIPALES

• Sarepta Therapeutics

• Autres équipes du Centre de Recherche de l'Institut de Myologie

• Partenaires académiques français (Créteil, Marseille)

• Collaboration internationale (Italie - Projets Trampoline AFM-Téléthon)

//// PRÉVENIR LES EFFETS DES ANNÉES SUR LES MUSCLES

> En 2019, le groupe a démontré que le maintien de la masse musculaire fait intervenir la protéine CaVβ1E qui active le facteur GDF5. En favorisant par exemple l'expression de l'une ou de l'autre de ces protéines, le groupe a réussi à prévenir la survenue de la sarcopénie - perte de la masse musculaire due au vieillissement - chez des souris très âgées. Depuis, les investigations se sont poursuivies en les centrant sur le GDF5.

Ainsi, le groupe a identifié un GDF5 optimisé susceptible d'être utilisé dans des essais chez l'Homme. Des études précliniques sont en cours avec ce candidat thérapeutique afin de définir la dose optimale, à savoir la plus efficace et la plus sûre. Le groupe espère également établir un partenariat avec un industriel. L'objectif : mener un essai clinique afin d'évaluer ce traitement potentiel de la sarcopénie qui touche environ un Européen de plus de 55 ans sur cinq.

//// MYOPATHIE DE DUCHENNE : COUP DE BOOST SUR LA MASSE MUSCULAIRE !

> Les travaux du groupe ont démontré que le facteur GDF5 favorise le maintien de la masse musculaire dans la sarcopénie. Fort de ce constat, il a évalué son effet sur des muscles impactés par la myopathie de Duchenne (DMD). La preuve de principe du bénéfice de la surexpression du GDF5 dans un modèle murin de la DMD et dans celui du rat DMD développé par le pôle Translamuscle ayant été faite, le GDF5 optimisé sera administré en systémique sur le long terme dans ce dernier modèle de rat. Comme pour la sarcopénie, ces résultats ouvrent la voie à un essai chez les malades, mais pas uniquement. En effet, chez les souris, l'utilisation du GDF5 combiné à la thérapie génique avec une micro-dystrophine, permet une synergie. Il reste à vérifier si ce phénomène se confirme chez le rat modèle de la DMD. Combiner ces traitements pourrait alors être envisagé pour augmenter l'efficacité de la thérapie génique.



//// QUI DU MUSCLE AU REPOS FORCÉ ?

> Grâce à un partenariat avec le Centre national d'études spatiales (CNES), le groupe, en collaboration avec le laboratoire d'imagerie par RMN de l'Institut de Myologie, a eu l'opportunité d'étudier le muscle soumis à l'apesanteur ; une situation dans laquelle faute d'être sollicité, le muscle « fond ». Les chercheurs ont ainsi évalué si le facteur GDF5 pourrait accélérer la récupération d'une masse musculaire normale pour les astronautes, et déjà pour toute personne se retrouvant immobilisée suite à une blessure ou à une maladie. Les résultats devraient être publiés courant 2023.

Une présentation orale suivie d'un prix à la WMS

Amélie Vergnol, étudiante en thèse dans le groupe, a reçu une bourse de Sorbonne Université pour se rendre au congrès international de la World Muscle Society (WMS). Elle y a présenté ses travaux sur la régulation de l'expression de CaVβ1E par les protéines MuscleBlind-Like (MBNL) dans le muscle dénervé et dans la maladie de Steinert. Sa présentation orale a été saluée par le prix Elsevier Subscription. Une réussite pour une première présentation !

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



Légende photo, voir page 90

PIERA SMERIGLIO, Chargée de Recherche Inserm : « Notre équipe s'attache à étudier les mécanismes moléculaires des **maladies du motoneurone** et à développer de **nouveaux traitements**, en particulier pour l'**amyotrophie spinale (SMA : soutien de la Fondation Carrefour)** et la **sclérose latérale amyotrophique (SLA)**. »

/ PRINCIPAUX FAITS MARQUANTS DE L'ANNÉE 2022

- > Mise au point de produits de thérapie génique administrables aux malades pour la SLA liée au gène *SOD1*.
- > Identification de régulations de gènes – mécanismes épigénétiques – impliqués dans la SMA.
- > Identification de biomarqueurs qui reflètent l'évolution de la SMA lorsque les adultes bénéficient des nouveaux traitements.
- > Observation d'une même dérégulation des cellules immunitaires dans la SMA et la SLA.

// PRINCIPALES PERSPECTIVES 2023-2024

- > Évaluation de l'efficacité chez des modèles murins des produits de thérapie génique administrables aux malades pour la SLA liée au gène *SOD1*.
- > Identification chez les enfants de la recherche de biomarqueurs qui reflètent l'évolution de la SMA lorsque les malades bénéficient des nouveaux traitements.
- > Analyse chez un plus grand nombre d'adultes des biomarqueurs qui reflètent l'évolution de la SMA lorsque les malades bénéficient des nouveaux traitements.
- > Étude de l'influence de régimes alimentaires sur l'évolution de la SMA (lien nutrition et pathologie).

/// COLLABORATIONS PRINCIPALES

- Partenaires industriels
- 8 partenaires académiques internationaux



//// SLA : VERS UNE THÉRAPIE GÉNIQUE

- > Une des formes de SLA est due à des mutations du gène *SOD1* qui synthétise une version toxique de la protéine. Pour éviter cette production, le groupe a mis au point une thérapie génique qui permet de sauter une partie du gène (saut d'exon). En collaboration avec le laboratoire Généthon, il vient de développer des produits de ce type susceptibles d'être administrés aux malades. Leur efficacité va être évaluée dans des modèles murins de la pathologie.

////// SLA : ARRIVÉE D'UN PARTENAIRE INDUSTRIEL

- > Le développement de la thérapie génique mise au point par le groupe pour la SLA liée au gène *C9* va se poursuivre grâce à un partenariat établi avec Sanofi. Cette approche consiste à apporter, via un vecteur viral, un ARN antisens qui élimine les répétitions d'une petite séquence du gène *C9* à l'origine de la pathologie.

////// SÉVÉRITÉ DE LA SMA : UNE QUESTION D'ÉPIGÉNÉTIQUE

- > Pour un même nombre de copies du gène *SMN2*, la sévérité de la SMA varie. Selon les travaux réalisés par le groupe, ces différences pourraient s'expliquer par l'épigénétique, c'est-à-dire par la régulation des gènes de l'ADN. En effet, les chercheurs ont observé dans un modèle murin de la SMA et dans des cellules de patients, que des gènes qui favorisent l'inflammation sont anormalement exprimés. En outre, cette expression aberrante est corrélée avec la sévérité de la maladie. Ces résultats ont été présentés lors du congrès Myology 2022 organisé à Nice par l'AFM-Téléthon.

SMA : soutien de la Fondation Carrefour

L'étude des mécanismes épigénétiques de la SMA suggère que certains régimes alimentaires pourraient ralentir l'évolution de la maladie. Les travaux pour compléter ces premiers éléments vont se poursuivre en 2023 grâce au soutien de la Fondation Carrefour.

Myasthenia Gravis : étiologie, physiopathologie et approches thérapeutiques



Légende photo, voir page 90

ROZEN LE PANSE, PhD, Directrice de Recherche CNRS : « 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. »

/ PRINCIPAUX FAITS MARQUANTS DE L'ANNÉE 2022

> Publication de l'effet thérapeutique d'anticorps bloquant la voie IL-23/IL-17 dans des modèles animaux.

> Obtention d'un financement de l'Agence Nationale pour la Recherche (ANR) pour l'optimisation du processus de conditionnement des cellules souches mésenchymateuses (MSC) en vue d'un développement clinique.

> Identification de l'origine de la surexpression de l'IFN- β dans le thymus des patients RACH+ en lien avec une diminution des macrophages thymiques.

> Mise en évidence de la dérégulation des cellules de l'immunité innée grâce à une technologie de pointe, la cytométrie de masse (CyTOF).

// PRINCIPALES PERSPECTIVES 2023-2024

> Poursuite du développement pré-clinique des cellules souches mésenchymateuses (MSC).

> Obtention des résultats de l'étude du rôle des perturbateurs endocriniens dans la susceptibilité des femmes aux maladies auto-immunes, notamment la myasthénie.

> Poursuite des études sur l'axe IL-23/IL-17A dans la myasthénie en vue d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

> Poursuite de l'étude du rôle des cellules de l'immunité innée dans la myasthénie.

/// COLLABORATIONS PRINCIPALES

• Projet MG-PerMed du consortium européen ERAPerMed : identification de biomarqueurs chez les malades résistants aux immunosuppresseurs

• Projet Européen HORIZON-MSCA-2022 pour étudier la Myasthénie avec des anticorps anti-MuSK

• ANR MODCOM portée par l'Équipe #10, Connectivité neuromusculaire en santé & pathologies (NMCONNECT) du Centre de Recherche en Myologie : étude des myasthénies liées au récepteur MuSK

//// DES ANTICORPS ANTI- INFLAMMATION

> En 2019, l'équipe avait observé dans le thymus de patients myasthéniques une boucle d'inflammation. Depuis, elle a identifié un moyen de rompre ce cercle vicieux : des anticorps (anti-IL23) qui musèlent l'interleukine IL-23, une molécule de cette boucle. Injectés à deux modèles murins de la myasthénie auto-immune, les anti-IL-23 ont eu des effets bénéfiques sur le thymus, mais aussi sur les muscles.

Maintenant, la preuve doit être faite de l'efficacité de ce traitement chez des patients via un essai clinique. Il est important de souligner que ce type de traitement est d'ores et déjà approuvé pour le psoriasis ou encore la polyarthrite rhumatoïde, deux autres maladies auto-immunes.

////// UNE THÉRAPIE CELLULAIRE EN PRÉPARATION

> Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) – à l'origine des os, du cartilage, de la graisse – sont naturellement immunorégulatrices. Pour renforcer leur activité, l'équipe les a co-cultivées avec des cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC). Ainsi conditionnées, les CSM ont été injectées à un modèle murin dont la myasthénie a régressé. L'équipe s'attache maintenant à décrypter quelles molécules libérées par les PBMC optimisent l'efficacité des CSM et comment ces CSM optimisées fonctionnent. Grâce à ces premiers résultats, l'équipe a obtenu un financement de l'ANR afin de poursuivre le développement pré-clinique de ce traitement potentiel.

////// LE POOL DE MACROPHAGES À LA PEINE

> Dans le thymus des malades RACH+, l'interféron- β – une molécule du système immunitaire – est sur-exprimé. Selon les derniers travaux de l'équipe, cela viendrait d'une diminution du nombre de macrophages. N'étant pas assez nombreux, ils ne nettoient



pas efficacement les cellules du thymus « mourantes » qui relarguent des acides nucléiques ce qui favorise l'inflammation. Dans ce contexte, les cellules du thymus sur-expriment l'interféron- β qui influe sur une sous-unité des RACH (ce récepteur étant constitué de plusieurs sous-unités) contre laquelle les malades synthétisent des auto-anticorps.

Une expertise reconnue à l'international

Tous les cinq ans, la Conférence internationale de la MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) dont Rozen le Panse est membre du comité d'organisation, est le rendez-vous incontournable des spécialistes mondiaux de la myasthénie et des troubles apparentés. En mai 2022, les travaux de l'équipe y ont fait l'objet de 4 présentations orales et de 6 posters. Une reconnaissance internationale de l'expertise des chercheurs de l'équipe !

Myopathies inflammatoires et thérapies innovantes ciblées



OLIVIER BENVENISTE, PU-PH, Chef d'équipe : « 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 ou les thérapies géniques visant le muscle. »

/ PRINCIPAUX FAITS MARQUANTS DE L'ANNÉE 2022

- > Inclusion des patients dans l'essai clinique BIRD d'évaluation du baricitinib dans les dermatomyosites réfractaires.
- > Mise en place de l'essai clinique de thérapie cellulaire ADSVF dans les myosites à inclusions.

> Identification de l'origine des myosites et des myocardites induites par les immunothérapies anti-cancéreuses.

> Évaluation positive de la combinaison de deux traitements pour réduire la mortalité due aux myosites et myocardites induites par les immunothérapies anti-cancéreuses.

> Identification du rôle important d'une sous-population de macrophages dans la survenue des myopathies nécrosantes auto-immunes.

> Analyse des données de transcriptomique (étude de l'ensemble des ARN messagers) des dermatomyosites.

// PRINCIPALES PERSPECTIVES 2023-2024

> Inclusion des patients dans l'essai clinique de thérapie cellulaire ADSVF dans les myosites à inclusions.

> Étude des myosites et des myocardites induites par la thérapie génique dans la myopathie de Duchenne (DMD) afin de proposer un traitement.

> Démarrage de l'étude par transcriptomique des myosites à inclusions.

> Organisation franco-allemande de la 14^e Journée interdisciplinaire du muscle inflammatoire (JIMI).

/// COLLABORATIONS PRINCIPALES

- Au sein de l'Institut de Myologie : plateformes d'essais cliniques I-Motion, laboratoires du CEEN, Équipes #02, #03 et #07 du Centre de Recherche en Myologie et Service de Neuro-Myologie
- Équipes académiques françaises et internationales
- 9 partenaires industriels

//// UNE THÉRAPIE CELLULAIRE À L'ESSAI

> Faire du muscle à partir du tissu adipeux, tel est l'enjeu de l'essai clinique de thérapie cellulaire que lancera l'équipe dans les myosites à inclusions, début 2023. Le traitement qui est évalué, est un « cocktail » de cellules issues du tissu adipeux du malade. Cette fraction vasculaire stromale (FVS), composée de cellules souches, a de multiples propriétés. Elle favorise la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Elle est également anti-inflammatoire et régénère le muscle. Cet essai, dit de phase 1, a pour objectif de s'assurer de la sécurité du traitement, de la faisabilité de l'approche et de déterminer la dose optimale. Au total, 24 malades seront inclus à I-Motion et au CHU La Timone à Marseille. Si les résultats sont positifs, ce traitement pourrait intéresser d'autres pathologies dans lesquelles le muscle est mis à mal et dont les cellules souches ne sont pas mutées.

//// RÉDUCTION DES EFFETS SECONDAIRES DE CERTAINS TRAITEMENTS

> Chez certains malades, les immunothérapies utilisées dans les cancers entraînent des myosites et des cardiomyosites très sévères. Grâce à la **transcriptomique***, l'équipe en a identifié l'origine : une sous-population de lymphocytes T jusque-là inconnue. Ces cellules présentes chez tout le monde en toute petite quantité, sont armées et dégoupillées par les immunothérapies. Mais l'équipe a réussi à museler cette armada avec deux médicaments, l'abatacept et le ruxolitinib, réduisant ainsi le taux de mortalité lié à la myotoxicité de 60 % à 3 %. L'équipe va maintenant étudier l'origine des myosites et des cardiomyosites induites par la thérapie génique dans la myopathie de Duchenne, avec l'espoir de proposer un traitement.



//// DE MULTIPLES PARTENARIATS INDUSTRIELS

> Au fil des ans, l'équipe est de plus en plus sollicitée par les laboratoires pharmaceutiques. Les raisons sont multiples. Le service suit de nombreux patients atteints de myopathies inflammatoires et les médecins de l'équipe sont donc fréquemment investigateurs principaux d'essais cliniques. En outre, ils ont une expertise reconnue internationalement et aident ainsi à bâtir ces études. Enfin, la MyoBank AFM-Téléthon stocke un nombre important d'échantillons biologiques (fluides, muscles) qui sont cédés, selon un processus très encadré, aux industriels afin qu'ils mènent leurs études précliniques. À ce jour, l'équipe compte 9 partenaires industriels.

Journée Interdisciplinaire du Muscle Inflammatoire

La 13^{ème} Journée Interdisciplinaire du Muscle Inflammatoire (JIMI) s'est tenue le 22 septembre 2022 à l'Institut de Myologie et a réuni de nombreux experts impliqués dans la prise en charge des myopathies inflammatoires, ainsi que des représentants d'association de patients. En septembre 2023, la 14^e JIMI se délocalisera à Strasbourg. La JIMI deviendra en effet franco-allemande et sera co-organisée sur deux jours par Olivier Benveniste et Werner Stenzel de l'hôpital La Charité à Berlin, avec le soutien de l'Université franco-allemande. Une place importante et équitable sera faite aux jeunes chercheurs français et allemands.

***Transcriptomique** : Discipline de la génomique consacrée à l'étude du transcriptome, l'ensemble des molécules d'ARN (transcrits), résultant de la transcription du génome.

Voies de signalisation et muscles striés



Légende photo, voir page 90

ANTOINE MUCHIR, PhD, Directeur de Recherche Inserm : « 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. »

/ PRINCIPAUX FAITS MARQUANTS DE L'ANNÉE 2022

> Publication de l'importance de la déstabilisation du réseau de microtubules, engendrée par les lamines A/C nucléaires mutées, dans le développement de la cardiopathie.

> Élaboration d'un outil permettant d'obtenir des organoïdes de muscles squelettiques à partir de myoblastes de patients porteurs de mutations dans le gène des lamines A et C (LMNA) – Collaboration avec l'Équipe #02 du Centre de Recherche en Myologie, la plateforme MyoLine et l'Institut Jacques Monod.

> Dépôt d'un brevet pour une molécule inhibitrice de la protéine PARP-1 qui améliore la pathologie cardiovasculaire dans la progéria (syndrome de Hutchinson-Gilford) – collaboration avec le laboratoire I-Stem.

// PRINCIPALES PERSPECTIVES 2023-2024

> Poursuite de la cartographie cellulaire des tissus musculaires cardiaque et squelettique en situation pathologique.

> Étude des conséquences de la déstabilisation des réseaux de microtubules et de l'actine sur les altérations de l'architecture des noyaux et l'organisation de la chromatine.

> Étude des défauts du métabolisme cardiaque dans les laminopathies cardiaques.

> Évaluation de l'édition du génome (modification du génome) avec CRISPR-Cas9 dans des modèles murins de laminopathies – Collaboration avec l'Équipe #01 du Centre de Recherche en Myologie.

/// COLLABORATIONS PRINCIPALES

- Au sein de l'Institut de Myologie : Équipes #01 (LMNA) et #02, Groupe #05 (DMD)

- Laboratoire I-Stem

- Équipes académiques françaises, européennes et internationales

//// CORRIGER UNE SEULE LETTRE DE L'ADN

> Certaines laminopathies sont dues à une mutation faux-sens : il y a une erreur d'une base – c'est-à-dire une lettre – dans le gène LMNA. Pour la corriger, l'équipe qui a travaillé avec celle de Gisèle Bonne, a mis au point des ciseaux moléculaires CRISPR-Cas9 capables de corriger une seule base parmi les milliards toutes identiques que renferme l'ADN. Ce tour de force lui a permis d'améliorer le fonctionnement de cellules cardiaques issues de malades. Prochaine étape : évaluer la faisabilité et l'intérêt de cette approche dans des modèles murins de laminopathies.



//// UN ANTI-CANCÉREUX POUR SOIGNER LE CŒUR

> Une des conséquences des mutations du gène LMNA est la déstabilisation des microtubules – le « squelette » – des cellules cardiaques. Bilan : celles-ci communiquent mal. L'équipe vient de démontrer que cette instabilité peut être corrigée par une famille de médicaments utilisés en cancérologie.

Ceux-ci permettent à une protéine clé des microtubules, la tubuline, d'être à nouveau acétylée, c'est-à-dire « équipée » de petits groupements chimiques indispensables à son bon fonctionnement. L'administration d'un analogue de cette famille de médicaments à des modèles murins de laminopathies a corrigé leurs atteintes cardiaques.

///// LA BIOLOGIE SPATIALE, UNE DISCIPLINE D'AVENIR

> Chaque tissu a sa cellule de prédilection mais elle cohabite avec bien d'autres cellules qui se répartissent diversement dans le tissu. C'est cette organisation complexe qu'étudie la biologie spatiale. Grâce à cette approche, l'équipe a établi

la première cartographie du muscle squelettique. A cette occasion, en plus des myocytes et des myoblastes, elle a recensé d'autres populations cellulaires dont une jusque-là inconnue dans les muscles : les ténocytes. Elle va maintenant étudier comment cette cartographie évolue lorsque le muscle est dénervé, autrement dit comment les cellules qui le composent se comportent au cours de ce phénomène.

Des micro-muscles malades

En collaboration avec Bruno Cadot, chercheur du Centre de Recherche en Myologie, l'équipe a développé un outil qui permet de produire des **organoïdes*** de muscles malades. Elle l'a testé avec succès sur des myoblastes de patients atteints de laminopathies et a obtenu ainsi des micro-muscles squelettiques. Prochaine étape : vérifier qu'il est possible de synthétiser des organoïdes de muscle cardiaque ou porteurs d'autres pathologies.

*Organoïde : version miniature et simplifiée d'un organe fabriqué in vitro en 3D et qui représente une micro-anatomie réaliste dans sa structure et sa fonctionnalité.

Connectivité neuromusculaire en santé et pathologies (NMCONNECT)



Légende photo, voir page 90

BERTRAND FONTAINE, PU-PH, Sorbonne Université, AP-HP et LAURE STROCHLIC, PhD, Directrice de Recherche Inserm : « Nous sommes focalisés 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 étudions les mécanismes cellulaires et moléculaires mis en œuvre lors de son assemblage et sa maintenance, en condition normale — des stades précoces du développement aux plus tardifs lors du vieillissement —, ainsi que dans la myasthénie congénitale génétique ou auto-immune et la sclérose latérale amyotrophique (SLA). »

/ PRINCIPAUX FAITS MARQUANTS DE L'ANNÉE 2022

- > Mise en évidence du rôle d'une nouvelle protéine clé, Vangl2, de la jonction neuromusculaire.
- > Identification d'un nouveau variant génétique responsable d'un syndrome myasthénique congénital associé au syndrome de Cenani-Lenz à l'origine de malformations des membres.
- > Poursuite de l'étude des principales voies dérégulées de la jonction neuromusculaire dans les myasthénies.

// PRINCIPALES PERSPECTIVES 2023-2024

- > Publication d'un article sur le nouveau variant génétique identifié, responsable d'un syndrome myasthénique congénital associé au syndrome de Cenani-Lenz.
- > Soumission d'un article sur la confirmation de l'implication de la voie de signalisation Wnt-MuSK de la jonction neuromusculaire, dans les myasthénies.
- > Mise en place d'un registre national pour les syndromes myasthéniques congénitaux.

- > Poursuite des discussions avec les partenaires industriels pour la mise en place d'un essai clinique d'une stratégie pharmacologique de régulation de la jonction neuromusculaire

/// COLLABORATIONS PRINCIPALES

- Consortiums de cliniciens et chercheurs français et internationaux
- Industriels

//// UNE ACTRICE CLÉ DE LA COMMUNICATION NERF-MUSCLE

- > La communication entre le nerf et le muscle fait intervenir de nombreux acteurs. Parmi ceux-ci, une protéine clé, Vangl2 (Van Gogh-like 2) identifiée en 2020 par Myriam Boëx durant son doctorat dans l'équipe. Ces travaux menés chez des souris montrent en effet que si faire diminuer Vangl2 dans les neurones a « peu » de conséquences, le faire dans le muscle a un fort impact tant sur le développement que sur le maintien de la jonction neuromusculaire.

Le rôle précis de Vangl2 reste à élucider. Néanmoins, ces résultats ouvrent d'ores et déjà des perspectives pour le diagnostic des syndromes myasthéniques congénitaux. L'équipe souhaite de fait rechercher si cette protéine est mutée chez certains patients, notamment dans les 35 % de malades qui n'ont pas encore de diagnostic génétique précis. Enfin, plus largement, Vangl2 pourrait être une cible thérapeutique – y compris avec une thérapie génique – pour rétablir la connexion nerf-muscle mise à mal dans d'autres maladies neuromusculaires.

//// UN REGISTRE NATIONAL POUR LES SYNDROMES MYASTHÉNIQUES CONGÉNITAUX

- > Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) impliquent de nombreux gènes. À ce jour, 30 gènes ont été identifiés. Or, les traitements diffèrent en fonction des gènes mutés car ceux-ci impactent divers éléments de la jonction neuromusculaire. De fait, pour un même gène, certaines thérapies sont recommandées, d'autres sont à proscrire. Pour bien identifier le statut génétique des patients et faciliter l'accès au « bon » traitement, Nur Villar Quilles, neurologue dans l'équipe, va reprendre la cohorte SMC et la structurer sous la forme d'un registre national.



Une thèse et un article en préparation

Arrivé dans l'équipe pour son Master 2, Marius Halliez s'apprête en 2023 à soutenir sa thèse et rédige en parallèle la publication qui en découle. Ses travaux confirment que les interactions entre les protéines Wnt et le récepteur MuSK contribuent à la formation et à la maintenance de la jonction neuromusculaire, et que cette voie est impliquée dans la myasthénie auto-immune.

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.



Laboratoire d'imagerie et de spectroscopie par RMN



Légende photo, voir page 90

BENJAMIN MARTY, PhD et HARMEN REYNGOUDT, PhD : « 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 traitées. Pour cela, nous analysons le muscle, y compris à l'exercice, sous différents aspects (contrastes) comme par exemple le volume, le pourcentage de graisse, le pH, etc. que nous quantifions. Le « Graal » est de trouver des contrastes qui servent de marqueurs très précoces et prédictifs de l'évolution de la maladie. Enfin, nous cherchons à diminuer le plus possible la durée des examens pour améliorer le confort des malades. »

/ PRINCIPAUX FAITS MARQUANTS DE L'ANNÉE 2022

> Étude multicentrique Jain COS1 dans les dysferlinopathies : démonstration de la sensibilité des biomarqueurs IRM lors des trois ans de suivi des patients et identification d'un biomarqueur (T2 de l'eau) capable de prédire l'évolution négative de la maladie.

> Méthodologie du projet MR-MyoMap d'IRM quantitative des muscles de la respiration et de la sphère oropharyngée (langue, déglutition, muscle de la mâchoire) – Collaboration avec le laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire de l'Institut de Myologie.

> Initiation d'un pipeline qui fera le lien entre les images IRM (macroscopie) et les

analyses d'histopathologie (microscopie) – Collaboration avec le laboratoire d'histopathologie de l'Institut de Myologie.

// PRINCIPALES PERSPECTIVES 2023-2024

> Développement de la cartographie du pH du muscle qui reflète une altération précoce, avant sa détection par les méthodes d'imagerie classiques – Financement Jeune chercheur de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR).

> Collaboration au projet ACTIF d'évaluation d'une thérapie cellulaire contre la fibrose dans la myopathie de Duchenne (DMD) – Collaboration avec l'École nationale vétérinaire de Maison-Alfort, financement AFM-Téléthon.

> Premiers résultats du projet d'imagerie quantitative des muscles du pharynx : preuve de concept sur des volontaires sains et caractérisation de la dysphagie chez les patients atteints de dystrophie musculaire oculo-pharyngée (DMOP).

> Démarrage des acquisitions pour le projet MR-MyoMap

/// COLLABORATIONS PRINCIPALES

- A l'Institut de Myologie : équipes du CEEN, plateformes d'essais cliniques I-Motion, et Centre de Recherche en Myologie

- Équipes académiques suisses

- Industriels



////// CARTOGRAPHIER LA SOUFFRANCE DES CELLULES MUSCULAIRES

//// OBSERVER LE POIDS DES ANS

> L'étude d'histoire naturelle du vieillissement musculaire vise à vérifier si l'imagerie par RMN peut permettre de suivre cette évolution. A cette fin, l'équipe a inclus plus de 60 personnes âgées de 20 à 80 ans qui passent une série d'examens d'imagerie au repos et à l'exercice. Tous les biomarqueurs habituellement utilisés pour suivre l'évolution des pathologies musculaires et qui permettent de caractériser la structure du muscle, sont évalués. Les premiers résultats démontrent que ces mesures sont bel et bien sensibles à l'âge.

A terme, ces travaux pourraient servir à trouver des biomarqueurs de la **sarcopénie***.

> L'évolution du pH traduit la souffrance des cellules musculaires bien avant que la dégradation du muscle soit visible grâce aux méthodes d'imagerie conventionnelles. Néanmoins, sa mesure par des moyens classiques reste grossière. C'est pourquoi l'équipe a mis au point une méthode pour établir à quels endroits précis le muscle « souffre ». Elle saisit pixel par pixel la concentration d'un métabolite particulier, la créatine, qui dépend du pH. Elle en déduit une cartographie du pH et donc celle des muscles en souffrance. Pour les essais cliniques, cet outil devrait permettre d'évaluer très rapidement si un traitement a un effet positif sur le muscle.

////// UN BIOMARQUEUR PRÉDICTIF

> L'étude internationale multicentrique Jain COS1 vise à établir des critères cliniques d'évolution de la maladie dans les dysferlinopathies. Dans ce cadre, l'équipe a démontré la sensibilité des biomarqueurs IRM lors des trois ans de suivi des patients. Elle a en outre identifié un biomarqueur prédictif de cette évolution. En effet, plus le niveau de base du T2 de l'eau est élevé, plus la fonction musculaire des malades se détériore rapidement.

Au vu de ce premier résultat, l'équipe est convaincue de l'intérêt de ce biomarqueur prédictif pour d'autres pathologies. Elle recherche donc des financements pour le développer.

Évaluer une thérapie cellulaire

En collaboration avec l'école vétérinaire de Maison-Alfort et avec le soutien de l'AFM-Téléthon, l'équipe va contribuer à évaluer une thérapie cellulaire contre la fibrose. Ce projet intitulé ACTIF sera mené chez un modèle expérimental de la myopathie de Duchenne.

*Sarcopénie : perte de la masse musculaire due au vieillissement.

Histopathologie

pôle



Légende photo, voir page 90

TERESINHA EVANGELISTA, MD : « Nous analysons les biopsies musculaires des patients atteints de maladies neuromusculaires pour établir un diagnostic mais aussi à des fins de recherche. Nos recherches portent principalement sur l'étude de la physiopathologie des myopathies congénitales, myofibrillaires et vacuolaires. Enfin, dans le but d'identifier de nouvelles myopathies, nous « ré-analysons » régulièrement d'anciennes biopsies conservées depuis 1970 dans notre collection et pour lesquelles un diagnostic définitif n'a pas encore été établi. »

/ PRINCIPAUX FAITS MARQUANTS DE L'ANNÉE 2022

- > Détermination des paramètres de normalité de la morphométrie des fibres musculaires des enfants de 0 à 18 ans.
- > Identification de caractéristiques morphologiques des biopsies musculaires dans les formes sévères de myopathie à némaline liée à ACTA1.
- > Initiation de la démarche qualité en vue de l'accréditation ISO-15189.
- > Création de l'unité fonctionnelle de pathologie neuromusculaire au sein du service de neuropathologie de l'AP-HP.

// PRINCIPALES PERSPECTIVES 2023-2024

- > Projet de **transcriptomique*** spatiale pour l'étude des myopathies myofibrillaires en collaboration avec l'équipe #09, Voies de signalisation et muscles striés.
- > Développement de marqueurs de myopathies « associées » à des agrégats protéiques ou à l'autophagie excessive (myopathie vacuolaire liée à l'X).
- > Déploiement de la démarche qualité pour le diagnostic et la recherche.
- > Modernisation et transformation digitale du laboratoire.

/// COLLABORATIONS PRINCIPALES

- Membre du Réseau européen de Référence pour les maladies neuromusculaires rares (ERN Euro-NMD)
- Participation aux projets européens : Solve-RD (*Solving the Unsolved Rare Diseases*), EJP RD (*European Joint Programme on Rare Diseases*), ERICA (*European Rare Disease Research Coordination*)

//// UNE ÉCHELLE MORPHOMÉTRIQUE DES FIBRES MUSCULAIRES

> La taille, le diamètre, la densité, la proportion des fibres musculaires de type 1 et 2, etc. évoluent avec la croissance des enfants. Or, jusque-là, il n'existait pas d'échelle pour comparer la morphométrie des muscles « normaux » et malades au fil du temps. Pour remédier à ce manque, le laboratoire a étudié, grâce à un logiciel d'analyse d'images, 83 biopsies de muscles sains d'enfants - filles et garçons - âgés de 28 jours à 18 ans. Il a ainsi établi les valeurs « standards » de ces diverses caractéristiques selon l'âge et le sexe. Dès lors, cet outil pourra être utilisé pour évaluer et surtout quantifier l'atteinte morphologique des muscles malades des plus jeunes et son évolution, voire pour identifier des biomarqueurs de pathologies.



//// MYOPATHIE À NÉMALINE : DES BIOMARQUEURS DE LA SÉVÉRITÉ

> Plus de la moitié des malades qui présentent une forme sévère de la myopathie à némaline ont des mutations du gène *ACTA1*. Des analyses cliniques, histologiques et génétiques de treize malades ont permis d'identifier de nouvelles mutations et montré qu'il existe une corrélation forte entre ces trois

éléments. Ainsi, le laboratoire d'histologie a observé que les biopsies présentent des caractéristiques - présence de bâtonnets dans les noyaux, inclusions cytoplasmiques, espace agrandi entre les membranes du noyau - en lien avec la sévérité des atteintes.

//// ATLAS DU MUSCLE, UNE BANQUE D'IMAGES UNIQUE AU MONDE

> Depuis 2021, l'Institut de Myologie met à disposition de la communauté scientifique une banque d'images de biopsies musculaires saines et pathologiques, d'enfants et d'adultes, mais aussi de modèles animaux. Actuellement, l'Atlas du muscle compte plus de 6 000 clichés anonymisés et parfaitement caractérisés avec le diagnostic, la mutation, le sexe, l'âge auquel la biopsie a été faite, etc. Cette base de données gratuite, accessible à tous, est une ressource unique pour d'autres pathologistes, chercheurs et médecins pour enseigner la myopathologie et aussi aider à la recherche.

Activité diagnostique 2022

- > 322 biopsies musculaires traitées dont : • 180 nouvelles biopsies analysées • 40 biopsies réanalysées • 57 biopsies étudiées en microscopie électronique • 45 relectures et analyses de cas confiés pour avis
- > Une base de données collaborative, "l'Atlas du muscle" enrichie contenant plus de 6000 images de biopsies musculaires anonymisées et caractérisées pour l'aide à la recherche et au diagnostic.

Laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire



Légende photo, voir page 90

Évaluation

JEAN-YVES HOGREL, PhD : « 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 engagés dans une démarche d'innovation pour optimiser l'évaluation et le suivi de ces patients aux symptômes très hétérogènes et parfois très lourds. Forts de notre expérience dans les maladies neuromusculaires, il nous semble aujourd'hui primordial de faire rayonner la myologie dans d'autres disciplines médicales. »

/ PRINCIPAUX FAITS MARQUANTS DE L'ANNÉE 2022

- > Conception de la plateforme d'e-learning pour les MyoTools à destination des évaluateurs des essais cliniques.
- > Poursuite de l'étude AssistMyo d'évaluation des exosquelettes dans les maladies neuromusculaires.
- > Réflexion autour d'une application sur smartphone d'exercices spécifiques aux pathologies neuromusculaires et encadrés par un médecin rééducateur (MPR).
- > Participation à 26 essais cliniques.

// PRINCIPALES PERSPECTIVES 2023-2024

- > Déploiement de la plateforme d'e-learning pour les MyoTools auprès des évaluateurs des essais cliniques.
- > Mise en place des protocoles SMA at Home d'évaluation à domicile du malade par le kinésithérapeute - en partenariat avec Roche - et DT4RD d'évaluation à distance de la perte de la marche - financement European Joint Programme on Rare Diseases (EJP RD).
- > Collaboration à la réflexion autour de nouvelles méthodes d'évaluation de la structure et de la fonction de la sphère oro-pharyngée : déglutition, muscles de la langue, muscles de la mâchoire -

Projet porté par le laboratoire d'imagerie par RMN de l'Institut de Myologie.

- > Projet de recherche dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA) avec l'exosquelette Wandercraft pour rééduquer les patients à la station debout - Collaboration avec l'Institut de recherche sur la moelle épinière et l'encéphale (IRME).

/// COLLABORATIONS PRINCIPALES

- Prestations de services pour 6 industriels pharmaceutiques
- Laboratoire Roche
- Consortium européen

//// ÉVALUER LES MALADES DANS LA "VRAIE VIE"

> Les évolutions technologiques digitales ouvrent la voie à de nouvelles méthodes d'évaluation des malades, dont la télé-évaluation. Au sein d'un consortium européen, le laboratoire développe une plateforme numérique qui intégrera des applications adaptées à différentes pathologies. Celles-ci permettront de recueillir les données des patients en vie réelle, qui seront analysées à distance par des médecins ou des chercheurs. Dans un premier temps, l'étude DT4RD (*Digital Tools For Rare Diseases*) évaluera la faisabilité et l'intérêt de cette approche pour le suivi de la perte de la marche. Ce projet a obtenu un financement dans le cadre de l'*European Joint Programme on Rare Diseases* (EJP RD).



////// LES MYOTOOLS : UNE SOURCE DE DONNÉES COLOSSALE

> Environ 250 patients sont actuellement suivis grâce à nos outils d'évaluation MyoTools, notamment avec le MyoGrip et le MyoPinch. Cela génère un nombre colossal de données que le laboratoire souhaite analyser à grande échelle. L'objectif est d'établir les trajectoires des malades qui varient selon l'âge, le statut ambulatoire, pubertaire, la mutation génétique, etc.

Une connaissance précise de ces mesures pourrait contribuer à en augmenter la sensibilité ou encore à affiner les recrutements dans les essais cliniques. A titre d'exemple, le laboratoire a d'ores et déjà démontré que le pourcentage de force prédite, comme marqueur, a plus de valeur que la force absolue (en kg).

Une première pour le MyoQuad

Le MyoQuad est un outil qui mesure la force d'extension et de flexion du genou de patients très faibles. Beaucoup moins cher que les appareils isocinétiques « classiques » et tout aussi fiable, il va être utilisé pour la première fois dans un essai clinique, celui d'Atamyo Therapeutics qui va évaluer une thérapie génique dans la dystrophie musculaire des ceintures liée au gène FKRP.

Myobank-AFM

pôle
Myobank

BERTRAND FONTAINE PU-PH, Sorbonne Université, AP-HP Responsable de la plateforme, STÉPHANE VASSEUR Coordinateur Gestionnaire Responsable qualité et MAUD CHAPART-LECLERT, Gestionnaire Assistante de Recherche : « *Nous encourageons et accompagnons les études sur les maladies neuromusculaires et sur le muscle en fournissant des ressources biologiques humaines aux équipes de recherche. En outre, nous aidons les équipes à être en conformité avec la réglementation sur les recherches impliquant la personne humaine (RIPH). Enfin, nous sommes de plus en plus sollicités dans le cadre des essais cliniques.* »

/ PRINCIPAUX FAITS MARQUANTS DE L'ANNÉE 2022

> Essais cliniques

- AVANCE-1 de SQY Therapeutic dans la myopathie de Duchenne (DMD) : étude de faisabilité et mise en place.
- GNT-016-MDYF de Généthon dans la DMD : étude de faisabilité et mise en place.
- MIS51ON avec l'éteplirsén dans la DMD : poursuite du traitement des prélèvements.

> Projets de recherche

- STRONG dans la sarcopénie : mise en place, collecte et mise à disposition de muscles et de fluides.
- Myopilot (comparaison standardisée de l'efficacité de greffe de différentes catégories de cellules progénitrices musculaires humaines) : mise en place.
- Modèle préclinique de **xénogreffe*** : collecte de muscles frais.

- Collecte nationale de biopsies de malades atteints de laminopathies : mise en place.
- Sclérose latérale amyotrophique : mise à disposition d'échantillons de diaphragme et de nerfs.
- Dystrophies musculaires congénitales liées à COL 6 : collecte.

// PRINCIPALES PERSPECTIVES 2023-2024

- > Début des essais de préparation des échantillons pour l'essai de thérapie génique GNT-015-FKRP dans la LGMD R9 (FKRP) d'Atamy Therapeutics.
- > Mise en place de la collecte pour l'essai clinique ACHIEVE de Dyne Therapeutics dans la maladie de Steinert.
- > Lancement de la collecte pour le projet Myopilot.

- > Début de la collecte dans les dystrophies musculaires congénitales liées à LAMA 2.

- > Transition vers la certification internationale des centres de ressources biologiques ISO-20387.

/// COLLABORATIONS PRINCIPALES

- Centre de Recherche en Myologie, plateforme MyoLine, Service de Neuro-Myologie, plateformes d'essais cliniques I-Motion
- Laboratoires Généthon et I-Stem
- Équipes académiques et laboratoires industriels, en France et à l'international
- AP-HP (Plateforme de Ressources Biologiques)

Légende photo, voir page 90

//// PRÉPARER UNE COLLABORATION À UN ESSAI CLINIQUE

> Au cours de l'essai clinique GNT-015-FKRP, mené par Atamy Therapeutics dans la dystrophie musculaire des ceintures liée à FKRP (LGMD R9), des biopsies musculaires seront prélevées sur des personnes malades, puis traitées et conservées par la Myobank-AFM. Celle-ci a mis au point et testé le process dans son ensemble : la collecte des échantillons, leur préparation, leur stockage et leur envoi à Atamy Therapeutics.

À l'issue de ce travail, les personnels de la Myobank-AFM ont été qualifiés par le laboratoire pharmaceutique, c'est-à-dire déclarés aptes à pouvoir participer à l'étude clinique.

//// TRANSFÉRER DU MATÉRIEL À UN INDUSTRIEL ÉTRANGER

> Dans le cadre du développement d'un modèle cellulaire de la dystrophie musculaire de Duchenne, Myobank-AFM a été sollicitée par un industriel étranger et la demande a été acceptée par son conseil scientifique.

Avec le soutien des services financiers et juridiques de l'Association Institut de Myologie, Myobank-AFM a établi la valorisation financière des échantillons et une « autorisation de transfert de matériel » (MTA - *Material Transfer Agreement*).

Ce contrat entre la Myobank-AFM et l'industriel précise notamment les exigences de l'Institut de Myologie quant à l'utilisation de la ressource biologique.

Enfin, Myobank-AFM a déposé une demande d'exportation des ressources biologiques auprès de la cellule bioéthique du Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. En moyenne, il faut compter entre 3 et 5 mois pour que l'envoi des échantillons soit effectif.

//// LA COLLECTE : FLEXIBILITÉ ET DISPONIBILITÉ INDISPENSABLES

> Pour le projet STRONG dans la sarcopénie, MyoBank-AFM a sollicité deux blocs chirurgicaux d'orthopédie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. La collecte dépend du consentement des patients et des plannings de plusieurs chirurgiens. En outre, certains échantillons doivent être préparés au maximum une heure après la collecte. Celle-ci demande donc au personnel de la Myobank-AFM une disponibilité et une flexibilité importantes, de jour comme de nuit, week-ends compris.

//// METTRE À DISPOSITION DES RESSOURCES PARFOIS EN GRAND NOMBRE

> Myobank-AFM collecte, traite et stocke des fluides prélevés à des patients atteints d'amyotrophie spinale lors des temps de traitement par thérapie génique. Ce traitement est autorisé depuis quatre ans et il est administré en plusieurs fois. Cette collecte compte donc plusieurs centaines d'échantillons. À la demande de l'équipe qui suit les malades, Myobank-AFM fournit des échantillons régulièrement ce qui nécessite un important travail de recherche dans sa base de données anonymisée. En 2022, pour ce projet, elle a ainsi mis à disposition de la recherche 112 échantillons.

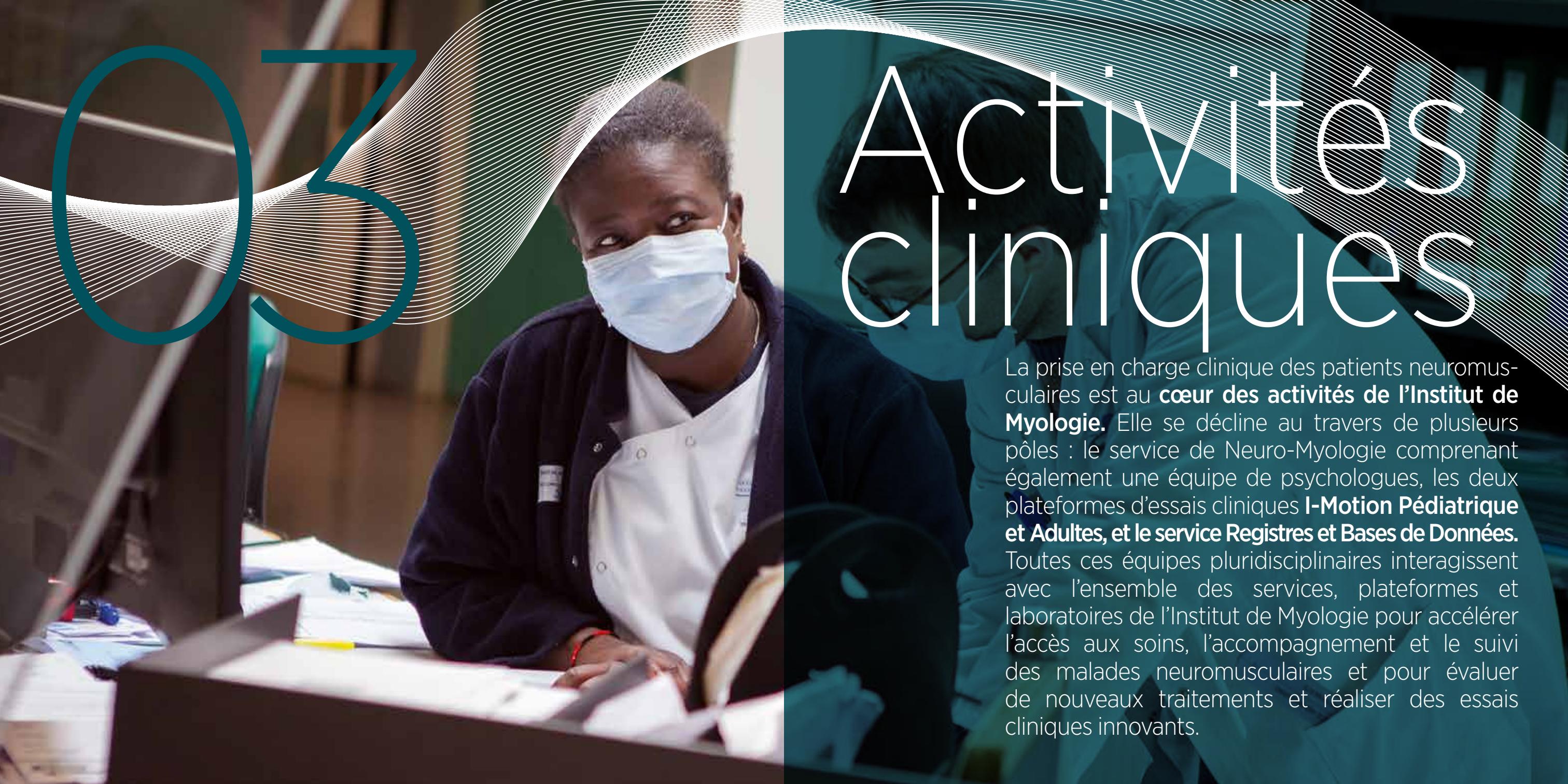


CHIFFRES CLÉS

En 2022, le conseil scientifique a été saisi **29 fois** et **5 demandes d'autorisations d'exportations ont été déposées. 657 échantillons ont été mis à disposition.**

Myobank-AFM a été remerciée dans **13 publications scientifiques.**

*Xénogreffe : transplantation d'un tissu ou de cellules d'un donneur à un receveur d'une espèce différente.



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 Pédiatrique et Adultes**, et le **service Registres 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



Légende photo, voir page 90

BERTRAND FONTAINE, PU-PH, Sorbonne Université, AP-HP, Chef du service, Médecin Coordinateur du centre de référence des canalopathies, TANYA STOJKOVIC, PH, AP-HP, Médecin Coordinateur du centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile de France, Pitié-Salpêtrière et MARCELA GARGIULO, psychologue clinicienne, Institut de Myologie, PU en psychologie, Université de Paris Cité : « 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 psychologique et social et la recherche clinique. Plusieurs médecins sont en effet investigateurs principaux ou participent à des essais cliniques, des études d'histoire naturelle, des registres. Enfin, le service a des liens étroits avec les services régionaux de l'AFM-Téléthon. »

/ PRINCIPAUX FAITS MARQUANTS DE L'ANNÉE 2022

- > Poursuite du travail sur la qualité des soins et l'accueil, en collaboration avec le service « qualité » de l'hôpital, le représentant des usagers, des représentants de patients issus du conseil d'administration de l'AFM-Téléthon et de celui de l'Association Institut de Myologie.
- > Enrichissement de l'offre de services en biothérapies innovantes, notamment dans la myasthénie auto-immune.
- > Arrivée d'une assistante de prescription pour les malades en errance diagnostique.

> Mise en place d'une collaboration étroite avec l'équipe de psychiatrie de l'hôpital.

> Mise en place de plusieurs Réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) pour l'amyotrophie spinale (SMA), la myasthénie auto-immune, les myasthénies congénitales et les canalopathies.

> Élaboration du Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) des myopathies liées à COL6.

// PRINCIPALES PERSPECTIVES 2023-2024

> Ouverture du groupe de remédiation « Entraîner les habilités sociales » à destination des jeunes adultes atteints de la maladie de Steinert (DMI) ou d'autres pathologies comme la dystrophie musculaire de Becker (DMB)

> Mise à jour du PNDS myasthénie auto-immune

> Poursuite de l'implication du service dans les essais cliniques, les études d'histoire naturelle et les registres

/// SMA : UN ACCÈS FACILITÉ AUX TRAITEMENTS

> L'ouverture de la Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) Nord-Est pour l'amyotrophie spinale (SMA) a fortement accéléré l'accès aux traitements. Aujourd'hui, trois thérapies innovantes peuvent être prescrites aux malades atteints de SMA : le Spinraza®, le Zolgensma® et l'Évrysdi®. Le choix du « bon » traitement dépend de critères propres à chaque patient : le nombre de copies du gène *SMN2*, le type de SMA, les symptômes, etc. Il est discuté lors d'une RCP qui rassemble neuropédiatre, neurologue, généticien, médecin MPR (médecine physique et de réadaptation). La RCP Nord-Est se réunit tous les deux mois. Depuis sa mise en place en 2021, elle a pu apporter une réponse à 72 malades.

//// LUTTER CONTRE L'ERRANCE DIAGNOSTIQUE

> Dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025 et du 3e plan national maladies rares (PNMR3), le service de Neuro-Myologie a été doté d'une assistante de prescription dédiée à la lutte contre l'errance diagnostique. En effet, pour les cas les plus complexes suivis par le service, la recherche d'un diagnostic précis nécessite de faire appel à la plateforme de



séquençage « génome entier » *SeqOIA*. L'assistante de prescription assure alors tout l'administratif du dossier de chaque patient, et surtout la logistique des prélèvements du malade et de sa famille qui est parfois éloignée. Depuis son arrivée, ce processus lourd et chronophage a gagné en rapidité. Environ 70 dossiers ont été déposés et 40 malades ont ainsi obtenu un diagnostic précis.

////// L'INNOVATION À L'HONNEUR

> Cette année, la 17^e Journée du Centre de Référence avait pour thème les innovations techniques et thérapeutiques dans les maladies neuromusculaires. Elle a rassemblé ergothérapeutes, médecins MPR, spécialistes des essais cliniques, mais aussi chercheurs, psychologues cliniciens et économistes de la santé autour de ces innovations et des questions qu'elles suscitent chez les malades. Avec environ 70 participants, le succès a été au rendez-vous.

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 de prescription « génome »
- 1 assistante sociale
- 1 agent d'accueil/archiviste
- 4-5 secrétaires médicales
- 1 secrétaire sociale à mi-temps

Une transition enfant-adulte facilitée

Depuis 2021, le service s'est doté d'une réunion de transition enfant-adulte. L'objectif : faciliter la continuité du suivi du malade quand il passe d'un service de neuro-pédiatrie à celui de Neuro-Myologie, et éviter qu'il plonge dans l'inconnu. Au cours de cette réunion, neuropédiatres, neurologues adultes, médecins rééducateurs, cardiologues, pneumologues, psychologues et infirmières déterminent des conditions de transition personnalisées pour chaque patient. Cette transition est la plus adaptée possible aux attentes et aux craintes du patient et tient compte de l'histoire de sa maladie. Les réunions ont lieu tous les trois mois. En 2022, 30 jeunes adultes en ont bénéficié.

Psychologie et neuropsychologie

Psychologie et neuropsychologie

MARCELA GARGIULO, psychologue clinicienne, Institut de Myologie, PU en psychologie, Université de Paris Cité et NATHALIE ANGEARD (MCU-HDR), neuropsychologue, AFM-Téléthon :
« En recherche en Sciences humaines et sociales, notre équipe se concentre sur l'impact psychosocial des maladies neuromusculaires chez le patient et sa famille. Concernant la neuropsychologie, nous étudions des troubles neurocognitifs et socio-émotionnels (chez l'enfant et l'adulte), et l'impact de vulnérabilités neurogénétiques précoces notamment neuromusculaires. »

/ PRINCIPAUX FAITS MARQUANTS DE L'ANNÉE 2022

- > Validation par un consortium européen d'un outil abrégé d'évaluation spécifique des troubles cognitifs précoces chez les adultes atteints de la maladie de Steinert (DMI).
- > Identification d'un problème de flexibilité cérébrale impliqué dans les atteintes de la cognition sociale observées chez les adultes atteints de DMI.
- > Étude SMAPAR : publication des résultats de l'expérience parentale lors du choix d'une thérapie pour leur enfant atteint de SMA de type 1 (amyotrophie spinale).
- > Étude ANMNA : publication des résultats de l'impact de l'annonce du diagnostic d'une maladie neuromusculaire à l'âge adulte.

// PRINCIPALES PERSPECTIVES 2023-2024

- > Démarrage des inclusions dans l'essai multicentrique d'évaluation d'un programme de réalité virtuelle d'entraînement de la cognition sociale pour les enfants dans la DMI.
- > Étude sur le lien éventuel entre atteintes musculaires, cérébrales et cognitives, et leur évolution sur un an, chez les malades atteints de dystrophie musculaire de Becker (DMB) en collaboration avec l'Institut du Cerveau (ICM).
- > Étude SMAPAR : analyse de l'expérience des parents d'enfants atteints de SMA de type 1, 2 et 3 et comparaison avec les résultats de l'étude chilienne.
- > Étude ANMNA : analyse des interactions communicationnelles enregistrées entre

médecins et malades lors de l'annonce du diagnostic d'une maladie neuromusculaire à l'âge adulte.

/// COLLABORATIONS PRINCIPALES

- Au sein de l'Institut de Myologie : équipes du CEEN, service de Neuro-Myologie, plateformes d'essais cliniques I-Motion
- Équipes académiques et médicales françaises et à l'international

Légende photo, voir page 90



//// DMI : GAGNER EN PRÉCOCITÉ ET EN RAPIDITÉ

> Un consortium européen auquel participe l'équipe a validé une version abrégée de WAIS-4 (*Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition*), une échelle d'évaluation des capacités cognitives globales des adultes. La version raccourcie s'est révélée spécifique des troubles qui apparaissent de manière précoce chez les adultes atteints de la maladie de Steinert (DMI). Elle est en outre beaucoup plus rapide à faire passer : 15 à 20 minutes au lieu de 1h30 pour WAIS-4. La version abrégée va donc permettre de détecter ces atteintes plus tôt, tandis que WAIS-4 sera utilisée dans un second temps pour une évaluation plus fine et pour le suivi de l'évolution du malade.

//// NAVIGATION DÉLICATE ENTRE LES INFORMATIONS SOCIALES

> Certains malades atteints de DMI présentent des troubles de la cognition sociale. Une étude menée chez des patients suivis à l'Institut de Myologie vient de démontrer que ce phénomène serait lié à une difficulté à naviguer entre les informations sociales – différents protagonistes, différentes expressions faciales, etc. – et à les articuler entre elles.

C'est en quelque sorte comme si les malades manquaient de fluidité pour passer d'une pièce d'un puzzle à l'autre et de flexibilité pour les assembler. L'imagerie a montré quant à elle que deux réseaux de neurones pourraient être impliqués, sous le lobe frontal et au niveau de l'hippocampe. Ce travail multidisciplinaire a été mené par l'équipe Psychologie et neuropsychologie, le service de Neuro-Myologie, l'Institut du Cerveau (ICM) et l'Institut de la mémoire et de la maladie d'Alzheimer (IM2A).

//// UN SERIOUS GAME POUR AMÉLIORER LES INTERACTIONS SOCIALES

> Un *serious game* pourrait aider l'enfant atteint de DMI à améliorer ses interactions sociales. Grâce à la réalité virtuelle, le jeune (de 6 à 16 ans) participe, via son avatar, à des scénarii sociaux proches de son quotidien – la cour de l'école, une colonie de vacances, etc. – ce qui va provoquer des comportements et des émotions chez les autres personnages du jeu. L'étude à venir évaluera si ce jeu aide le jeune à mieux appréhender des situations similaires dans la vraie vie. Elle vérifiera aussi si l'outil peut aider les neuropsychologues à comprendre comment l'enfant « pense ». Cet essai multi-sites dont l'Institut de Myologie est le promoteur, est soutenu par la Fondation Maladies Rares.



Dr. Nathalie Angeard



Dr. Marcela Gargiulo

La psychologie s'invite à Myology 2022

À l'occasion de Myology 2022, Bettina Beaujard, étudiante en thèse, a présenté un poster sur son étude sur l'annonce diagnostique d'une maladie neuromusculaire à l'âge adulte. Ses premiers résultats basés sur les « souvenirs » montrent que c'est un moment fondateur du parcours de soins et de vie des patients. Ils sont partagés entre soulagement de savoir ce qu'ils ont et inquiétude de ce qui les attend. De plus, l'annonce du diagnostic impacte la relation au médecin et induit des effets psychologiques au long cours. Les échanges avec les médecins montrent ainsi que l'annonce diagnostique faite aux malades les préoccupe.

I-Motion Pédiatrique

Légende photo, voir page 90



GIORGIA QUERIN, MD-PhD, Directrice des plateformes I-Motion Pédiatrique et Adultes : « I-Motion Pédiatrique 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 où elle se situe. »

/ PRINCIPAUX FAITS MARQUANTS DE L'ANNÉE 2022

> Obtention du financement de l'étude multicentrique d'histoire naturelle dans LAMA2 (laminopathie) dont l'Institut de Myologie est promoteur.

> Démarrage de l'essai clinique SAPHIRE dans l'amyotrophie spinale (SMA) avec un anti-myostatine développé par Scholar Rock – Projet préfigurateur de nouvelles stratégies thérapeutiques dans la SMA.

> Poursuite du renforcement de la synergie entre les deux pôles pédiatrique et adultes d'I-Motion, avec notamment le partage d'un ingénieur qualité et d'un chef de projet.

// PRINCIPALES PERSPECTIVES 2023-2024

> Mise en place d'une étude multicentrique d'histoire naturelle dans la dystrophie musculaire congénitale liée à LAMA2.

> Essai clinique dans la myasthénie auto-immune infantile avec le laboratoire Alexion Pharmaceuticals.

> Essais cliniques de différentes combinaisons de stratégies thérapeutiques déjà existantes ou en cours de développement dans la SMA, afin de renforcer l'efficacité de la thérapie génique.

> Discussions avec Atamyo Therapeutics pour la mise en place d'un essai clinique dans la gamma-sarcoglycanopathie.

> Développement de stratégies d'évaluation neuromusculaire à domicile à l'aide d'outil numériques.

> Développement de programmes de rééducation en ligne, en collaboration avec des industriels.

/// COLLABORATIONS PRINCIPALES

- Industriels en France et à l'étranger
- Laboratoires Généthon et I-Stem
- Équipes académiques dans plusieurs Universités et CHU



Dr. Giorgia Querin

//// RIPHI (RECHERCHES INTERVENTIONNELLES)*

- **GNT016-MDYF** : thérapie génique DMD – Promoteur : Généthon – 1 patient suivi – Phase 1
- **ATX-MTM-002 (ASPIRO)** : thérapie génique AT132 dans la myopathie myofibrillaire – Promoteur : Audentes Therapeutics – 1 patient suivi – Phase 1
- **IONIS-CS11 (SHINE)** : suivi de patients atteints de SMA traités par nusinersen – Promoteur : Biogen – 7 patients inclus, 1 suivi – Phase 3
- **SUNFISH** : risdiplam dans la SMA – Promoteur : Roche – 17 patients inclus, 1 suivi – Phase 2
- **AVXS-101-LT-002** : suivi thérapie génique AVXS-101 dans la SMA – 3 patients inclus, 1 suivi – Phase 3
- **P1-GM-101** : thérapie génique LYS-GM101 dans la gangliosidose à GM1 – Promoteur : Lysogène – 3 patients recrutés – Phase 1
- **PIP4 et PIP7** : Méxilétine dans les syndromes myotoniques non dystrophiques – Promoteur : Lupin – 2 patients suivis – Phase 3
- **SRP-4658-402** : Étéplirsén à haut dosage dans la DMD – Promoteur : Sarepta – 5 patients inclus – Phase 3b
- **SRP-4045-301 (ESSENCE)** : Saut d'exon 45 dans la DMD – Promoteur : Sarepta – 20 patients inclus, 10 suivis – Phase 3

- **SRP4658-102-OLE** : Étéplirsén dans la DMD – Promoteur : Sarepta – 5 patients suivis – Phase 3
- **ITALFARMACO 51** : Givinostat dans la DMD – Promoteur : Italfarmaco – 8 patients suivis – Phase 3
- **SRK-015-003 (SAPPHIRE)** : Apitegromab dans la SMA – Promoteur : Scholar Rock – 6 patients envisagés, 5 inclus – Phase 3
- **FGCL-3019-093** : Pamrevlumab dans la DMD, patients ambulants – Promoteur : Fibrogen – 6 patients inclus, 5 suivis – Phase 3
- **FGCL-3019-094** : Pamrevlumab dans la DMD, patients non-ambulants – Promoteur : Fibrogen – 5 patients inclus, 4 suivis – Phase 3

//// RIPH2 (RECHERCHES INTERVENTIONNELLES AVEC RISQUES ET CONTRAINTES MINIMES)

- **NATHIS-CNM** : Histoire naturelle de la myopathie myotubulaire et d'autres myopathies centronucléaires – Promoteur : Institut de Myologie – 18 patients suivis
- **NusiMFM** : Application de l'échelle MFM à des patients SMA traités par nusinersen – Promoteur : CHU Lyon – 8 patients envisagés, 2 recrutés
- **GNT-014-MDYF** : Histoire naturelle pré-thérapie génique dans la DMD – Promoteur : Généthon – 28 patients recrutés, 14 suivis
- **REALITY** : Casque de réalité virtuelle

pour réduire la douleur et l'angoisse lors des injections intrathécales de nusinersen – Promoteur : Biogen – 7 patients recrutés, 5 suivis

• **MFM Play** : Utilisation d'une tablette proposant l'échelle MFM sous forme de jeu aux jeunes patients – Promoteur : CHU Lyon – 14 patients envisagés, 4 inclus

//// RIPH3 (REGISTRES ET BASES DE DONNÉES)

- **PTC-124-GD-PASS** : suivi de patients atteints de DMD traités par Translarna® – Promoteur PTC – 7 patients recrutés, 5 suivis
- **PTC-AADC-MA-406** : Registre de patients avec un déficit en AADC – Promoteur : PTC – 1 patient



En 2022, environ 80 patients ont été suivis dans 21 protocoles de recherche clinique dont 3 essais cliniques de thérapie génique.

I-Motion Adultes



Légende photo, voir page 90

GIORGIA QUERIN, MD-PhD, Directrice des plateformes I-Motion Pédiatrique et Adultes : « La plateforme I-Motion Adultes est dédiée aux recherches cliniques, y compris les thérapies géniques et cellulaires, 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. »

/ PRINCIPAUX FAITS MARQUANTS DE L'ANNÉE 2022

Augmentation de 30 % de l'activité et croissance de l'équipe

> Mise en place de l'essai clinique de la thérapie génique GNT0006 pour la dystrophie musculaire des ceintures liée à FKRP (LGMD R9) – Promoteur : Atamyo Therapeutics.

> Mise en place d'un essai clinique de phase 1 de thérapie cellulaire pour les myosites à inclusions – PI : Pr. Olivier Benveniste.

> Mise en place de trois essais cliniques de phase 1.

> Explosion des immunothérapies dans la myasthénie auto-immune, les myosites, les neuropathies inflammatoires.

// PRINCIPALES PERSPECTIVES 2023-2024

> Traitement des premiers patients de l'essai clinique de la thérapie génique GNT0006 pour la dystrophie musculaire des ceintures liée à FKRP (LGMD R9) – Promoteur : Atamyo Therapeutics.

> Traitement des patients de l'essai de phase 1 ACHIEVE dans la maladie de Steinert (DM1) – Promoteur : Dyne Therapeutics.

> Augmentation de la prise en charge des essais cliniques dont l'Association Institut de Myologie est le promoteur.

> Développement de stratégies d'évaluation neuromusculaire à domicile à l'aide d'outil numériques (application pour téléphone ou tablette) en collaboration avec le Laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire de l'Institut de Myologie.

/// COLLABORATIONS PRINCIPALES

- Industriels en France et à l'étranger
- Centre de recherche en Myologie
- Laboratoires Généthon, I-Stem
- Équipes académiques dans plusieurs universités et CHU
- Équipes académiques Inserm



//// RIPHI (RECHERCHES INTERVENTIONNELLES)*

• **UCB MG0007** : rozanolizumab pour la myasthénie auto-immune – Promoteur : UCB Pharma – 4 patients suivis – Phase 3

• **IgPro20_3007 (RECLAIM)** : IgPro20 (Hizentra®) pour les dermatomyosites – Promoteur : CSL Behring – 2 patients suivis – Phase 2

• **CLN-PXT3003-06 (PREMIER)** : PXT3003 dans la CMT-1A – Promoteur : Pharnext – 28 patients recrutés, 18 suivis – Phase 3

• **RENO01-201 (STRIDE)** : RENO01 dans la myopathie mitochondriale primaire – Promoteur : Reneo Pharma Ltd. – 8 patients prévus, 11 recrutés, 6 suivis – Phase 2

• **RENO01-202 (STRIDE extension)** : extension de l'essai RENO01-201 – Promoteur : Reneo Pharma Ltd. – 7 patients prévus, 1 patient inclus – Phase 2

• **ADSVF-in-IBM** : ADSVF (*adipose-derived stromal vascular fraction cells*) dans la myosite à inclusions – Promoteur : AP-HP – 19 patients prévus, 2 recrutés – Phase 1

• **R3918-MG-2018 (NIMBLE)** : cemdisiran et polezimab dans la myasthénie auto-immune – Promoteur : Regeneron Ph. Inc, 5 patients prévus, 1 recruté – Phase 3

• **MOM-M281-011 (VIVACITY)** : nipocalimab dans la myasthénie auto-immune – Promoteur : Janssen Cilag – 2 patients prévus, 2 suivis – Phase 3

• **ARGX-113-1802 (ADHERE)** : efgartigimod dans la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) – Promoteur : ARGENX – 4 patients prévus, 2 inclus – Phase 3

• **ARGX-113-1902 (ADHERE+)** : phase d'extension de l'essai ADHERE – Promoteur : ARGENX – 1 patient suivi – Phase 3

• **ARGX-117-2002 (ARDA)** : ARGX117 dans la neuropathie motrice à blocs – Promoteur : ARGENX – 2 patients prévus, 3 inclus, 2 suivis – Phase 2

• **ARGX-117-2003 (ARDA Ext)** : étude d'extension de l'essai ARDA – Promoteur : ARGENX – 2 patients prévus – Phase 2

• **ARGX-113-2003 (ADAPT)** : efgartigimod dans la myasthénie auto-immune – Promoteur : ARGENX – 2 patients prévus, 3 suivis – Phase 3b

• **PTA17333_Avaglucoisidase** : avaglucoisidase dans la maladie de Pompe – Promoteur : Sanofi Aventis – 4 patients suivis – Phase 4

• **ATA-001-FKRP** : thérapie génique GNT006 dans la LGMD R9 – Promoteur : Atamyo Therapeutics – 3 patients prévus, 2 inclus – Phase 1

• **DYNEI01-DM1-201 (ACHIEVE)** : DYNEI01 dans la maladie de Steinert – Promoteur : Dyne Therapeutics – 8 patients prévus, 3 recrutés – Phase 1

//// RIPHI2 (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

• **JAIN-COS2** : Dysferlinopathie (LGMD R2) – Promoteur : Association Institut de Myologie – 17 patients inclus et suivis

• **NH-SMA (SMOB)** : SMA de type III et IV –

Promoteur : AP-HM – 17 prévus, 14 inclus et suivis

• **Exo-KG01 & Exo-NMD1** : exosquelettes dans les maladies neuromusculaires – Promoteur : Association Institut de Myologie – 22 + 25 patients inclus

• **MetaDLM_CMT2A** : analyse en métabolomique des facteurs modificateurs du phénotype dans la CMT 2A – 6 patients inclus

• **STRONG** : Sarcopénie – Promoteur : Association 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 : Association Institut de Myologie – 27 patients inclus

• **ResPET** : étude de biomarqueurs PET de l'atteinte diaphragmatique – Promoteur : Association Institut de Myologie – 5 patients inclus

• **RESOLVE International** : histoire naturelle de patients atteints de dystrophie facio-scapulo-humérale (FSH) – Promoteur : CHU de Nice – 20 patients inclus et suivis

• **RESOLVE Expansion** : étude de biomarqueurs en imagerie dans la dystrophie facio-scapulo-humérale (FSH) – Promoteur : CHU de Nice – 30 patients prévus, 24 inclus et suivis

//// RIPHI3 (REGISTRES ET BASES DE DONNÉES)

• **R-Sma** : SMA – Promoteur : AP-HP – 60 patients prévus, 64 inclus

En 2022, environ 120 patients ont été suivis dans 28 protocoles de recherche clinique dont 3 essais de phase 1.

*RIPH : Recherches Impliquant la Personne Humaine

Registres et Bases de données



Registres et bases de données

KARIM WAHBI, MD-PhD, PU-PH AP-HP, cardiologue à l'hôpital Cochin : « L'équipe est dédiée au développement et au suivi de bases de données, registres, observatoires et suivis de cohortes développées au niveau de l'Ile-de-France et au niveau national. L'objectif de ces projets de promotion académique ou industrielle est de collecter des données épidémiologiques, d'histoire naturelle, d'évaluer l'effet de traitements et de préparer des essais thérapeutiques futurs. »

/ PRINCIPAUX FAITS MARQUANTS DE L'ANNÉE 2022

- > Stratification du risque cardiaque dans les maladies mitochondriales – Collaboration internationale, leader Karim Wahbi.
- > Publication de l'étude sur la caractérisation du phénotype musculaire chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Becker (DMB) – Projet porté par le Laboratoire d'imagerie et de spectroscopie par RMN de l'Institut de Myologie.
- > Préparation de l'extension au niveau européen de l'Observatoire français des laminopathies et des émerinopathies, OPALE – Collaboration Équipe #01 de l'Institut de Myologie, Réseaux européens de référence pour les maladies neuro-musculaires (Euro-NMD) et pour les cardiopathies (GUARD-Heart).

// PRINCIPALES PERSPECTIVES 2023-2024

- > Déploiement au niveau européen de l'Observatoire français des laminopathies et des émerinopathies, OPALE.
- > Mise en place d'une nouvelle base de données sur les collagénopathies.
- > Généralisation des collections biologiques adossées aux bases de données existantes pour la mise en place de projets de recherche translationnels – Démarrage avec les laminopathies.
- > Renforcement de la participation des malades suivis à l'Institut de Myologie à d'autres bases de données nationales

/// COLLABORATIONS PRINCIPALES

- Au sein de l'Institut de Myologie : Équipe #01, laboratoires du CEEN, Service de Neuro-Myologie
- Laboratoire Généthon
- European Reference Networks (ERN)

//// VERS UNE DIMENSION EUROPÉENNE INDISPENSABLE

- > À la demande de la communauté scientifique internationale, l'Observatoire français des laminopathies et des émerinopathies, OPALE, va être déployé en Europe. En pratique, ce déploiement a nécessité un travail préalable conséquent afin d'harmoniser notamment les contraintes réglementaires des pays en matière de stockage des données et de Règlement général sur la protection des données (RGPD). Si la mise en œuvre de l'ouverture des registres à l'international est donc complexe, l'enjeu est de taille, en particulier pour les maladies les plus rares.



Il s'agit en effet de disposer d'une masse critique de données médicales et scientifiques qui va faciliter les recherches et la mise en place des essais thérapeutiques. D'où le soutien de cette démarche par les réseaux européens de référence (ERN - European Reference Networks).

//// LES BASES DE DONNÉES EN SOUTIEN D'ESSAIS CLINIQUES

- > Outre une meilleure connaissance des pathologies et de leur évolution, les registres et bases de données viennent compléter les informations apportées par les histoires naturelles, en particulier pour le design des essais cliniques.

En la matière, ils contribuent à établir le nombre de malades devant être inclus, les critères d'évaluation de la thérapie, la durée du suivi et à identifier rapidement les patients éligibles.

Ainsi, l'étude de suivi prospectif d'une cohorte de patients adultes atteints de maladies mitochondriales menée à I-Motion s'est appuyée sur la base de données française des maladies mitochondriales.

Par ailleurs, l'équipe Registres et bases de données vient d'être contactée par un industriel qui souhaiterait bénéficier de la cohorte cœur et dystrophie musculaire de Becker en vue du développement d'un traitement.

Fin 2022, 3 650 patients étaient 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 glyco-génoses de type 3 (GDS3)
- Cohorte cœur et dystrophie musculaire de Becker
- Registre maladie de Pompe

Rapport financier 2022

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 31/12/2022			
	Montant Brut	Dépréciation	Montant net	Montant net au 31/12/2021
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	390 702	373 864	16 838	29 883
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	373 864	16 838	29 883
Autres immobilisations incorporelles				
Immobilisations incorporelles en cours				
Avances et acomptes				
IMMOBILISATIONS CORPORELLES	7 975 530	5 912 704	2 062 826	2 058 699
Terrains				
Constructions				
Inst. techniques, mat. out. Industriels	5 046 953	3 536 041	1 510 912	1 423 185
Autres immobilisations corporelles	2 928 577	2 376 663	551 914	524 600
Immobilisations grevées de droit				
Immobilisations corporelles en cours				110 914
Avances et acomptes				16 109
Biens reçus par legs ou donations destinés à être cédés				
IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES	10		10	10
Participations	10		10	10
Créances rattachées à des participations				
Autres titres immobilisés				
Prêts				
Autres immobilisations financières				
ACTIF IMMOBILISÉ	8 366 242	6 286 568	2 079 674	2 088 592
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	11 582 895		11 582 895	9 615 239
Créances clients, usagers et comptes rattachés	6 838 320		6 838 320	5 352 612
Créances reçues par legs ou donations				
Autres créances	4 744 575		4 744 575	4 262 627
DIVERS	11 719 849		11 719 849	6 915 432
Valeurs mobilières de placement				
Instruments de trésorerie				
Disponibilités	11 719 849		11 719 849	6 915 432
COMPTES DE RÉGULARISATION	315 218		315 218	263 918
Charges constatées d'avance	315 218		315 218	263 918
ACTIF CIRCULANT	23 619 014		23 619 014	16 795 641
TOTAL ACTIF	31 985 256	6 286 568	25 698 688	18 884 233

BILAN PASSIF

RUBRIQUES	31 / 12 / 2022	31 / 12 / 2021
FONDS PROPRES	12 894 437	8 840 456
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	4 276 930	
<i>Dont Réserves des Activés sociales et médico-sociales sous gestion contrôlée</i>		
Réserves	374 718	792 890
Autres		
Report à nouveau	1 652 553	951 967
<i>Dont Report à nouveau des Activés sociales et médico-sociales sous gestion contrôlée</i>		
Excedent ou déficit de l'exercice	4 065 646	4 559 344
Fonds propres consommables		
Subventions d'investissement	170 027	181 692
Provisions réglementées		
Droit des propriétaires (commodat)		
FONDS DÉDIÉS	1 634 137	1 754 544
Fonds reportés liés aux legs ou donations		
Fonds dédiés	1 634 137	1 754 544
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES	714 042	382 480
Provisions pour risques et charges	714 042	382 480
DETTES	10 456 072	7 906 753
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	2 032 704	30 012
Emprunts et dettes financières divers		
Avances et acomptes reçus	57 152	600
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 385 539	914 118
Dettes des legs ou donations		
Dettes fiscales et sociales	2 700 045	2 626 808
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		111 128
Autres dettes	2 523 561	2 846 809
Instruments de trésorerie		
Produits constatés d'avance	1 757 071	1 377 278
TOTAL PASSIF	25 698 688	18 884 233
<i>Résultat de l'exercice en centimes</i>	4 065 645,60	4 559 344,15
<i>Total bilan en centimes</i>	25 698 687,69	18 884 233,30

COMPTE DE RÉSULTAT

RUBRIQUES	31 / 12 / 2022	31 / 12 / 2021
Cotisations		
VENTES DE BIENS ET SERVICES		
Ventes de biens		
Ventes de prestations	3 274 955	2 874 692
<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	(10 059)	252 191
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	919 874	779 671
Mécénats		
Contributions financières	13 534 888	14 230 577
Reprises sur amortissements, dépréciations, provisions et transferts de charges	1 153 056	574 881
Utilisations des fonds dédiés	676 460	673 571
Autres produits	233 526	1 173 526
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION	19 782 700	20 559 109
Autres achats et charges externes	3 561 649	3 594 398
Aides financières	2 479 978	2 984 087
Impôts, taxes et versements assimilés	552 140	608 628
Salaires et traitements	5 371 107	5 089 144
Charges sociales	2 458 512	2 390 554
Dotations aux amortissements et aux dépréciations	400 557	359 651
Dotations aux provisions	348 370	128 850
Subventions versées par l'association		
Reports en fonds dédiés	556 053	458 912
Autres charges	138 279	500 428
TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION	15 866 645	16 114 652
RÉSULTAT D'EXPLOITATION	3 916 055	4 444 457

***NB :** Le compte de résultat de l'année 2022 fait apparaître un bénéfice de 4 066 K€ contre 4 559 K€ en 2021, 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€. Cette somme a été affectée à une réserve dédiée au projet Fondation de Myologie. Les comptes annuels 2022 sont consultables sur le site du journal officiel : www.journal-officiel.gouv.fr

COMPTE DE RÉSULTAT

RUBRIQUES	31 / 12 / 2022	31 / 12 / 2021
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	7 935	4 166
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement		
TOTAL DES PRODUITS FINANCIERS	7 935	4 166
Dotations financières aux amortissements et provisions		
Intérêts et charges assimilées	130	1 650
Différences négatives de change	3 827	141
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement		
TOTAL DES CHARGES FINANCIÈRES	3 957	1 791
RÉSULTAT FINANCIER	3 978	2 375
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	918	2 270
Produits exceptionnels sur opérations en capital	11 665	11 070
Reprises sur provisions, dépréciations et transferts de charges		
TOTAL DES PRODUITS EXCEPTIONNELS	12 583	13 340
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	12 404	792
Charges exceptionnelles sur opérations en capital		
Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions	3 845	3 015
TOTAL DES CHARGES EXCEPTIONNELLES	16 249	3 807
RÉSULTAT EXCEPTIONNEL	(3 666)	9 533
Impot Crédit Recherche	(149 279)	(102 979)
TOTAL DES PRODUITS	19 803 218	20 576 615
TOTAL DES CHARGES	15 886 851	16 120 250
RÉSULTAT DE L'EXERCICE	4 066 646	4 559 344

Les publications

Nos **300 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 2022 des auteurs affiliés à l'Institut de Myologie (hors abstracts de congrès), sont extraites de PubMed® et de Web of Science® (Myodoc, AFM-Téléthon).*

11/Agsu G, Gaillard J, Cadot B, Blanchoin L, Fabre E, Théry M. **Reconstituting the Interaction Between Purified Nuclei and Microtubule Network.** *Methods Mol Biol.* 2022;2430:385-399. doi:10.1007/978-1-0716-1983-4_25.

2/Ait Benichou S, Jauvin D, De Serres-Berard T, Bennett F, Rigo F, Gourdon G, Boutjdir M, Chahine M, Puymirat J. **Enhanced Delivery of Ligand-Conjugated Antisense Oligonucleotides (C16-HA-ASO) Targeting Dystrophia Myotonica Protein Kinase Transcripts for the Treatment of Myotonic Dystrophy Type 1.** *Hum Gene Ther.* 2022;33(15-16):810-820. doi:10.1089/hum.2022.069.

3/Ait Benichou S, Jauvin D, De Serres-Bérard T, Pierre M, Ling KK, Bennett CF, Rigo F, Gourdon G, Chahine M, Puymirat J. **Antisense oligonucleotides as a potential treatment for brain deficits observed in myotonic dystrophy type 1.** *Gene Ther.* 2022;29(12):698-709. doi:10.1038/s41434-022-00316-7.

4/Aleksovska K, Kobulashvili T, Costa J, Zimmermann G, Ritchie K, Reinhard C, Vignatelli L, Fanciulli A, Damian M, Pavlakova L, Burgunder JM, Kopishinskaya S, Rakusa M, Kovacs N, Erdogan FF, Linton LR, Copetti M, Lamperti C, Servidei S, Evangelista T, Ayme S, Pareyson D, Sellner J, Krarup C, de Visser M, van den Bergh P, Toscano A, Graessner H, Berger T, Bassetti C, Vidailhet M, Trinka E, Deuschl G, Federico A, Leone MA. **European Academy of Neurology guidance for developing and reporting clinical practice guidelines on rare neurological diseases.** *Eur J Neurol.* 2022;29(6):1571-1586. doi:10.1111/ene.15267.

5/Allamand V. [Towards a better detection of intronic variants and other complex splicing abnormalities in dystrophinopathies]. *Med Sci (Paris).* 2022;38 Hors série n° 1:39. doi:10.1051/medsci/2022182.

6/Almenara-Fuentes L, Rodriguez-Fernandez S, Rosell-Mases E, Kachler K, You A, Salvado M, Andreev D, Steffen U, Bang H, Bozec A, Schett G, Le Panse R, Verdaguer J, Dalmases M, Rodriguez-Vidal S, Barneda-Zahonero B, Vives-Pi M. **A new platform for autoimmune diseases. Inducing tolerance with liposomes encapsulating autoantigens.** *Nanomed-Nanotechnol Biol Med.* 2022;48:102635. doi:10.1016/j.nano.2022.102635.

7/Andoni Urtizberea J. [Therapeutic innovation at all costs?]. *Med Sci (Paris).* 2022;38 Hors série n° 1:5. doi:10.1051/medsci/2022174.

8/Andoni Urtizberea J, Malfatti E, Carlier PG. [The Second Baltic School of Neuromyology]. *Med Sci (Paris).* 2022;38 Hors série n° 1:49-51. doi:10.1051/medsci/2022183.

9/Arandel L, Matloka M, Klein AF, Rau F, Sureau A, Ney M, Cordier A, Kondili M, Polay-Espinoza M, Naouar N, Ferry A, Lemaitre M, Begard S, Colin M, Lamarre C, Tran H, Buée L, Marie J, Sergeant N, Furling D. **Reversal of RNA toxicity in myotonic dystrophy via a decoy RNA-binding protein with high affinity for expanded CUG repeats.** *Nat Biomed Eng.* 2022;6(2):207-220. doi:10.1038/s41551-021-00838-2.

10/Balsiger F, Wagner B, Jende JME, Marty B, Bendszus M, Scheidegger O, Kurz FT. **Methodologies and MR Parameters in Quantitative Magnetic Resonance Neurography: A Scoping Review Protocol.** *Methods Protoc.* 2022;5(3):39. doi:10.3390/mps5030039.

11/Bay P, de Chambrun MP, Rothstein V, Mahevas M, De Prost N, Roux A, Zuber B, Biet DI, Hervier B, Tazi A, Mouthon L, Mekinian A, Deligny C, Borie R, Meurice JC, Meyer A, Priou P, Savale L, Martin LDS, Gallay L, Cottin V, Blanchard E, Brillet PY, Khafagy P, Benveniste O, Nunes H, Allenbach, Uzunhan Y. **Efficacy of plasma exchange in patients with anti-MDA5 rapidly progressive interstitial lung disease.** *J Autoimmun.* 2022;133:102941. doi:10.1016/j.jaut.2022.102941.

12/Bay P, de Chambrun MP, Roux A, Bunel V, Combes A, Israel-Biet D, Zuber B, Nunes H, Allenbach Y, Uzunhan Y. **Extracorporeal life support allows lung transplant in anti-MDA5+rapidly progressive interstitial lung disease.** *Eur Resp J.* 2022;59(5):2102968. doi:10.1183/13993003.02968-2021.

13/Bayer Wildberger A, Vilquin JT. [CAR-T cells: therapeutic weapons to fight muscle fibrosis?]. *Med Sci (Paris).* 2022;38 Hors série n° 1:40-41. doi:10.1051/medsci/2022179.

14/Beaujard B, Béhin A, Castillo MC, Gargiulo M. [Disclosing a diagnosis of a neuromuscular disease in adulthood]. *Med Sci (Paris).* 2022;38 Hors série n° 1:29-34. doi:10.1051/medsci/2022176.

15/Beijer D, Dohrn MF, De Winter J, Fazal S, Cortese A, Stojkovic T, Fernandez-Eulate G, Remiche G, Gentile M, Van Coster R, Dufke C, Synofzik M, De Jonghe P, Zuchner S, Baets J. **RFC1 repeat expansions: A recurrent cause of sensory and autonomic neuropathy with cough and ataxia.** *Eur J Neurol.* 2022;29(7):2156-2161. doi:10.1111/ene.15310.

16/Benarroch L, Bonne G, Rivier F, Hamroun D. **The 2023 version of the gene table of neuromuscular disorders (nuclear genome).** *Neuromuscul Disord.* 2022;33(1):76-117. doi:10.1016/j.nmd.2022.12.002.

17/Benichou SA, Jauvin D, De Serres-Berard T, Pierre M, Ling KK, Bennett CF, Rigo F, Gourdon G, Chahine M, Puymirat J. **Antisense oligonucleotides as a potential treatment for brain deficits observed in myotonic dystrophy type 1.** *Gene Ther.* 2022;29(12). doi:10.1038/s41434-022-00316-7.

18/Benquey T, Pion E, Cossee M, Krahn M, Stojkovic T, Perrin A, Cerino M, Molon A, Lia AS, Magdelaine C, Francou B, Guiochon-Mantel A, Malinge MC, Leguern E, Levy N, Attarian S, Latour P, Bonello-Palot N. **A National French Consensus on Gene List for the Diagnosis of Charcot-Marie-Tooth Disease and Related Disorders Using Next-Generation Sequencing.** *Genes.* 2022;13(2):318. doi:10.3390/genes13020318.

19/Bensalah M, Muraine L, Boulinguez A, Giordani L, Albert V, Ythier V, Dhiab J, Oliver A, Hanique V, Gidaro T, Perie S, St-Guily JL, Corneau A, Butler-Browne G, Bigot A, Mouly V, Negroni E, Trollet C. **A negative feedback loop between fibroadipogenic progenitors and muscle fibres involving endothelin promotes human muscle fibrosis.** *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(3):1771-1784. doi:10.1002/jcsm.12974.

20/Bevilacqua JA, Contreras JP, Tringulao A, Hernández Ú, Brochier G, Díaz J, Hughes R, Campero M, Romero NB. **Novel autosomal dominant TPM3 mutation causes a combined congenital fibre type disproportion-cap disease histological pattern.** *Neuromuscul Disord.* 2022;32(8):687-691. doi:10.1016/j.nmd.2022.05.014.

21/Bevilacqua JA, Malfatti E, Labasse C, Brochier G,

Madelaine A, Lacène E, Doray B, Laforêt P, Eymard B, Rendu J, Romero NB. **Congenital Nemaline Myopathy with Dense Protein Masses.** *J Neuropathol Exp Neurol.* 2022;81(4):304-307. doi:10.1093/jnen/nlab139.

22/Boëx M, Cottin S, Halliez M, Bauché S, Buon C, Sans N, Montcouquiol M, Molgó J, Amar M, Ferry A, Lemaitre M, Rouche A, Langui D, Baskaran A, Fontaine B, Messéant J, Strohlic L. **The cell polarity protein Vangl2 in the muscle shapes the neuromuscular synapse by binding to and regulating the tyrosine kinase MuSK.** *Sci Signal.* 2022;15(734):eabg4982. doi:10.1126/scisignal.abg4982.

23/Bonroy C, Piette Y, Allenbach Y, Bossuyt X, Damoiseaux J. **Positioning of myositis-specific and associated autoantibody (MSA/MAA) testing in disease criteria and routine diagnostic work-up.** *J Transl Autoimmun.* 2022;5:100148. doi:10.1016/j.jtauto.2022.100148.

24/Boulinguez A, Duhem C, Mayeuf-Louchart A, Pourcet B, Sebti Y, Kondratska K, Montel V, Delhaye S, Thorel Q, Beauchamp J, Hebras A, Gimenez M, Couvelaere M, Zecchin M, Ferri L, Prevarskaya N, Forand A, Gentil C, Ohana J, Piétri-Rouxel F, Bastide B, Staels B, Duez H, Lancel S. **NR1D1 controls skeletal muscle calcium homeostasis through myoregulin repression.** *JCI Insight.* 2022;7(17):e153584. doi:10.1172/jci.insight.153584.

25/Boulinguez A, Roth F, Mouigni HR, Butler-Browne G, Mouly V, Trollet C. **[Nuclear aggregates in oculopharyngeal muscular dystrophy].** *Med Sci (Paris).* 2022;38 Hors série n° 1:13-16. doi:10.1051/medsci/2022175.

26/Boursange S, Araneda M, Stalens C, Desguerre I, Barnerias C, Nougues MC, Isapof A, Quijano-Roy S, Blu Genestine N, Ouillade L, Martinez Jallie M, Castiglioni C, Boespflug-Tanguy O, Gargiulo M, SMAPAR Study Group. **Parents' dilemma: A therapeutic decision for children with spinal muscular atrophy (SMA) type 1.** *Front Pediatr.* 2022;10:1062390. doi:10.3389/fped.2022.1062390.

27/Breillat P, Mariampillai K, Legendre P, Martins P, Dunogue B, Charuel JL, Miyara M, Goulvestre C, Paule R, Vanquaethem H, Ackermann F,

Benveniste O, Nunes H, Mouthon L, Allenbach Y, Uzunhan Y. **Anti-PM-Scl antibodies-positive patients encompass three different groups with distinct prognoses.** *RHEUMATOLOGY.* Published online September 5, 2022. doi:10.1093/rheumatology/keac508.

28/Bruge C, Geoffroy M, Benabides M, Pellier E, Gicquel E, Dhiab J, Hoch L, Richard I, Nissan X. **Skeletal Muscle Cells Derived from Induced Pluripotent Stem Cells: A Platform for Limb Girdle Muscular Dystrophies.** *Biomedicines.* 2022;10(6):1428. doi:10.3390/biomedicines10061428.

29/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.* 2022;27:184-199. doi:10.1016/j.omtn.2021.11.024.

30/Carlos AR, Allamand V. **Editorial: Extracellular matrix in homeostasis and cancer.** *Front Genet.* 2022;13:1107969. doi:10.3389/fgene.2022.1107969.

31/Carraro U, Bittmann F, Ivanova E, Jonsson H, Kern H, Leeuwenburgh C, Mayr W, Scalabrin M, Schaefer L, Smeriglio P, Zampieri S. **Post-meeting report of the 2022 On-site Padua Days on Muscle and Mobility Medicine, March 30 - April 3, 2022, Padua, Italy.** *Eur J Transl Myol.* 2022;32(2):10521. doi:10.4081/ejtm.2022.10521.

32/Cerino M, González-Hormazábal P, Abaji M, Courrier S, Puppo F, Mathieu Y, Tringulao A, Earle N, Castiglioni C, Diaz J, Campero M, Hughes R, Vargas C, Cortés R, Kleinstauber K, Acosta I, Urtizberea JA, Lévy N, Bartoli M, Krahn M, Jara L, Caviedes P, Gorokhova S, Bevilacqua JA. **Genetic Profile of Patients with Limb-Girdle Muscle Weakness in the Chilean Population.** *Genes (Basel).* 2022;13(6):1076. doi:10.3390/genes13061076.

33/Chaigne B, Leonard-Louis S, Mouthon L. **Systemic sclerosis associated myopathy.** *Autoimmun Rev.* 2022;22(2):103261. doi:10.1016/autrev.2022.103261.

34/Choi Y, Morlino G, Toboso-Navasa A, Hopf R, Pramotton FM, Bigot A, Taddei A, Cesarovic N, Falk V, Mazza E, Giampietro C. **A novel bistable device to study mechanosensitive cell responses to instantaneous stretch.** *Biomater Adv.* 2022;141:213134. doi:10.1016/j.bioadv.2022.213134.

35/Clayton JS, Suleski I, Vo C, Smith R, Scriba CK, Saker S, Larmonier T, Malfatti E, Romero NB, Houweling PJ, Nowak KJ, Ravenscroft G, Laing NG, Taylor RL. **Generation of an induced pluripotent stem cell line from a 3-month-old nemaline myopathy patient with a heterozygous dominant c.515C > A (p.Ala172Glu) variant in the ACTA1 gene.** *Stem Cell Res.* 2022;63:102829. doi:10.1016/j.scr.2022.102829.

36/Connolly CM, Plomp L, Paik JJ, Allenbach Y. **Possible future avenues for myositis therapeutics: DM, IMNM and IBM.** *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2022;36(2):101762. doi:10.1016/j.berh.2022.101762.

37/D'Ercole C, D'Angelo P, Ruggieri V, Proietti D, Virtanen L, Parisi C, Riera CS, Renzini A, Maccone A, Marzullo M, Ciapponi L, Bonvissuto D, Sette C, Giordani L, Madaro L. **Spatially resolved transcriptomics reveals innervation-responsive functional clusters in skeletal muscle.** *Cell Reports.* 2022;41(12):111861. doi:10.1016/j.celrep.2022.111861.

38/Dabaj I, Carlier RY, Dieterich K, Desguerre I, Faure J, Romero NB, Trang W, Quijano-Roy S, Germain DP. **Diagnostic work-up and phenotypic characteristics of a family with variable severity of distal arthrogryposis type 2B (Sheldon-Hall syndrome) and TNNT3 pathogenic variant.** *Front Genet.* 2022;13:955041. doi:10.3389/fgene.2022.955041.

39/Damoiseaux J, Mammen AL, Piette Y, Benveniste O, Allenbach Y, Grp ET hundred and fifty sixth WS. **256th ENMC international workshop: Myositis specific and associated autoantibodies (MSA-ab): Amsterdam, The Netherlands, 8-10 October 2021.** *Neuromusc Disord.* 2022;32(7):594-608. doi:10.1016/j.nmd.2022.05.011.

40/Dangoulloff T, Hiligsmann M, Deconinck N, D'Amico A, Seferian AM, Boemer F, Servais L. **Financial cost and quality of life of patients with spinal muscular atrophy identified by symptoms or newborn screening.** *Dev Med Child Neurol.* 2022;65(1):67-77. doi:10.1111/dmnc.15286.

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.* 2022;30(1):75-91. doi:10.1016/j.jymthe.2021.08.004.

42/de Boer E, Yaldiz B, Denommé-Pichon AS, Matalonga L, Laurie S. **Solve-RDSNV-indel working group, Solve-RD-DITF-ITHACA. Genome-wide variant calling in reanalysis of exome sequencing data uncovered a pathogenic TUBB3 variant.** *Eur J Med Genet.* 2022;65(1):104402. doi:10.1016/j.ejmg.2021.104402.

43/de Pontual L, Tomé S. **Overview of the Complex Relationship between Epigenetics Markers, CTG Repeat Instability and Symptoms in Myotonic Dystrophy Type 1.** *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3477. doi:10.3390/ijms23073477.

44/De Spiegeleer A, Wynendaele E, Descamps A, Debunne N, Braeckman BP, De Mey M, Coudenys J, Crombez L, Verbeke F, Janssens Y, Janky R, Goossens E, Vlaeminck C, Duché D, Andries V, Dumas E, Petrovic M, Van de Wiele T, Knappe D, Hoffmann R, Mouly V, Bigot A, Vereecke L, Van Immerseel F, Van Den Noortgate N, De Spiegeleer B, Elewaut D. **The bacterial quorum sensing peptide iAM373 is a novel inducer of sarcopenia.** *Clin Transl Med.* 2022;12(10):e1053. doi:10.1002/ctm2.1053.

45/de Zélicourt A, Fayssol A, Dakouane-Giudicelli M, De Jesus I, Karoui A, Zarrouki F, Lefebvre F, Mansart A, Launay JM, Piquereau J, Tarragó MG, Bonay M, Forand A, Moog S, Piétri-Rouxel F, Brisebard E, Chini CCS, Kashyap S, Fogarty MJ, Sieck GC, Mericskay M, Chini EN, Gomez AM, Cancela JM, de la Porte S. **CD38-NADase is a new major contributor to Duchenne muscular dystrophic phenotype.** *EMBO Mol Med.* 2022;14(5):e12860. doi:10.15252/emmm.202012860.

46/Diaz-Manera J, Urtizberea JA, Schey C, Kole A, von Gallwitz P, Whiting A, Foerster D, Zozulya-Weidenfeller A. **Impact of restricted access to, and low awareness of, mexiletine on people with myotonia: a real-world European survey.** *Neuromuscul Disord.* 2023;33(2):208-217. doi:10.1016/j.nmd.2022.12.008.

47/Dinca DM, Lallemand L, Gonzalez-Barriga A, Cresto N, Braz SO, Sicot G, Pillet LE, Polveche H, Magneron P, Huguët-Lachon A, Benyamine H, Azotla-Vilchis CN, Agonizantes-Juarez LE, Tahraoui-Boris J, Martinat C, Hernandez-Hernandez O, Auboeuf D, Rouach N, Bourgeois CF, Gourdon G, Gomes-Pereira M. **Myotonic dystrophy RNA toxicity alters morphology, adhesion and migration of mouse and human astrocytes.** *Nat Commun.* 2022;13(1):3841. doi:10.1038/s41467-022-31594-9.

48/Dowling JJ, Mueller-Felber W, Smith BK, Bonnemann CG, Kuntz NL, Muntoni F, Servais L, Alfano LN, Beggs AH, Bilder DA, Blaschek A, Duong T, Graham RJ, Jain M, Lawlor MW, Lee J, Coats J, Lilien C, Lowes LP, MacBean V, Neuhaus S, Noursalehi M, Pitts T, Finlay C, Christensen S, Rafferty G, Seferian AM, Tsuchiya E, James ES, Miller W, Sepulveda B, Vila MC, Prasad S, Rico S, Shieh PB. **INCEPTUS Natural History, Run-in Study for Gene Replacement Clinical Trial in X-Linked Myotubular Myopathy.** *J Neuromusc Dis.* 2022;9(4):503-516. doi:10.3233/JND-210781.

49/Dudhal S, Mekzine L, Prudhon B, Soocheta K, Cadot B, Mamchaoui K, Trochet D, Bitoun M. **Development of versatile allele-specific siRNAs able to silence all the dominant dynamin 2 mutations.** *Mol Ther Nucleic Acids.* 2022;29:733-748. doi:10.1016/j.omtn.2022.08.016.

50/Dupe C, Lefevre C, Sole G, Behin A, Pottier C, Duval F, Carlier RY, Prigent H, St Guily JL, Arrassi A, Taouagh N, Hamroun D, Nicolas G, Laforet P. **Macroglossia: A potentially severe complication of late-onset Pompe disease.** *Eur J Neurol.* 2022;29(7):2121-2128. doi:10.1111/ene.15330.

51/Dzhumashev D, Timpanaro A, Ali S, De Micheli AJ, Mamchaoui K, Cascone I, Rössler J, Bernasconi M. **Quantum Dot-Based Screening Identifies F3 Peptide and Reveals Cell Surface Nucleolin as a Therapeutic Target for Rhabdomyosarcoma.** *Cancers (Basel).* 2022;14(20):5048. doi:10.3390/cancers14205048.

52/El Alaoui F, Casuso I, Sanchez-Fuentes D, Arpin-Andre C, Rathar R, Baecker V, Castro A, Lorca T, Viaud J, Vassilopoulos S, Carretero-Genevrié A, Picas L. **Structural organization and dynamics of FCHO2 docking on membranes.** *eLife.* 2022;11:e73156. doi:10.7554/eLife.73156.

53/Espinosa-Espinosa J, González-Barriga A, López-Castel A, Artero R. **Deciphering the Complex Molecular Pathogenesis of Myotonic Dystrophy Type 1 through Omics Studies.** *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1441. doi:10.3390/ijms23031441.

54/Evangelista T, Kandji M, Lacene E, Chanut A, Bui MT, Marty R, Buffat L, Knoblauch K, Rudkin BB, Romero NB. **Comprehensive morphometric assessment of deltoid muscle development in children: A cross-sectional study.** *EBioMedicine.* 2022;86:104367. doi:10.1016/j.ebiom.2022.104367.

55/Fayssol A, Mansencal N, Bergounioux J, Wahbi K, Stojkovic T. **Cyclic Change in Right and Left Ventricular Systolic and Diastolic Function in Patients with Neuromuscular Disorders on Permanent Mechanical Ventilation.** *J Pers Med.* 2022;12(10):1694. doi:10.3390/jpm12101694.

56/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.* 2022;65(1):89-95. doi:10.1002/mus.27432.

57/Fernandez-Eulate G. **[Thermosensitivity and mitochondrial trifunctional protein deficiencies].** *Med Sci (Paris).* 2022;38 Hors série n° 1:42-43. doi:10.1051/medsci/2022181.

58/Fernandez-Eulate G, Carreau C, Benoist JF, Lamari F, Rucheton B, Shor N, Nadjar Y. **Diagnostic approach in adult-onset neurometabolic diseases.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;93(4):413-421. doi:10.1136/jnnp-2021-328045.

59/Fernandez-Eulate G, Debs R, Maisonobe T, Latour P, Cohen-Aubart F, Saadoun D, Benveniste O, Stojkovic T. **Sjögren syndrome and RFC1-CANVAS sensory ganglionopathy: co-occurrence or misdiagnosis?.** *J Neurol.* 2022;270(1):460-465. doi:10.1007/s00415-022-11382-7.

60/Fernandez-Eulate G, Martin GC, Dureau P, Speeg-Spatz C, Brassier A, Gillard P, Bremond-Gignac D, Thouvenin D, Pagan C, Lamari F, Nadjar Y. **Prospective cholestanol screening of cerebrotendinous xanthomatosis among patients with juvenile-onset unexplained bilateral cataracts.** *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):434. doi:10.1186/s13023-022-02591-4.

61/Fornetti E, Testa S, De Paolis F, Fuoco C, Bernardini S, Devoto VP, Stokin GB, Giannitelli SM, Rainer A, Bigot A, Zoccali C, Baldi J, Sandona D, Rizzi R, Bearzi C, Forte G, Cannata S, Gargioli C. **Dystrophic Muscle Affects Motoneuron Axon Outgrowth and NMJ Assembly.** *Adv Mater Technol.* 2022;7(7):2101216. doi:10.1002/admt.202101216.

62/François-Heude MC, Lebigot E, Roze E, Warde MTA, Cancès C, Damaj L, Espil C, Fluss J, de Lonlay P, Kern I, Lenaers G, Munnich A, Meyer P, Spitz MA, Torre S, Doummar D, Touati G, Leboucq N, Roubertie A. **Movement disorders in valine metabolism diseases caused by HIBCH and ECHS1 deficiencies.** *Eur J Neurol.* 2022;29(11):3229-3242. doi:10.1111/ene.15515.

63/Garmendia J, Labayru G, Aliri J, Winblad S, Angeard N, de Munain AL, Sistiaga A. **A validated WAIS-IV short-form to estimate intellectual functioning in myotonic dystrophy type 1.** *Neuromusc Disord.* 2022;32(9):749-753. doi:10.1016/j.nmd.2022.06.012.

64/Georgieva AM, Guo X, Bartkuhn M, Günther S, Künne C, Smolka C, Atzberger A, Gärtner U, Mamchaoui K, Bober E, Zhou Y, Yuan X, Braun T. **Inactivation of Sirt6 ameliorates muscular dystrophy in mdx mice by releasing suppression of utrophin expression.** *Nat Commun.* 2022;13(1):4184. doi:10.1038/s41467-022-31798-z.

65/Gidaro T, Gasnier E, Annoussamy M, Vissing J, Attarian S, Mozaffar T, Iyadurai S, Wagner KR, Vissière 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.* 2022;65(2):237-242. doi:10.1002/mus.27446.

66/Gottenberg JE, Chaudier A, Allenbach Y, Mekinian A, Amoura Z, Cacoub P, Cornec D, Hachulla E, Quartier P, Melki I, Richez C, Seror R, Terrier B, Devauchelle-Pensec V, Henry J, Gatfosse M, Bouillet L, Gaigneux E, Andre V, Baulier G, Saunier A, Desmurs M, Poulet A, Ete M, Bienvenu B, Truchetet ME, Michaud M, Larroche C, Dellal A, Leurs A, Ottaviani S, Nielly H, Vial G, Jaussaud R, Rouviere B, Jeandel PY, Guffroy A, Korganow AS, Jouvray M, Meyer A, Chatelus E, Sordet C, Felten R, Sibilia J, Litim-Ahmed-Yahia S, Kleinmann JF, Mariette X. **Tolerance and efficacy of targeted therapies prescribed for off-label indications in refractory systemic autoimmune diseases: data of the first 100 patients enrolled in the TATA registry (Targeted Therapy in Autoimmune Diseases).** *RMD Open.* 2022;8(2):e002324. doi:10.1136/rmdopen-2022-002324.

67/Guettches AK, Meyer N, Zahedi RP, Evangelista T, Muentefering T, Ruck T, Lacene E, Heute C, Gonczarowska-Jorge H, Schoser B, Krause S, Hentschel A, Vorgerd M, Roos A. **FYCO1 Increase and Effect of Arimoclomol-Treatment in Human VCP-Pathology.** *Biomedicines.* 2022;10(10):2443. doi:10.3390/biomedicines10102443.

68/Guillou J, de Pellegars A, Porcheret F, Frémeaux-Bacchi V, Allain-Launay E, Debord C, Denis M, Péréon Y, Barnières C, Desgourte I, Roussey G, Mercier S. **Fatal thrombotic microangiopathy case following adeno-associated viral SMN gene therapy.** *Blood Adv.* 2022;6(14):4266-4270. doi:10.1182/bloodadvances.2021006419.

69/Hakibilen C, Delort F, Daher MT, Joanne P, Cabet E, Cardoso O, Bourgeois-Rocha F, Tian C, Rivas E, Madruga M, Ferreira A, Lillienbaum A, Vicart P, Agbulut O, Henon S, Batonnet-Pichon S. **Desmin Modulates Muscle Cell Adhesion and Migration.** *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:783724. doi:10.3389/fcell.2022.783724.

70/Hamard R, Hug F, Kelp NY, Feigean R, Aeles J, Dick TJM. **Inclusion of image-based in vivo**

experimental data into the Hill-type muscle model affects the estimation of individual force-sharing strategies during walking. *J Biomech.* 2022;135:111033. doi:10.1016/j.jbiomech.2022.111033.

71/Hamilton MJ, Atalaia A, McLean J, Cumming SA, Evans JJ, Ballantyne B, Jampana R, Longman C, Livingston E, van der Plas E, Kosciak T, Nopoulos P, Farrugia ME, Monckton DG. **Clinical and neuroanatomical correlates of sleep in myotonic dystrophy type 1.** *Neuromusc Disord.* 2022;32(5):377-389. doi:10.1016/j.nmd.2022.02.003.

72/Happi Mbakam C, Rousseau J, Lu Y, Bigot A, Mamchaoui K, Mouly V, Tremblay JP. **Prime editing optimized RTT permits the correction of the c.8713C>T mutation in DMD gene.** *Mol Ther Nucleic Acids.* 2022;30:272-285. doi:10.1016/j.omtn.2022.09.022.

73/Haroon M, Boers HE, Bakker AD, Bloks NGC, Hoogaars WMH, Giordani L, Musters RJP, Deldicque L, Koppo K, Le Grand F, Klein-Nulend J, Jaspers RT. **Reduced growth rate of aged muscle stem cells is associated with impaired mechanosensitivity.** *Aging-US.* 2022;14(1):28-53. doi:10.18632/aging.203830.

74/Heher P, Ganassi M, Weidinger A, Engquist EN, Pruller J, Nguyen TH, Tassin A, Declèves AE, Mamchaoui K, Banerji CRS, Grillari J, Kozlov AV, Zammit PS. **Interplay between mitochondrial reactive oxygen species, oxidative stress and hypoxic adaptation in facioscapulohumeral muscular dystrophy: Metabolic stress as potential therapeutic target.** *Redox Biol.* 2022;51:102251. doi:10.1016/j.redox.2022.102251.

75/Hoger SA, Gast L, Marty B, Hötfiel T, Bickelhaupt S, Uder M, Heiss R, Nagel AM. **Sodium and quantitative hydrogen parameter changes in muscle tissue after eccentric exercise and in delayed-onset muscle soreness assessed with magnetic resonance imaging.** *NMR Biomed.* 2022;36(2). doi:10.1002/nbm.4840.

76/Huijbers MG, Marx A, Plomp JJ, Le Panse R, Phillips W. **Advances in the understanding of disease mechanisms of autoimmune neuromuscular junction disorders.** *Lancet Neurol.* 2022;21(2):163-175. doi:10.1016/S1474-4422(21)00357-4.

77/Huin V, Coarelli G, Guemy C, Boluda S, Debs R, Mochel F, Stojkovic T, Grabli D, Maisonnobe T, Gaynard B, Lenglet T, Tard C, Davion JB, Sablonniere B, Monin ML, Ewencyzk 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*. 2022;145(6):2121-2132. doi:10.1093/brain/awab449.

78/Iqbal MH, Revana FJR, Pradel E, Gribova V, Mamchaoui K, Coirault C, Meyer F, Boulmedais F. **Brush-Induced Orientation of Collagen Fibers in Layer-by-Layer Nanofilms: A Simple Method for the Development of Human Muscle Fibers.** *ACS Nano*. 2022;16(12):20034-20043. doi:10.1021/acsnano.2c06329.

79/Jacquier A, Ribault S, Mendes M, Lacoste N, Risson V, Carras J, Latour P, Nadaj-Pakleza A, Stojkovic T, Schaeffer L. **Expanding the phenotypic variability of MORC2 gene mutations: From Charcot-Marie-Tooth disease to late-onset pure motor neuropathy.** *Hum Mutat*. 2022;43(12):1898-1908. doi:10.1002/humu.24445.

80/Jacquier A, Risson V, Simonet T, Roussange F, Lacoste N, Ribault S, Carras J, Theuriet J, Girard E, Grosjean I, Le Goff L, Kroger S, Meltoranta J, Bauche S, Sternberg D, Fournier E, Kostera-Pruszyk A, O'Connor E, Eymard B, Lochmuller H, Martinat C, Schaeffer L. **Severe congenital myasthenic syndromes caused by agrin mutations affecting secretion by motoneurons.** *Acta Neuropathol*. 2022;144(4):707-731. doi:10.1007/s00401-022-02475-8.

81/Jacquier A, Theuriet J, Fontaine F, Mosbach V, Lacoste N, Ribault S, Risson V, Carras J, Coudert L, Simonet T, Latour P, Stojkovic T, Piard J, Cosson A, Lesca G, Bouhour F, Allouche S, Puccio H, Pégat A, Schaeffer L. **Homozygous COQ7 mutation: a new cause of potentially treatable distal hereditary motor neuropathy.** *Brain*. Published online December 1, 2022:awac453. doi:10.1093/brain/awac453.

82/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*. 2022;28(3):303-319. doi:10.1261/rna.078329.120.

83/Jang W, Puchkov D, Samsó P, Liang Y, Nadler-Holly M, Sigrist SJ, Kintscher U, Liu F, Mamchaoui K, Mouly V, Haucke V. **Endosomal lipid signaling reshapes the endoplasmic reticulum to control mitochondrial function.** *Science*. 2022;378(6625):1188-+. doi:10.1126/science.abq5209.

84/Januel C, Menduti G, Mamchaoui K, Martinat C, Artero R, Konieczny P, Boïdo M. **Moxifloxacin rescues SMA phenotypes in patient-derived cells and animal model.** *Cell Mol Life Sci*. 2022;79(8):441. doi:10.1007/s00018-022-04450-8.

85/Julien S, Vadysirisack D, Sayegh C, Ragunathan S, Tang Y, Briand E, Carrette M, Jean L, Zoubairi R, Gonde H, Benveniste O, Allenbach Y, Drouot L, Boyer O. **Prevention of Anti-HMGCR Immune-Mediated Necrotising Myopathy by C5 Complement Inhibition in a Humanised Mouse Model.** *Biomedicines*. 2022;10(8):2036. doi:10.3390/biomedicines10082036.

86/Kermorvant H, Debs R, Maisonnobe T, Huin V, Stojkovic T, Lenglet T. **Crimp-fasciculation syndrome phenotype of cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS) due to RFC1 repeat expansion.** *Clin Neurophysiol*. 2022;134:34-36. doi:10.1016/j.clinph.2021.11.005.

87/Kervella M, Jahier M, Meli AC, Muchir A. **Genome organization in cardiomyocytes expressing mutated A-type lamins.** *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:1030950. doi:10.3389/fcell.2022.1030950.

88/Kim E, Wu F, Lim D, Zeuthen C, Zhang Y, Allen J, Muraine L, Trollet C, Vest KE, Choo HJ. **Fibroadiipogenic Progenitors Regulate the Basal Proliferation of Satellite Cells and Homeostasis of Pharyngeal Muscles via HGF Secretion.** *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:875209. doi:10.3389/fcell.2022.875209.

89/Kim HJ, Mohassel P, Donkervoort S, Guo L, O'Donovan K, Coughlin M, Lornage X, Foulds N, Hammans SR, Foley AR, Fare CM, Ford AF, Ogasawara M, Sato A, Iida A, Munot P, Ambegaonkar G, Phadke R, O'Donovan DG, Buchert R, Grimm M, Topf A, Zaharieva IT, Brady L, Hu Y, Lloyd TE, Klein A, Steinlin M, Kuster A, Mercier S, Marcorelles P, Pereon Y,

Fleurence E, Manzur A, Ennis S, Upstill-Goddard R, Bello L, Bertolin C, Pegoraro E, Salviati L, French CE, Shatillo A, Raymond FL, Haack T, Quijano-Roy S, Böhm J, Nelson I, Stojkovic T, Evangelista T, Straub V, Romero NB, Laporte J, Muntoni F, Nishino I, Tarnopolsky MA, Shorter J, Bonnemann CG, Taylor JP. **Heterozygous frameshift variants in HNRNPA2B1 cause early-onset oculopharyngeal muscular dystrophy.** *Nat Commun*. 2022;13(1):2306. doi:10.1038/s41467-022-30015-1.

90/Kiseleva E, Serbina O, Karpukhina A, Mouly V, Vassetzky YS. **Interaction between mesenchymal stem cells and myoblasts in the context of facioscapulohumeral muscular dystrophy contributes to the disease phenotype.** *J Cell Physiol*. 2022;237(8):3328-3337. doi:10.1002/jcp.30789.

91/Labasse C, Brochier G, Taratuto AL, Cadot B, Rendu J, Monges S, Biancalana V, Quijano-Roy S, Bui MT, Chanut A, Madelaine A, Lacène E, Beuvin M, Amthor H, Servais L, de Feraudy Y, Erro M, Saccoliti M, Neto OA, Fauré J, Lannes B, Laugel V, Coppens S, Lubieniecki F, Bello AB, Laing N, Evangelista T, Laporte J, Böhm J, Romero NB. **Severe ACTA1-related nemaline myopathy: intranuclear rods, cytoplasmic bodies, and enlarged perinuclear space as characteristic pathological features on muscle biopsies.** *Acta Neuropathol Commun*. 2022;10(1):101. doi:10.1186/s40478-022-01400-0.

92/Laporte A, Mariampillai K, Allenbach Y, Pasi N, Donciu V, Toledano D, Granger B, Benveniste O, Grenier PA, Boussovar S. **Idiopathic inflammatory myopathies: CT characteristics of interstitial lung disease and their association(s) with myositis-specific autoantibodies.** *Eur Radiol*. 2022;32(5):3480-3489. doi:10.1007/s00330-021-08411-w.

93/Laquerriere A, Jaber D, Abiusi E, Maluenda J, Mejlachowicz D, Vivanti A, Dieterich K, Stoeva R, Quevarec L, Nolent F, Biancalana V, Latour P, Sternberg D, Capri Y, Verloes A, Bessieres B, Loeuillet L, Attie-Bitach T, Martinovic J, Blesson S, Petit F, Beneteau C, Whalen S, Marguet F, Bouligand J, Héron D, Viot G, Amiel J, Amram D, Bellesme C, Bucourt M, Faivre L, Jouk PS, Khung S, Sigaudy S, Delezoide AL, Goldenberg A, Jacquemont ML, Lambert L, Layet V, Lyonnet S, Munnich A, Van Maldergem L, Piard J, Guimiot F, Landrieu P, Letard P, Pelluard F, Perrin L, Saint-

Frison MH, Topaloglu H, Trestard L, Vincent-Delorme C, Amthor H, Barnerias C, Benachi A, Bieth E, Boucher E, Cormier-Daire V, Delahaye-Duriez A, Desguerre I, Eymard B, Francannet C, Grotto S, Lacombe D, Laffargue F, Legendre M, Martin-Coignard D, Mégarbané A, Mercier S, Nizon M, Rigonnot L, Prieur F, Quélin C, Ranjatoelina-Randrianaivo H, Resta N, Toutain A, Verhelst H, Vincent M, Colin E, Fallet-Bianco C, Granier M, Grigorescu R, Saada J, Gonzales M, Guiochon-Mantel A, Bessereau JL, Tawk M, Gut I, Gitioux C, Melki J. **Phenotypic spectrum and genomics of undiagnosed arthrogyposis multiplex congenita.** *J Med Genet*. 2022;59(6):559-567. doi:10.1136/jmedgenet-2020-107595.

94/Lasa-Elgarresta J, Mosqueira-Martín L, González-Imaz K, Marco-Moreno P, Gerenu G, Mamchaoui K, Mouly V, López de Munain A, Vallejo-Illarramendi A. **Targeting the Ubiquitin-Proteasome System in Limb-Girdle Muscular Dystrophy With CAPN3 Mutations.** *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:822563. doi:10.3389/fcell.2022.822563.

95/Laure LG, Andreea S, Aurelie P, Pascal R, Marie-Laure M, Claude C, Capucine de L, Julien D, Gaëlle G, Vincent-Genod D, Ribault S, Marta GG de la B, Susana QR, Catherine S, Laurent S, Carole V. **Use of MFM-20 to monitor SMA types 1 and 2 patients treated with nusinersen.** *Neurol Sci*. 2022;44(1):329-337. doi:10.1007/s10072-022-06403-2.

96/Le Gall L, Duddy WJ, Martinat C, Mariot V, Connolly O, Milla V, Anakor E, Ouandaogo ZG, Millecamps S, Lainé J, Vijayakumar UG, Knoblach S, Raoul C, Lucas O, Loeffler JP, Bede P, Behin A, Blasco H, Bruneteau G, Del Mar Amador M, Devos D, Henriques A, Hesters A, Lacomblez L, Laforet P, Langlet T, Leblanc P, Le Forestier N, Maisonnobe T, Meininger V, Robelin L, Salachas F, Stojkovic T, Querin G, Dumonceaux J, Butler Browne G, González De Aguilar JL, Duguez S, Pradat PF. **Muscle cells of sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients secrete neurotoxic vesicles.** *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(2):1385-1402. doi:10.1002/jcsm.12945.

97/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*. 2022;31(5):748-760. doi:10.1093/hmg/ddab250.

98/Leong EL, Khaing NT, Cadot B, Hong WL, Kozlov S, Werner H, Wong ESM, Stewart CL, Burke B, Lee YL. **Nesprin-1 LINC complexes recruit microtubule cytoskeleton proteins and drive pathology in Lmna-mutant striated muscle.** *Hum Mol Genet*. Published online August 4, 2022. doi:10.1093/hmg/ddac179.

99/Lionello VM, Kretz C, Edelweiss E, Crucifix C, Gomez-Oca R, Messaddeq N, Buono S, Koebel P, Munoz XM, Diedhiou N, Cowling BS, Bitoun M, Laporte J. **BIN1 modulation in vivo rescues dynamin-related myopathy.** *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(9):e2109576119. doi:10.1073/pnas.2109576119.

100/Lisjak M, De Caneva A, Marais T, Barbon E, Biferi MG, Porro F, Barzel A, Zentilin L, Kay MA, Mingozzi F, Muro AF. **Promoterless Gene Targeting Approach Combined to CRISPR/Cas9 Efficiently Corrects Hemophilia B Phenotype in Neonatal Mice.** *Front Genome Ed*. 2022;4:785698. doi:10.3389/fgeed.2022.785698.

101/Lopez Kolkovskiy AL, Carlier PG, Marty B, Meyerspeer M. **Interleaved and simultaneous multi-nuclear magnetic resonance in vivo. Review of principles, applications and potential.** *NMR Biomed*. 2022;35(10):e4735. doi:10.1002/nbm.4735.

102/Mahoudeau A, Anquetil C, Tawara N, Khademian H, Amelin D, Bolko L, Silvestro M, Cin JD, Tendrel B, Tardif V, Mariampillai K, Butler-Browne G, Benveniste O, Allenbach Y. **Myostatin in idiopathic inflammatory myopathies: Serum assessment and disease activity.** *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2022;49(1):e12849. doi:10.1111/nan.12849.

103/Masingue M, Fernández-Eulate G, Debs R, Tard C, Labeyrie C, Leonard-Louis S, Dhaenens CM, Masson MA, Latour P, Stojkovic T. **Strategy for genetic analysis in hereditary neuropathy.** *Rev Neurol (Paris)*. 2022;179(1-2):10-29. doi:10.1016/j.neurol.2022.11.007.

104/Masingue M, Rucheton B, Bris C, Romero NB, Procaccio V, Eymard B. **Highly asymmetrical distribution of muscle wasting correlates to the heteroplasmy in a patient carrying a large-scale mitochondrial DNA deletion: a novel pathophysiological mechanism for explaining asymmetry in mitochondrial myopathies.** *Neuromuscul Disord*. 2022;32(11-12):923-930. doi:10.1016/j.nmd.2022.10.006.

105/Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rose K, Servais L, Xiong H, Zanoteli E, Baranello G, Bruno C, Day JW, Deconinck N, Klein A, Mercuri E, Vlodavets D, Wang Y, Dodman A, El-Khairi M, Gorni K, Jaber B, Kletzl H, Gaki E, Fontoura P, Darras BT, FIREFISH Study Group. **Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial.** *Lancet Neurol*. 2022;21(12):1110-1119. doi:10.1016/S1474-4422(22)00339-8.

106/Mauhin W, Tebani A, Amelin D, Abily-Donval L, Lamari F, London J, Douillard C, Dussol B, Leguy-Seguin V, Noel E, Masseur A, Lacombe D, Maillard H, Bekri S, Lidove O, Benveniste O. **Sphingosine-1-Phosphate Levels Are Higher in Male Patients with Non-Classic Fabry Disease.** *J Clin Med*. 2022;11(5):1233. doi:10.3390/jcm11051233.

107/Mayhew AG, James MK, Moore U, Sutherland H, Jacobs M, Feng J, Lowes LP, Alfano LN, Muni Lofra R, Rufibach LE, Rose K, Duong T, Bello L, Pedrosa-Hernandez I, Holsten S, Sakamoto C, Canal A, Sanchez-Aguilera Praxedes N, Thiele S, Siener C, Vandeveld B, DeWolf B, Maron E, Gordish-Dressman H, Hilsden H, Guglieri M, Hogrel JY, 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, Diaz-Manera J, Pegoraro E, Mendell JR, Straub V. **Assessing the Relationship of Patient Reported Outcome Measures With Functional Status in Dysferlinopathy: A Rasch Analysis Approach.** *Front Neurol*. 2022;13:828525. doi:10.3389/fneur.2022.828525.

108/Mbakam CH, Rousseau J, Lu Y, Bigot A, Mamchaoui K, Mouly V, Tremblay JP. **Prime editing optimized RTT permits the correction of the c.8713C > T mutation in DMD gene.** *Mol Ther-Nucl Acids*. 2022;30:272-285. doi:10.1016/j.omtn.2022.09.022.

109/Megarbane A, Bizzari S, Deepthi A, Sabbagh S, Mansour H, Chouery E, Hmaimess G, Jabbour R, Mehawej C, Alame S, Hani A, Hasbini D, Ghanem I, Koussa S, Al-Ali MT, Obeid M, Talea DB, Lefranc G, Lévy N, Leturcq F, El Hayek S, Delague V, Urtizbera JA. **A 20-year Clinical and Genetic Neuromuscular Cohort Analysis in Lebanon: An International Effort.** *J Neuromuscul Dis.* 2022;9(1):193-210. doi:10.3233/JND-210652.

110/Meisel A, Baggi F, Behin A, Evoli A, Kostera-Pruszczyk A, Mantegazza R, Morales RJ, Punga AR, Sacconi S, Schroeter M, Verschuuren J, Crathorne L, Holmes K, Leite MI. **Role of autoantibody levels as biomarkers in the management of patients with myasthenia gravis: A systematic review and expert appraisal.** *Eur J Neurol.* 2022;30(1):266-282. doi:10.1111/ene.15565.

111/Menard J, Seferian AM, Fleurence E, Barzic A, Binoche A, Labouret G, Coutier L, Vuillerot C, Bieleu BM, de la Banda MGG, Corvol H, Servais L, Taytard J. **Respiratory management of spinal muscular atrophy type 1 patients treated with Nusinersen.** *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(6):1505-1512. doi:10.1002/ppul.25899.

112/Mercuri E, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, De Waele L, Goemans N, Kirschner J, Masson R, Mazzone ES, Pechmann A, Pera MC, Vuillerot C, Bader-Weder S, Gerch M, Gorni K, Hoffart J, Kletzl H, Martin C, Mclver T, Scalco RS, Yeung WY, Servais L, SUNFISH Working Group. **Risdiplam in types 2 and 3 spinal muscular atrophy: A randomised, placebo-controlled, dose-finding trial followed by 24 months of treatment.** *Eur J Neurol.* Published online July 15, 2022. doi:10.1111/ene.15499.

113/Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K, Vuillerot C, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, Goemans N, Kirschner J, Kostera-Pruszczyk A, Servais L, Gerber M, Gorni K, Khwaja O, Kletzl H, Scalco RS, Staunton H, Yeung WY, Martin C, Fontoura P, Day JW, SUNFISH Study Group. **Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial.** *Lancet Neurol.* 2022;21(1):42-52. doi:10.1016/S1474-4422(21)00367-7.

114/Molimard A, Gitiaux C, Barnerias C, Audic F, Isapof A, Walther-Louvier U, Cancès C, Espil-Taris C, Davion JB, Quijano-Roy S, Grisel C, Chabrol B, Desguerre I. **Rituximab Therapy in the Treatment of Juvenile Myasthenia Gravis: The French Experience.** *Neurology.* 2022;98(23):e2368-e2376. doi:10.1212/WNL.0000000000200288.

115/Mollard A, Peccate C, Forand A, Chassagne J, Julien L, Meunier P, Guesmia Z, Marais T, Bitoun M, Piétri-Rouxel F, Benkhelifa-Ziyyat S, Lorain S. **Muscle regeneration affects Adeno Associated Virus 1 mediated transgene transcription.** *Sci Rep.* 2022;12(1):9674. doi:10.1038/s41598-022-13405-9.

116/Monceau A, Delacroix C, Lemaitre M, Revet G, Furling D, Agbulut O, Klein A, Ferry A. **The beneficial effect of chronic muscular exercise on muscle fragility is increased by Prox1 gene transfer in dystrophic mdx muscle.** *PLoS One.* 2022;17(4):e0254274. doi:10.1371/journal.pone.0254274.

117/Monceau A, Moutachi D, Lemaitre M, Garcia L, Trollet C, Furling D, Klein A, Ferry A. **Dystrophin Restoration after Adeno-Associated Virus U7-Mediated Dmd Exon Skipping Is Modulated by Muscular Exercise in the Severe D2-Mdx Duchenne Muscular Dystrophy Murine Model.** *Am J Pathol.* 2022;192(11):1604-1618. doi:10.1016/j.ajpath.2022.07.016.

118/Montealegre S, Lebigot E, Debruge H, Romero N, Heron B, Gaignard P, Legendre A, Imbard A, Gobin S, Lacene E, Nusbaum P, Hubas A, Desguerre I, Servais A, Laforet P, van Endert P, Authier FJ, Gitiaux C, de Lonlay P. **FDX2 and ISCU Gene Variations Lead to Rhabdomyolysis With Distinct Severity and Iron Regulation.** *Neurol-Genet.* 2022;8(1):e648. doi:10.1212/NXG.0000000000000648.

119/Moore U, Caldas de Almeida Araújo E, Reyngoudt H, Gordish-Dressman H, Smith FE, Wilson I, James M, Mayhew A, Rufibach L, Day JW, Jones KJ, Bharucha-Goebel DX, Salort-Campana E, Pestronk A, Walter MC, Paradas C, Stojkovic T, Mori-Yoshimura M, Bravver E, Pegoraro E, Mendell JR, Jain COS Consortium, Bushby K, Blamire AM, Straub V, Carlier PG, Diaz-Manera J. **Water T2 could predict functional decline in patients with dysferlinopathy.** *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(6):2888-

2897. doi:10.1002/jcsm.13063.

120/Moore U, Fernandez-Torron R, Jacobs M, Gordish-Dressman H, Diaz-Manera J, James MK, Mayhew AG, Harris E, Guglieri M, Rufibach LE, Feng J, 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, Pegoraro E, Lowes LP, Mendell JR, Bushby K, Bourke J, Straub V. **Cardiac and pulmonary findings in dysferlinopathy: A 3-year, longitudinal study.** *Muscle Nerve.* 2022;65(5):531-540. doi:10.1002/mus.27524.

121/Morel V, Campana-Salort E, Boyer A, Esselin F, Walther-Louvier U, Querin G, Latour P, Lia AS, Magdelaine C, Beze-Beyrie P, Behin A, Delague V, Levy N, Stojkovic T, Attarian S, Bonello-Palot N. **HINT1 neuropathy: Expanding the genotype and phenotype spectrum.** *Clin Genet.* 2022;102(5):379-390. doi:10.1111/cge.14198.

122/Morin A, Funkiewiez A, Routier A, Le Bouc R, Borderies N, Galanaud D, Levy R, Pessiglione M, Dubois B, Eymard B, Michon CC, Angeard N, Behin A, Laforet P, Stojkovic T, Azuar C. **Unravelling the impact of frontal lobe impairment for social dysfunction in myotonic dystrophy type 1.** *Brain Commun.* 2022;4(3):fcac111. doi:10.1093/braincomms/fcac111.

123/Mosbah H, Donadille B, Vatier C, Janmaat S, Atlan M, Badens C, Barât P, Béliard S, Beltrand J, Ben Yaou R, Bismuth E, Boccara F, Cariou B, Chaouat M, Charriot G, Christin-Maitre S, De Kerdanet M, Delemer B, Disse E, Dubois N, Eymard B, Fève B, Lascols O, Mathurin P, Nobécourt E, Poujol-Robert A, Prevost G, Richard P, Sellam J, Tauveron I, Treboz D, Vergès B, Vermot-Desroches V, Wahbi K, Jéru I, Vantygheum MC, Vigouroux C. **Dunnigan lipodystrophy syndrome: French National Diagnosis and Care Protocol (PNDS); Protocole National de Diagnostic et de Soins.** *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(Suppl 1):170. doi:10.1186/s13023-022-02308-7.

124/Muraine L, Bensalah M, Butler-Browne G, Bigot A, Trollet C, Mouly V, Negroni E. **Update on anti-fibrotic pharmacotherapies in skeletal muscle disease.** *Curr Opin Pharmacol.* 2022;68:102332. doi:10.1016/j.coph.2022.102332.

125/Negroni E, Kondili M, Muraine L, Bensalah M, Butler-Browne GS, Mouly V, Bigot A, Trollet C. **Muscle fibro-adipogenic progenitors from a single-cell perspective: Focus on their “virtual” secretome.** *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:952041. doi:10.3389/fcell.2022.952041.

126/Nelke C, Pawlitzki M, Schroeter CB, Huntemann N, Dobelmann V, Preusse C, Roos A, Allenbach Y, Benveniste O, Wiendl H, Lundberg IE, Stenzel W, Meuth SG, Ruck T. **High-Dimensional Cytometry Dissects Immunological Fingerprints of Idiopathic Inflammatory Myopathies.** *Cells.* 2022;11(20):3330. doi:10.3390/cells11203330.

127/Parrot S, Corscadden A, Lallemand L, Benyamine H, Comte JC, Huguët-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.* 2022;13(1):134-142. doi:10.1021/acscchemneuro.1c00634.

128/Payet CA, You A, Fayet OM, Dragin N, Berrih-Aknin S, Le Panse R. **Myasthenia Gravis: An Acquired Interferonopathy?.** *Cells.* 2022;11(7):1218. doi:10.3390/cells11071218.

129/Perrin A, Van Goethem C, Theze C, Puechberty J, Guignard T, Lecardonnel B, Lacourt D, Metay C, Isapof A, Whalen S, Ferreiro A, Arne-Bes MC, Quijano-Roy S, Nectoux J, Leturcq F, Richard P, Larrieux M, Bergougnoux A, Pellestor F, Koenig M, Cossee M. **Long-Reads Sequencing Strategy to Localize Variants in TTN Repeated Domains.** *J Mol Diagn.* 2022;24(7):719-726. doi:10.1016/j.jmoldx.2022.04.006.

130/Pinto MJ, Fromes Y, Ackermann-Bonan I, Leturcq F, Verebi C, Romero NB, Stojkovic T. **Muscle MRI as a Diagnostic Challenge in Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy.** *J Neuromuscul Dis.* 2022;9(5):649-654. doi:10.3233/JND-220823.

131/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 2C due to NEFH variants causes a progressive, non-length-dependent, motor-predominant phenotype.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;93(1):48-56. doi:10.1136/jnnp-2021-327186.

132/Pontoizeau C, Simon-Sola M, Gaborit C, Nguyen V, Rotaru I, Tual N, Colella P, Girard M, Biferi MG, Arnoux JB, Rötig A, Ottolenghi C, de Lonlay P, Mingozi F, Cavazzana M, Schiff M. **Neonatal gene therapy achieves sustained disease rescue of maple syrup urine disease in mice.** *Nat Commun.* 2022;13(1):3278. doi:10.1038/s41467-022-30880-w.

133/Potier B, Lallemand L, Parrot S, Huguët-Lachon A, Gourdon G, Dutar P, Gomes-Pereira M. **DM1 Transgenic Mice Exhibit Abnormal Neurotransmitter Homeostasis and Synaptic Plasticity in Association with RNA Foci and Mis-Splicing in the Hippocampus.** *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):592. doi:10.3390/ijms23020592.

134/Poulard T, Bachasson D, Fosse Q, Nierat MC, Hogrel JY, Demoule A, Gennisson JL, Dres M. **Poor Correlation between Diaphragm Thickening Fraction and Transdiaphragmatic Pressure in Mechanically Ventilated Patients and Healthy Subjects.** *Anesthesiology.* 2022;136(1):162-175. doi:10.1097/ALN.0000000000004042.

135/Preusse C, Marteau T, Fischer N, Hentschel A, Sickmann A, Lang S, Schneider U, Schara-Schmidt U, Meyer N, Ruck T, Dengler NF, Prudlo J, Dudesek A, Gori N, Allenbach Y, Benveniste O, Goebel HH, Dittmayer C, Stenzel W, Roos A. **Endoplasmic reticulum-stress and unfolded protein response-activation in immune-mediated necrotizing myopathy.** *Brain Pathol.* 2022;32(6):e13084. doi:10.1111/bpa.13084.

136/Preusse C, Paesler B, Nelke C, Cengiz D, Müntefering T, Roos A, Amelin D, Allenbach Y, Uruha A, Dittmayer C, Hentschel A, Pawlitzki M, Hoffmann S, Timm S, Louis SL, Dengler NF, Wiendl H, Lünemann JD, Sickmann A, Hervier B, Meuth SG, Schneider U, Schänzer A, Krause S, Tomaras S, Feist E, Hasseli R, Goebel HH, Gally L, Streichenberger N, Benveniste O, Stenzel W, Ruck T. **Skeletal muscle provides the immunological micro-milieu for specific plasma cells in anti-synthetase syndrome-associated myositis.** *Acta Neuropathol.* 2022;144(2):353-372. doi:10.1007/s00401-022-02438-z.

137/Querin G, Biferi MG, Pradat PF. **Biomarkers for C9orf7-ALS in Symptomatic and Pre-symptomatic Patients: State-of-the-art in the New Era of Clinical Trials.** *J Neuromuscul Dis.* 2022;9(1):25-37. doi:10.3233/JND-210754.

138/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-Montañés Á, 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.* 2022;269(5):2414-2429. doi:10.1007/s00415-021-10806-0.

139/Reinbigler M, Cosette J, Guesmia Z, Jimenez S, Fetita C, Brunet E, Stockholm D. **Artificial intelligence workflow quantifying muscle features on Hematoxylin-Eosin stained sections reveals dystrophic phenotype amelioration upon treatment.** *Sci Rep.* 2022;12(1):19913. doi:10.1038/s41598-022-24139-z.

140/Reyngoudt H, Smith FE, Araujo EC de A, Wilson I, Fernandez-Torron R, James MK, Moore UR, Diaz-Manera J, Marty B, Azzabou N, Gordish H, Rufibach L, Hodgson T, Wallace D, Ward L, Boisserie JM, Le Louer J, Hilsden H, Sutherland H, Canal A, Hogrel JY, Jacobs M, Stojkovic T, Bushby K, Mayhew A, Straub V, Carlier PG, Blamire AM. **Three-year quantitative magnetic resonance imaging and phosphorus magnetic resonance spectroscopy study in lower limb muscle in dysferlinopathy.** *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(3):1850-1863. doi:10.1002/jcsm.12987.

141/Riederer I, Mendes-da-Cruz DA, da Fonseca GC, González MN, Brustolini O, Rocha C, Loss G, de Carvalho JB, Menezes MT, Raphael LMS, Gerber A, Bonaldo MC, Butler-Browne G, Mouly V, Cotta-de-Almeida V, Savino W, Ribeiro de Vasconcelos AT. **Zika virus disrupts gene expression in human myoblasts and myotubes: Relationship with susceptibility to infection.** *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(2):e0010166. doi:10.1371/journal.pntd.0010166.

142/Romero NB, Thao Bui M. **[Muscle biopsy in the neonatal and perinatal period: a retrospective study of 535 cases].** *Med Sci (Paris).* 2022;38 Hors série n° 1:17-28. doi:10.1051/medsci/2022173.

143/Rose N, Chavez BE, Sonam S, Nguyen T, Grecni G, Bigot A, Muchir A, Ladoux B, Cadot B, Le Grand F, Trichet L. **Bioengineering a miniaturized in vitro 3D myotube contraction monitoring chip to model muscular dystrophies.** *Biomaterials.* 2022;293:121935. doi:10.1016/j.biomaterials.2022.121935.

144/Roth F, Dhiab J, Boulinguez A, Mouigni HR, Lassche S, Negroni E, Muraine L, Marhic A, Oliver A, Laine J, Rouche A, O’Ferrall EK, van Engelen B, Ottenheijm C, Greif H, Blumen S, St Guily JL, Perie S, Butler-Browne G, Mouly V, Trollet C. **Assessment of PABPN1 nuclear inclusions on a large cohort of patients and in a human xenograft model of oculopharyngeal muscular dystrophy.** *Acta Neuropathol.* 2022;144(6):1157-1170. doi:10.1007/s00401-022-02503-7.

145/Sanson B, Stalens C, Guien C, Villa L, Eng C, Rabarimeriarjaona S, Bernard R, Cintas P, Solé G, Tiffreau V, Echaniz-Laguna A, Magot A, Juntas Morales R, Boyer FC, Nadaj-Pakleza A, Jacquin-Piques A, Bérout C, Sacconi S, French FSHD registry collaboration group. **Convergence of patient- and physician-reported outcomes in the French National Registry of Facioscapulohumeral Dystrophy. Orphanet J Rare Dis.** 2022;17(1):96. doi:10.1186/s13023-021-01793-6.

146/Savvatis K, Vissing CR, Klouvi L, Florian A, Rahman M, Behin A, Fayssoil A, Masingue M, Stojkovic T, Becane HM, Berber N, Moche F, Duboc D, Fontaine B, Krett B, Stalens C, Lejeune J, Pitceathy RDS, Lopes L, Saadi M, Gossios T, Procaccio V, Spinazzi M, Tard C, De Groote P, Dhaenens CM, Douillard C, Echaniz-Laguna A, Quinlivan R, Hanna MG, Yilmaz A, Vissing J, Laforet P, Elliott P, Wahbi K. **Cardiac Outcomes in Adults With Mitochondrial Diseases.** *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(15):1421-1430. doi:10.1016/j.jacc.2022.08.716.

147/Schiava M, Ikenaga C, Villar-Quiles RN, Caballero-Avila M, Topf A, Nishino I, Kimonis V, Udd B, Schoser B, Zanoteli E, Sgobbi Souza PV, Tasca G, Lloyd T, Lopez-de Munain A, Paradis C, Pegoraro E, Nadaj-Pakleza A, De Bleecker J, Badrising U, Alonso-Jimenez A, Kostera-Pruszczyk A, Miralles F, Shin JH, Bevilacqua JA, Olive M, Vorgerd M, Kley R, Brady S, Williams T, Dominguez-Gonzalez C, Papadimas GK, Warman J, Claeys KG, de Visser M, Muelas N, LaForet P, Malfatti E, Alfano LN, Nair SS,

Manousakis G, Kushlaf HA, Harms MB, Nance C, Ramos-Fransi A, Rodolico C, Hewamadduma C, Cetin H, Garcia-Garcia J, Pal E, Farrugia ME, Lamont PJ, Quinn C, Nedkova-Hristova V, Peric S, Luo S, Oldfors A, Taylor K, Ralston S, Stojkovic T, Weihl C, Diaz-Manera J. **Genotype-phenotype correlations in valosin-containing protein disease: a retrospective multicentre study.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;93(10):1099-1111. doi:10.1136/jnnp-2022-328921.

148/Seetharaman S, Vianay B, Roca V, Farrugia AJ, De Pascalis C, Boêda B, Dingle F, Loew D, Vassilopoulos S, Bershadsky A, Théry M, Etienne-Manneville S. **Microtubules tune mechanosensitive cell responses.** *Nat Mater.* 2022;21(3):366-377. doi:10.1038/s41563-021-01108-x.

149/Servais L, Mercuri E, Straub V, Guglieri M, Seferian AM, Scoto M, Leone D, Koenig E, Khan N, Dugar A, Wang X, Han B, Wang D, Muntoni F, SKIP-NMD Study Group. **Long-Term Safety and Efficacy Data of Golodirsen in Ambulatory Patients with Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 53 Skipping: A First-in-human, Multicenter, Two-Part, Open-Label, Phase 1/2 Trial.** *Nucleic Acid Ther.* 2022;32(1):29-39. doi:10.1089/nat.2021.0043.

150/Stojkovic T, Masingue M, Turmel H, Hezode-Arzel M, Behin A, Leonard-Louis S, Bassez G, Bauche S, Blondy P, Richard P, Sternberg D, Eymard B, Fournier E, Villar-Quiles RN. **Diagnostic yield of a practical electrodiagnostic protocol discriminating between different congenital myasthenic syndromes.** *Neuromusc Disord.* 2022;32(11-12):870-878. doi:10.1016/j.nmd.2022.10.001.

151/Suleski IS, Smith R, Vo C, Scriba CK, Saker S, Larmonier T, Malfatti E, Romero NB, Houweling PJ, Nowak KJ, Laing NG, Taylor RL, Clayton JS. **Generation of two isogenic induced pluripotent stem cell lines from a 1-month-old nemaline myopathy patient harbouring a homozygous recessive c.121C > T (p.Arg39Ter) variant in the ACTA1 gene.** *Stem Cell Res.* 2022;63:102830. doi:10.1016/j.scr.2022.102830.

152/Taglietti V, Kefi K, Bronisz-Budzynska I, Mirciloglu B, Rodrigues M, Cardone N, Couplier F, Periou B, Gentil C, Goddard M, Authier FJ, Pietri-Rouxel F, Malfatti E, Lafuste P, Tiret

L, Relaix F. **Duchenne muscular dystrophy trajectory in R-DMDdel52 preclinical rat model identifies COMP as biomarker of fibrosis.** *Acta Neuropathol Commun.* 2022;10(1):60. doi:10.1186/s40478-022-01355-2.

153/Tobaly D, Laforet P, Stojkovic T, Behin A, Petit FM, Barp A, Bello L, Carlier P, Carlier RY. **Whole-body muscle MRI in McArdle disease.** *Neuromusc Disord.* 2022;32(1):5-14. doi:10.1016/j.nmd.2021.07.397.

154/Trochet D, Prudhon B, Mekzine L, Lemaitre M, Beuvin M, Julien L, Benkhalifa-Ziyyat S, Bui MT, Romero N, Bitoun M. **Benefits of therapy by dynamin-2-mutant-specific silencing are maintained with time in a mouse model of dominant centronuclear myopathy.** *Mol Ther-Nucl Acids.* 2022;27:1179-1190. doi:10.1016/j.omtn.2022.02.009.

155/Trubetskov V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, Bryois J, Chen CY, Dennison CA, Hall LS, Lam M, Watanabe K, Frei O, Ge T, Harwood JC, Koopmans F, Magnusson S, Richards AL, Sidorenko J, Wu Y, Zeng J, Grove J, Kim M, Li Z, Voloudakis G, Zhang W, Adams M, Agartz I, Atkinson EG, Agerbo E, Al Eissa M, Albus M, Alexander M, Alizadeh BZ, Alptekin K, Als TD, Amin F, Arolt V, Arrojo M, Athanasiu L, Azevedo MH, Bacanu SA, Bass NJ, Begemann M, Belliveau RA, Bene J, Benyamin B, Bergen SE, Blasi G, Bobes J, Bonassi S, Braun A, Bressan RA, Bromet EJ, Bruggeman R, Buckley PF, Buckner RL, Bybjerg-Grauholm J, Cahn W, Cairns MJ, Calkins ME, Carr VJ, Castle D, Catts SV, Chambert KD, Chan RCK, Chaumette B, Cheng W, Cheung EFC, Chong SA, Cohen D, Consoli A, Cordeiro Q, Costas J, Curtis C, Davidson M, Davis KL, de Haan L, Degenhardt F, DeLisi LE, Demontis D, Dickerson F, Dikeos D, Dinan T, Djurovic S, Duan J, Ducci G, Dudbridge F, Eriksson JG, Fañanás L, Faraone SV, Fiorentino A, Forstner A, Frank J, Freimer NB, Fromer M, Frustaci A, Gadelha A, et al. **Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia.** *Nature.* 2022;604(7906):502-508. doi:10.1038/s41586-022-04434-5.

156/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.* 2022;65(1):67-74. doi:10.1002/mus.27427.

157/Tsai YC, de Pontual L, Heiner C, Stojkovic T, Furling D, Bassez G, Gourdon G, Tomé S. **Identification of a CCG-Enriched Expanded Allele in Patients with Myotonic Dystrophy Type 1 Using Amplification-Free Long-Read Sequencing.** *J Mol Diagn.* 2022;24(11):1143-1154. doi:10.1016/j.jmoldx.2022.08.003.

158/Vassilopoulos S, Leterrier C. **[Rings and braids: Correlative microscopy reveals the structure of axonal actin].** *Med Sci (Paris).* 2022;38(2):130-133. doi:10.1051/medsci/2021254.

159/Vecten M, Pion E, Bartoli M, Morales RJ, Sternberg D, Rendu J, Stojkovic T, Bourdain CA, Métay C, Richard I, Cerino M, Milh M, Campana-Salort E, Gorokhova S, Levy N, Latypova X, Zeng G, Biancalana V, Petit F, Molon A, Perrin A, Laforêt P, Attarian S, Krahn M, Cossée M. **Objective Evaluation of Clinical Actionability for Genes Involved in Myopathies: 63 Genes with a Medical Value for Patient Care.** *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8506. doi:10.3390/ijms23158506.

160/Vega G, Ricaurte G, Estrada-Castrillon M, Reyngoudt H, Cardona OM, Gallo-Villegas JA, Narvaez-Sanchez R, Calderon JC. **In vivo absolute quantification of carnosine in the vastus lateralis muscle with H-1 MRS using a surface coil and water as internal reference.** *Skeletal Radiol.* 2022;52(2):157-165. doi:10.1007/s00256-022-04149-8.

161/Venkova L, Vishen AS, Lembo S, Srivastava N, Duchamp B, Ruppel A, Williart A, Vassilopoulos S, Deslys A, Garcia Arcos JM, Diz-Muñoz A, Balland M, Joanny JF, Cuvelier D, Sens P, Piel M. **A mechano-osmotic feedback couples cell volume to the rate of cell deformation.** *Elife.* 2022;11:e72381. doi:10.7554/eLife.72381.

162/Vergnol A, Traore M, Pietri-Rouxel F, Falcone S. **New Insights in CaV beta Subunits: Role in the Regulation of Gene Expression and Cellular Homeostasis.** *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:880441. doi:10.3389/fcell.2022.880441.

163/Vezain M, Thauvin-Robinet C, Vial Y, Coutant S, Drunat S, Urtizberea JA, Rolland A, Jacquin-Piques A, Fehrenbach S, Nicolas G, Lecoquierre F, Saugier-Verber P. **Retrotransposon insertion as a novel mutational cause of spinal muscular atrophy.** *Hum Genet.* 2023;142(1):125-138. doi:10.1007/s00439-022-02473-6.

164/Viggars MR, Owens DJ, Stewart C, Coirault C, Mackey AL, Jarvis JC. **PCMI labeling reveals myonuclear and nuclear dynamics in skeletal muscle across species.** *Am J Physiol Cell Physiol.* 2023;324(1):C85-C97. doi:10.1152/ajpcell.00285.2022.

165/Villar-Quiles RN, Sternberg D, Tredez G, Beatriz Romero N, Evangelista T, Lafôret P, Cintas P, Sole G, Sacconi S, Bendahhou S, Franques J, Cances C, Noury JB, Delmont E, Blondy P, Perrin L, Hezode M, Fournier E, Fontaine B, Stojkovic T, Vicart S. **Phenotypical variability and atypical presentations in a French cohort of Andersen-Tawil syndrome.** *Eur J Neurol.* 2022;29(8):2398-2411. doi:10.1111/ene.15369.

166/Vincent-Genod D, Rippert P, Coton J, Le Goff L, Barriere A, Berruyer A, Bernard M, Garde C, Gutierrez-Garcia M, Gilabert S, Gomes-Lisboade-Souza A, Daron A, Servais L, Thomann G, Vuillerot C. **Scoring People With Spinal Muscular Atrophy on the Motor Function Measure Using the Microsoft Kinect.** *Pediatr Phys Ther.* 2023;35(1):36-41. doi:10.1097/PEP.0000000000000968.

167/Walsh CJ, Escudero King C, Gupta M, Plant PJ, Herridge MJ, Mathur S, Hu P, Correa J, Ahmed S, Bigot A, dos Santos CC, Batt J. **MicroRNA regulatory networks associated with abnormal muscle repair in survivors of critical illness.** *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(2):1262-

1276. doi:10.1002/jcsm.12903.

168/Wilferth T, Mueller M, Gast L, Ruck L, Meyerspeer M, Kolkovsky ALL, Uder M, Doerfler A, Nagel AM. **Motion-corrected Na-23 MRI of the human brain using interleaved H-1 3D navigator images.** *Magn Reson Med.* 2022;88(1):309-321. doi:10.1002/mrm.29221.

169/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, Fève B, Redheuil A, Chanson P, Kamenický P. **Response to Letter to the Editor from Soghomonian: “Epicardial and Pericardial Adiposity Without Myocardial Steatosis in Cushing Syndrome.”** *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(1):e443-e444. doi:10.1210/clinem/dgab678.

170/Yanovsky-Dagan S, Cohen E, Megalli P, Altarescu G, Schonberger O, Eldar-Geva T, Epsztejn-Litman S, Eiges R. **DMPK hypermethylation in sperm cells of myotonic dystrophy type 1 patients.** *Eur J Hum Genet.* 2022;30(8):980-983. doi:10.1038/s41431-021-00999-3.

171/Zaharieva IT, Scoto M, Aragon-Gawinska K, Ridout D, Doreste B, Servais L, Muntoni F, Zhou H. **Response of plasma microRNAs to nusinersen treatment in patients with SMA.** *Ann Clin Transl Neurol.* 2022;9(7):1011-1026. doi:10.1002/acn3.51579.

172/Zelicourt A, Fayssoil A, Dakouane-Giudicelli M, De Jesus I, Karoui A, Zarrouki F, Lefebvre F, Mansart A, Launay JM, Piquereau J, Tarrago MG, Bonay M, Forand A, Moog S, Pietri-Rouxel F, Brisebard E, Chini CCS, Kashyap S, Fogarty MJ, Sieck GC, Mericskay M, Chini EN, Gomez AM, Cancela JM, Porte S. **CD38-NADase is a new major contributor to Duchenne muscular dystrophic phenotype.** *EMBO Mol Med.* 2022;14(5):e12860. doi:10.15252/emmm.202012860.

Légendes des photos d'équipes des pages 30 à 71

NOS FORCES EN ACTION

PLATEFORMES

p.26-27, de gauche à droite sur la photo :

-MYOIMAGE : Zoheir Guesmia et **Bruno Cadot**

-MYOLINE : Kamel Mamchaoui, Jessica Ohana, **Vincent Mouly**, Anne Bigot, Mona Bensalah

-MYOVECTOR : **Sofia Benkhelifa-Ziyyat** et Pierre Meunier

-MYOMOLBIO : **Gilles Moulay**

-MYOMOLBIO : **Gilles Moulay**

CENTRE DE RECHERCHE EN MYOLOGIE

ÉQUIPE #01

GISÈLE BONNE, **VALERIE ALLAMAND**,

p.30, de gauche à droite sur la photo : Louise Benarroch, Marine Leconte, Corine Gartoux, **Valérie Allamand**, Anne Bertrand, **Gisèle Bonne**, Mariko Okubo, Rabah Ben Yaou, Jimmie-Lee Veillon.

ÉQUIPE #02

MARC BITOUN,

p.32, 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 Moparthi.

ÉQUIPE #03

VINCENT MOULY, **CAPUCINE TROLLET**,

p.34, de gauche à droite sur la photo : : Hadidja-Rose Mouigni, Kamel Mamchaoui, Valentine Hanique, Ludovic Gaut-Serey, Elisa Negroni, Alexis Boulinguez, **Vincent Mouly**, Anne Bigot, **Capucine Trollet**, Samuel Horita, Gillian S Butler-Browne, Altin Nami, Laura Muraine, Maria Kondili.

ÉQUIPE #04

DENIS FURLING, **GENEVIÈVE GOURDON**,

p.36, 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.38, de gauche à droite sur la photo : Chiara Novello, Christel Gentil, Coralie Parry, **France Pietri-Rouxel**, Sestina Falcone, Lucile Saillard, Massire Traoré, Aly Bourguiba, Amélie Vergnol.

GROUPE #06

PIERA SMERIGLIO,

p.40, 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.42, 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.44, de gauche à droites sur la photo : **Olivier Benveniste**, Bérénice Trendel, François Fer, Solal Bellaïche, 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.48, 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**.

CENTRE D’EXPLORATION

ET D’ÉVALUATION NEUROMUSCULAIRE

p.52 à 59, 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 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 Rocio Vilar Quiles, Virginie Phemius, Giorgia Querin, Sandrine Cohen, Emilie Demeslay, Valérie Tassel, Corinne Landelle, Guillaume Bassez, Sandra Lenac, **Bertrand Fontaine**, Marion Masingue, Ana Ferreiro, **Tanya Stojkovic**, Henri-Marc Bécane, **Marcela Gargiulo**, Brigitte Coiraud, Anthony Béhin, Sarah Leonard-Louis, Odette Tranchandon, Sabrina Sayah.

p.64, de gauche à droite sur la photo : l'équipe des psychologues : **Nathalie Angeard**, **Marcela Gargiulo**, Bettina Beaujard, Sabrina Sayah, Ariane Herson.

-I-MOTION PEDIATRIQUE : **p.66**, de gauche à droite sur la photo : 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 : **p.68**, de gauche à droite sur la photo : Khadija Brahimi, Marie Alsina, **Giorgia Querin**, Saadane Kirouani, Dina-Meryem Ferhat, Soumeya Hammal.

-REGISTRES ET BASES DE DONNEES : **p.70**, de gauche à droite sur la photo : Nawal Berber, Khadija Chikhaoui, **Karim Wahbi**, Nadgib Taouagh, Rabah Ben Yaou.



institut-myologie.org



LA RECHERCHE AU CŒUR DU MUSCLE