



NOVEMBRE 2021

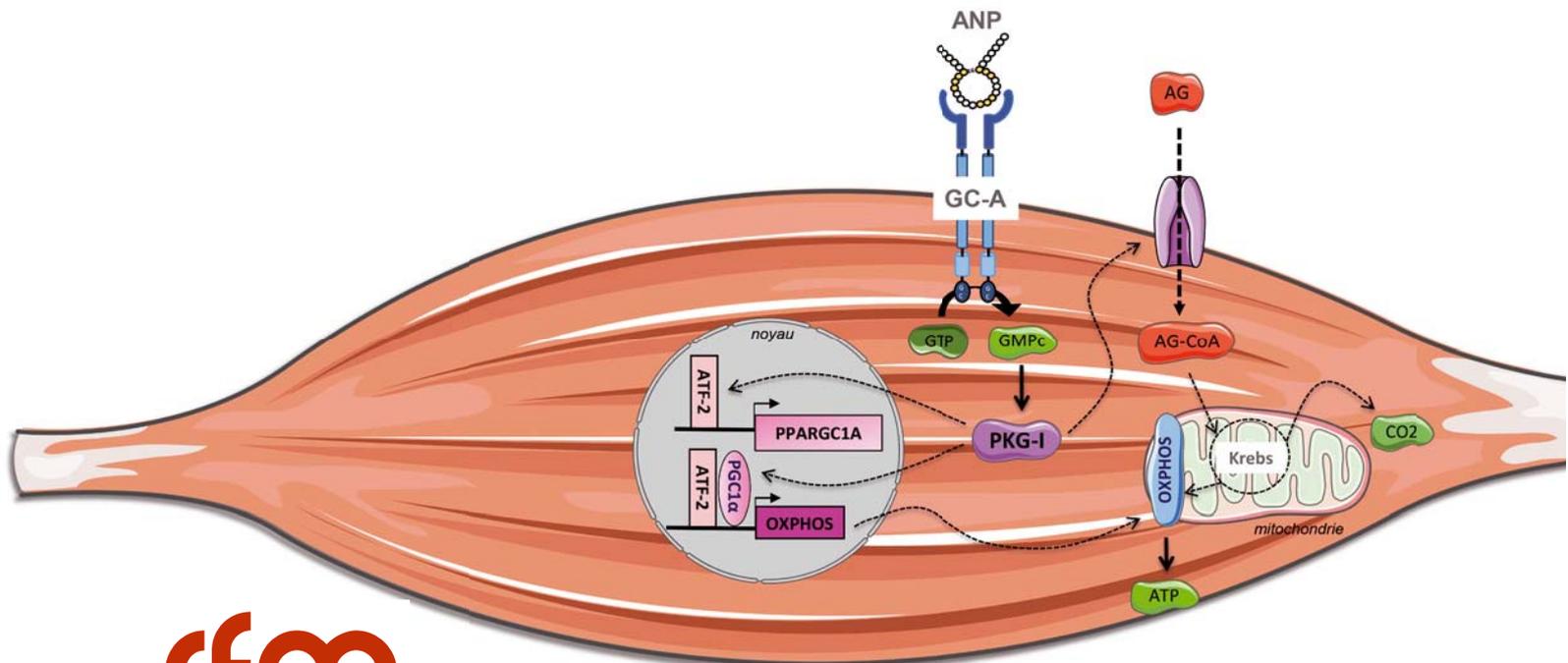
Hors série n° 1

p 1 > 60

volume 37

> www.medecinesciences.org

Les cahiers de myologie



sfm
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MYOLOGIE

AFMTÉLÉTHON
INNOVER POUR GUERIR

Inserm

edp sciences

MON FILS EST DEBOUT

LE TÉLÉTHON
A TOUT CHANGÉ

3-4 DÉC. 2021
35^e Téléthon
DONNEZ-NOUS LA FORCE DE GUÉRIR

3637 service gratuit
+ prix appel telethon.fr

AFM **TÉLÉTHON**



france•tv

radiofrance





DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Gilles Bloch
Président-Directeur général
de l'Inserm

RÉDACTION

RÉDACTEUR EN CHEF

Jean-Luc Teillaud (Paris)

RÉDACTEUR EN CHEF ADJOINT

Thierry Jouault (Paris-Lille)

SECRÉTAIRE GÉNÉRAL

François Flori (Paris)

ADJOINT À LA RÉDACTION

Jean-Pierre Hardelin (Paris)

CONSEILLER SCIENTIFIQUE

Hervé Chneiweiss (Paris)

DIRECTRICE ÉDITORIALE

Martine Krief-Fajnzylberg

CONSEILLERS ET

REPRÉSENTANTS DE L'INSERM

Suzy Mouchet

Michel Pohl

EDP Sciences

17, avenue du Hoggar
91944 Les Ulis Cedex, France

Tél. : 06 09 34 98 84

Fax : 01 49 85 03 45

francois.flori@edpsciences.org

Indexée dans

PubMed/Medline

Current Contents,

série Life Sciences

EMBASE/Excerpta Medica

PASCAL

CABS

Biosis

Numéro hors série : Les Cahiers de Myologie (revue invitée)

SOMMAIRE

ÉDITORIAL

- 5 AcadeMYO, un pari réussi
J. Andoni Urtizbera, Norma B. Romero

PRIX SFM

- 6 Identification de nouveaux facteurs entraînant des contractions CTG.CAG dans la dystrophie myotonique de type 1
Laure de Pontual, Geneviève Gourdon, Stéphanie Tomé
- 11 Le rôle de la matrice extracellulaire dans la régénération des nerfs moteurs
Laurie Nemoz-Billet, Sandrine Bretaud, Florence Ruggiero
- 15 Cibler les macrophages dans les dystrophies musculaires ?
Gaëtan Juban

MISE AU POINT

- 19 Contrôle du métabolisme oxydatif musculaire par les peptides natriurétiques
Cédric Moro
- 22 Extraction automatique de repères vertébraux à partir d'échographies
Arnaud Brignol, Farida Cheriet, Catherine Laporte
- 25 Le registre national SMA France : des résultats déjà encourageants
Margaux Lemoine, Marta Gomez, Lamiae Grimaldi, J. Andoni Urtizbera, Susana Quijano-Roy
- 30 Les neuropathies héréditaires associées au gène *SORD*
Gorka Fernández-Eulate, Arnaud Bruneel, Tanya Stojkovic

PRISE EN CHARGE

- 32 Le suivi multidisciplinaire de patients adultes atteints de dystrophie myotonique de type 1 dans le sud Aquitain
Olivier Flabeau, Thomas Bisson
- 36 Les instrumentations rachidiennes sans fusion vertébrale dans les scolioses neuromusculaires
Étienne Saudeau

CAS CLINIQUE

- 40 Dystrophie musculaire liée à des mutations du gène *JAG2* : l'importance du diagnostic différentiel
Rocio Nur Villar-Quiles, Norma B. Romero, Tanya Stojkovic

LU POUR VOUS

Pré-clinique

- 44 Les exosomes, des messagers intercellulaires naturels aux mécanismes polyvalents pour le traitement des myopathies ?
Alexandra Bayer-Wildberger, Judith Lorant, Jean-Thomas Vilquin



COMITÉ ÉDITORIAL

Antoine Bril (Paris)
Paul Czernichow (Paris)
Aurélien de Reyniès (Paris)
Carine Franc (Villejuif)
Claire Crignon (Paris)
Hélène Gilgenkrantz (Paris)
Bruno Giros (Montréal)
Marcel Goldberg (Paris)
Bruno Goud (Paris)
Jacques Haiech (Strasbourg)
Frédéric Jaisser (Paris)
Xavier Jeunemaitre (Paris)
Bertrand Jordan (Marseille)
Anne-Marie Moulin (Paris)
Anna Salvetti (Lyon)
Sophie Sibérial (Paris)
Alain Tedgui (Paris)

COMITÉ ÉDITORIAL

« JEUNES POUSSÉS »

Nolween Adam (Paris)
Laurent Aussel (Marseille)
Régis Blaise (Paris)
Agnès Bonnot (Paris)
Boubacar Mohamed (Paris)
Sophie Sibérial (Paris)
Sylvia Soares (Paris)

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Joël Bockaert (Montpellier)
Denis Duboule (Genève)
Gérard Friedlander (Paris)
Thierry Galli (Paris)
Simone Gilgenkrantz (Nancy)
Michel Goldman (Bruxelles)
Jean-Pierre Grünfeld (Paris)
Axel Kahn (Paris)
Jean-Claude Kaplan (Paris)
Jean-François Lacronique (Paris)
Arnold Munnich (Paris)
Jean-Paul Ortonne (Nice)
Marc Peschanski (Évry)
Jacques Piette (Liège)
Jacques Pouyssegur (Nice)
Bernard Rossier (Lausanne)
Guy Rousseau (Bruxelles)
Philippe Sansonetti (Paris)
Germain Trugnan (Paris)
Gilbert Vassart (Bruxelles)
Éric Vivier (Marseille)

Le Fonds de recherche du Québec-santé (FSRQ), l'un des membres fondateurs de médecine/sciences, soutient la revue pour sa diffusion aux chercheurs et médecins québécois



Revue internationale de biologie et de médecine

Clinique

- 46 Niveau intellectuel et capacités langagières des enfants atteints d'amyotrophie spinale de type 1
Christian Réveillère

Génétique

- 48 *MLIP* : un nouveau gène de rhabdomyolyse
Rabah Ben Yaou

Génétique

- 49 À la recherche de facteurs génétiques modificateurs dans les cardiomyopathies
Louise Benarroch

MYOLOGIE DANS LE MONDE

- 50 Un cas de myasthénie congénitale des ceintures résolu grâce à une collaboration tripartite
Sonia Nouioua, Edoardo Malfatti, Gianina Ravenscroft, Sihem Hellal, Meriem Tazir, J. Andoni Urtizberea

PARTENARIATS

- 53 La plateforme I-Motion Adultes : organisation, objectifs et perspectives
Giorgia Querin
- 56 La lutte contre l'errance et l'impasse diagnostiques : une priorité commune à Filmemus et à l'AFM-Téléthon
Carole André, Lucie Pisella, Christian Cottet, Sandrine Segovia-Kueny, Annamaria Molon, Paloma Moreno-Elgard, Marie-Christine Bellot, Shahram Attarian

60 AGENDA

PHOTO DE COUVERTURE : Mécanisme moléculaire du contrôle du métabolisme oxydatif musculaire par le peptide atrial natriurétique. © Cédric Moro, Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires (I2MC), Équipe MetaDiab, Inserm/Université Paul Sabatier UMR1297, CHU Rangueil, Toulouse, France.





médecine/sciences a été le fruit d'une coopération entre le gouvernement de la République française et le gouvernement du Québec, à la suite d'une recommandation de la Commission permanente de coopération franco-québécoise.

médecine/sciences est membre du Committee on Publication Ethics (COPE) www.publicationethics.org

CRÉDITS PHOTOS :

p. 6 : © Laure de Pontual ;
p. 11 : © Enzo Cohen ;
p. 15 : © Servier Medical Art ;
p. 19 : © Valérie Allamand ;
p. 22 : © Alysson Araujo ;
p. 25 : © Valérie Allamand ;
p. 30 : © Université de Nantes/ Inserm/Thinkavary ;
p. 32 : © Valérie Allamand/ Servier Medical Art ;
p. 36 : © Servier Medical Art ;
p. 40 : © Valérie Allamand/ Servier Medical Art ;
p. 44 : © Valérie Allamand/ Servier Medical Art ;
p. 46 : © Valérie Allamand/ Servier Medical Art ;
p. 48 : © Inserm/IGBMC ;
p. 49 : © Servier Medical Art ;
p. 50 : © DR ;
p. 53 : © DR ;
p. 56 : © Inserm/IGBMC.

INDEX DES ANNONCEURS :

AFM-Téléthon, 2^e couv. - SFM-Filnemus, p. 10, p. 31, p. 39, p. 59. - médecine/sciences, p. 14, p. 29. - WMS 2022, p. 21. - Filnemus/Le billet du lundi, p. 35. - www.collagen6.org, p. 45. - www.myobase.org, p. 47. - AFM-Téléthon, 2^e couv. - Myology 2022, 4^e couv.

The Fonds de recherche du Québec-santé (FSRQ), one of the founding members of *médecine/sciences*, supports the journal for its dissemination to Quebec researchers and physicians

Special issue: *Les Cahiers de Myologie* (invited journal)

CONTENTS

EDITORIAL

- 5 AcadeMYO, a successful bet
J. Andoni Urtizbera, Norma B. Romero

SFM AWARDS

- 6 Identification of new factors inducing CTG.CAG repeat contractions in Myotonic Dystrophy type 1
Laure de Pontual, Geneviève Gourdon, Stéphanie Tomé
- 11 The role of extracellular matrix in the regeneration of motor nerves
Laurie Nemoz-Billet, Sandrine Bretaud, Florence Ruggiero
- 15 Targeting macrophages in muscular dystrophies?
Gaëtan Juban

FOCUS

- 19 Natriuretic peptides control of skeletal muscle oxidative metabolism
Cédric Moro
- 22 Automatic extraction of vertebral landmarks from ultrasound images
Arnaud Brignol, Farida Cheriet, Catherine Laporte
- 25 The SMA France national registry: already encouraging results
Margaux Lemoine, Marta Gomez, Lamiae Grimaldi, J. Andoni Urtizbera, Susana Quijano-Roy
- 30 Inherited neuropathies associated with the *SORD* gene
Gorka Fernández-Eulate, Arnaud Bruneel, Tanya Stojkovic

MANAGEMENT

- 32 Multidisciplinary care of patients with Myotonic Dystrophy type 1 (DM1) in south Aquitaine
Olivier Flabeau, Thomas Bisson
- 36 Fusionless spine instrumentations in neuromuscular scoliosis
Étienne Saudeau

CASE REPORT

- 40 *JAG2*-related muscular dystrophy: when differential diagnosis matters
Rocio Nur Villar-Quiles, Norma B. Romero, Tanya Stojkovic

LITERATURE REVIEW

Preclinical studies

- 44 Exosomes: multi-faceted natural intercellular messengers as new candidates for the treatment of myopathies?
Alexandra Bayer-Wildberger, Judith Lorant, Jean-Thomas Vilquin

Clinical research

- 46 Intellectual skills and speech abilities in children with SMA type 1
Christian Réveillère



Genetics

- 48 *MLIP*: a novel gene causing rhabdomyolysis
Rabah Ben Yaou

Genetics

- 49 Looking for genetic modifying factors in cardiomyopathies
Louise Benarroch

WORLDWIDE MYOLOGY

- 50 A case of limb girdle myasthenia solved through a tripartite collaboration
Sonia Nouioua, Edoardo Malfatti, Gianina Ravenscroft, Sihem Hellal,
Meriem Tazir, J. Andoni Urtizberea

PARTNERSHIPS

- 53 The Adult I-Motion platform: organisation, objectives and perspectives
Giorgia Querin
- 56 Tackling diagnostic odysseys: a priority shared by Filmemus and AFM-Téléthon
Carole André, Lucie Pisella, Christian Cottet, Sandrine Segovia-Kueny,
Annamaria Molon, Paloma Moreno-Elgard, Marie-Christine Bellot,
Shahram Attarian

60 FORTHCOMING MEETINGS

REVUE PRODUITE ET HÉBERGÉE PAR

EDP Sciences
17, avenue du Hoggar
91944 Les Ulis Cedex, France
Tél. : 06 09 34 98 84
Fax : 01 49 85 03 45
francois.flori@edpsciences.org

IMPRIMEUR

Corlet, Imprimeur, S.A.
ZI route de Vire,
14110 Condé-sur-Noireau, France
N° 83406

INFOGRAPHIE, MISE EN PAGE

Desk
25, boulevard de la Vannerie
53940 St-Berthevin, France

SERVICE ABONNEMENTS

EDP Sciences
17, avenue du Hoggar
PA de Courtabœuf
91944 Les Ulis Cedex A, France
Tél. : 01 69 18 75 75
Fax : 01 69 86 06 78
subscribers@edpsciences.org

Copyright © « Médecine/Sciences-Inserm ». Publication périodique mensuelle. Tous droits de reproduction à des fins de vente, de location, de publicité ou de promotion réservés à l'éditeur. Commission paritaire n° 1122 T 81597
Dépôt légal :
à parution
ISSN n° 07670974
ISSN électronique n° 1958-5381

Comité de pilotage de ce numéro

Emmanuelle Salort-Campana
J. Andoni Urtizberea
Valérie Allamand
Gisèle Bonne

Ont participé à ce numéro

Valérie Allamand
Carole André
Shahram Attarian
Alexandra Bayer-Wildberger
Marie-Christine Bellot
Rabah Ben Yaou
Louise Benarroch
Thomas Bisson
Gisèle Bonne
Sandrine Bretaud
Arnaud Brignol
Tuy Nga Brignol

Arnaud Bruneel
Emmanuelle Campana-Salort
Farida Cheriet
Christian Cottet
Gorka Fernández-Eulate
Olivier Flabeau
Marta Gomez
Geneviève Gourdon
Lamia Grimaldi
Sihem Hellal
Gaëtan Juban
Catherine Laporte
Margaux Lemoine
Judith Lorant
Edoardo Malfatti
Annamaria Molon
Paloma Moreno-Elgard
Cédric Moro
Laurie Nemoz-Billet

Sonia Nouioua
Lucie Pisella
Laure de Pontual
Giorgia Querin
Susana Quijano-Roy
Gianina Ravenscroft
Christian Réveillère
Norma B. Romero
Florence Ruggiero
Étienne Saudeau
Sandrine Segovia-Kueny
Tanya Stojkovic
Meriem Tazir
Stéphanie Tomé
J. Andoni Urtizberea
Rocio Nur Villar-Quiles
Jean-Thomas Vilquin

COVER PHOTO : Molecular mechanism controlling muscle oxidative metabolism by the natriuretic atrial peptide. © Cédric Moro, Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires (I2MC), Équipe MetaDiab, Inserm/Université Paul Sabatier UMR1297, CHU Rangueil, Toulouse, France.



Éditorial

AcadeMYO, un pari réussi

J. Andoni Urtizbera, Norma B. Romero

► La *Summer School of Myology*, ou École d'Été de Myologie en bon français, est devenue au fil des ans une quasi-institution. Elle s'est déroulée chaque année sans interruption, de 1998 à 2019, dans les locaux de l'Institut de Myologie à Paris, rassemblant en moyenne une cinquantaine de participants venus du monde entier. Visant au départ les pays du Sud de l'Europe, pour essayer de contrebalancer l'influence du monde anglo-saxon, elle s'est progressivement ouverte à toutes les nations et en particulier celles d'Amérique Latine. Près de 800 élèves au total ont ainsi fait le pèlerinage à la Salpêtrière, sur les traces de Duchenne de Boulogne et de ses illustres collègues comme Charcot ou Babinski. Ils y ont appris, dans la langue de Shakespeare, non seulement les rudiments de la pathologie neuromusculaire mais aussi les dernières avancées du domaine, l'accent étant mis sur les développements cliniques des médicaments innovants. Alternant cours magistraux en amphithéâtre et travaux pratiques en ateliers pendant huit à dix jours selon les années, l'enseignement s'est toujours voulu convivial avec une dimension quasi familiale.

La pandémie survenue début 2020 est venue chambouler tout ce bel édifice. Nous avons tout d'abord été, comme beaucoup, dans un état de sidération totale. C'est à contre-cœur qu'il nous a fallu tirer un trait sur l'édition initialement programmée en juin 2020 au grand dam des élèves préinscrits. Puis est venu le temps de faire de cette crise sanitaire une opportunité. C'est ainsi qu'a germé l'idée de la version numérique de l'École d'Été de Myologie rebaptisée AcadeMYO pour la circonstance. Il nous aura fallu pas loin d'un an de préparatifs pour relever les défis technologiques, pédagogiques et financiers liés à cet événement qui constituait une première pour l'Institut de Myologie. Aidés en cela par un prestataire hors pair, Dune Interactive, nous avons pu organiser avec succès la première édition d'AcadeMYO du 5 au 9 juillet dernier. Les 114 inscrits avaient pu visionner à l'avance une quarantaine de cours pré-enregistrés de trente minutes chacun. Les thématiques sélectionnées recouvraient en grande partie celles de la classique *Summer School*. Les trois demi-journées diffusées en direct début juillet visaient à une meilleure interactivité entre les enseignants et les élèves, le plus souvent par le biais de cas cliniques

commentés. Les élèves ont eu la possibilité de regarder *a posteriori* la plupart des sessions interactives sous forme de *replays* mis à disposition sur la plateforme.

Quatre-vingt-dix participants nous ont retourné un formulaire destiné à évaluer AcadeMYO, tant d'un point de vue organisationnel que pédagogique. Cette même enquête a permis de mieux connaître les élèves : ceux-ci sont jeunes, cliniciens pour l'immense majorité d'entre eux, et répartis selon 43 nationalités d'origine. Près des deux tiers ont financé eux-mêmes leur inscription ce qui témoigne d'un fort investissement personnel. Unanimes à recommander AcadeMYO à des collègues, ils sont prêts à 98% à revenir l'an prochain pour une édition vraisemblablement enrichie de nouveaux contenus. Côté organisateurs, la satisfaction est également au rendez-vous. Nous avons pu doubler notre audience, donner plus de visibilité à notre enseignement, faire intervenir un nombre plus grand d'orateurs étrangers, et atteindre un presque équilibre financier malgré des frais d'inscriptions somme toute modiques. Fort heureusement, les aléas techniques ont été très peu nombreux pendant AcadeMYO. Bien sûr, nous ressentons et déplorons le manque de convivialité inhérent de ce type d'outil mais force est de constater qu'il apporte un plus.

La plateforme numérique AcadeMYO (<https://academyo.fr>) reste en place et pourra resservir pour d'autres événements du même type. Un accord entre le prestataire et l'Institut de Myologie permet sa réutilisation à tout moment moyennant assez peu de développements informatiques. Dans ces conditions, il est plus que probable que nous renouvelions l'expérience en 2022 tant la demande semble forte. Est-ce pour autant la fin de la version présente de l'École d'Été de Myologie ? Vraisemblablement non. Il nous faut simplement réfléchir à son aménagement, ses objectifs et son positionnement dans le calendrier. Il pourrait s'agir, pour un nombre volontairement très réduit de participants, d'un enseignement par essence individualisé et très pratico-pratique. Une école de perfectionnement pour spécialistes déjà confirmés en pathologie neuromusculaire en quelque sorte. ♦

AcadeMYO, a successful bet

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

J. Andoni Urtizbera, Norma B. Romero
Institut de Myologie, Paris, France

TIRÉS À PART

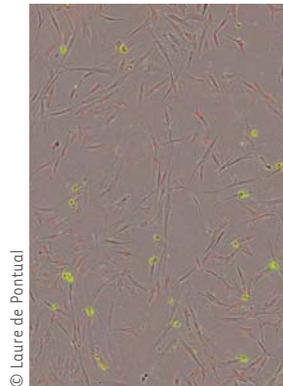
J.A. Urtizbera



► La dystrophie myotonique de type 1 (DM1 ou maladie de Steinert) est une maladie neuromusculaire multi-systémique causée par une expansion anormale de triplets CTG instables dans la région 3'UTR du gène *DMPK*. Le nombre de répétitions augmente au cours des générations (instabilité intergénérationnelle) mais également avec l'âge du patient (instabilité somatique). Chez les patients, la taille des répétitions CTG est généralement corrélée à l'âge d'apparition et à la sévérité des symptômes. Ainsi, les expansions les plus grandes sont souvent associées à la forme clinique la plus grave de la DM1 (forme congénitale). Notre projet de thèse vise à identifier des nouveaux facteurs génétiques et chimiques capables de diminuer la taille des répétitions, et de mieux comprendre les mécanismes d'instabilité. Pour cela, un criblage génétique et pharmacologique est réalisé dans un modèle cellulaire HEK293 permettant de détecter rapidement les expansions (augmentation de la taille des triplets CTG) et les contractions (diminution de la taille des CTG). Les effets des différents gènes et facteurs chimiques, sélectionnés au cours du criblage, sur la dynamique de l'instabilité des triplets CTG seront étudiés dans un modèle cellulaire DM1. Les résultats de nos travaux permettront de mieux comprendre les mécanismes à l'origine des contractions. Par ailleurs, l'identification de nouveaux composés pharmacologiques susceptibles de favoriser les contractions CTG et ainsi réduire, voire inverser, la progression de la maladie, offrira de nouvelles perspectives thérapeutiques pour la DM1 mais aussi pour d'autres maladies à triplets répétés. ◀

Identification de nouveaux facteurs entraînant des contractions CTG.CAG dans la dystrophie myotonique de type 1

Laure de Pontual, Geneviève Gourdon, Stéphanie Tomé



© Laure de Pontual

Sorbonne Université, Inserm, Institut de Myologie, Centre de Recherche en Myologie, Paris, France.
l.depontual@institut-myologie.org

Contexte scientifique et hypothèse

Depuis la découverte en 1991 de la première maladie due à une expansion anormale de triplets répétés (syndrome de l'X fragile), de nombreuses pathologies ont été associées à une expansion anormale d'une séquence répétée de 3 à 12 nucléotides telles que la sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou la dystrophie myotonique de type 1 (DM1) [1]. Avec une prévalence génétique de 1/2 100 aux États-Unis [2], la DM1 est la maladie musculaire la plus fréquente chez l'adulte. Elle est caractérisée par une extrême variabilité phénotypique ainsi que par un phénomène d'anticipation très marqué. Ce phénomène est défini par une aggravation et une apparition de plus en plus précoce des symptômes au fil des générations [3]. La DM1 se caractérise par une myotonie, une faiblesse musculaire progressant avec l'âge mais également par des atteintes multi-systémiques affectant aussi bien le système cardiaque, digestif, endocrinien, que neurologique [4, 5]. La DM1 est causée par une expansion anormale de triplets répétés CTG localisée en 3'UTR du gène *DMPK* (*Dystrophy Myotonic Protein Kinase*). Dans la population générale, le nombre de répétitions CTG, compris entre 5 et 37 CTG, est stable et polymorphe. En revanche, chez les patients DM1, le nombre de triplets est supérieur à 50 CTG

Vignette : image en contraste de phase IncuCyte ZOOM® (10x) représentant des fibroblastes d'un patient DM1. Fluorescence rouge (noyaux) et verte (cellules en mort cellulaire).



et augmente généralement au fil des générations (instabilité intergénérationnelle) pouvant atteindre plus de 1 000 répétitions CTG dans la forme la plus grave de la maladie, la forme congénitale. Le nombre de répétitions CTG est corrélé positivement à la sévérité des symptômes et est inversement corrélé à l'âge d'apparition de la maladie. De plus, l'instabilité intergénérationnelle biaisée vers les expansions (augmentation du nombre des répétitions CTG) ainsi que la corrélation entre le nombre de triplets CTG et la gravité de la maladie donnent une explication moléculaire au phénomène d'anticipation observé dans la DM1 [3, 4]. Lors de grandes études familiales, une diminution du nombre de triplets CTG (contraction) a été observée au cours des générations avec une fréquence estimée aux alentours de 10 % lors des transmissions paternelles et de 3 % lors des transmissions maternelles [6]. Chez les patients DM1, la taille des répétitions CTG varie également entre les tissus ou au sein d'un même tissu (instabilité somatique). La mosaïque somatique (nombre de triplets différent entre les cellules d'un même patient) augmente avec l'âge du patient, est biaisée vers les expansions et est corrélée avec la progression des symptômes de la maladie [5, 7]. Il est donc important de comprendre l'origine de l'instabilité des triplets CTG dans le but de développer des stratégies thérapeutiques visant à réduire le nombre de triplets répétés CTG et donc à ralentir les symptômes chez les patients atteints de DM1.

Ces dernières années, plusieurs études réalisées dans différents modèles ont permis de montrer que la réparation, la réplication de l'ADN ou encore la présence de modifications épigénétiques comme la méthylation à proximité des répétitions sont impliquées dans l'instabilité des triplets CTG et plus particulièrement dans la formation des expansions [8]. Notre laboratoire a ainsi montré que les protéines MSH2 et MSH3,

deux protéines du système de réparation des mésappariements de bases (MMR), sont fortement impliquées dans la formation des expansions CTG, *in vivo*. En effet, la délétion de *Msh2* ou de *Msh3* dans un modèle murin de la DM1 entraîne une quasi-disparition des expansions et favorise la formation de contractions (diminution de la taille des CTG) [9, 10]. Si ces différentes études ont permis de mieux comprendre les mécanismes à l'origine des expansions, les mécanismes à l'origine des contractions restent peu connus à ce jour.

Notre projet de thèse consiste à identifier de nouveaux facteurs génétiques et chimiques capables de favoriser la formation de contractions ainsi que les mécanismes par lesquels ils agissent. Différents modèles cellulaires présentant des répétitions CTG instables (formation d'expansions et de contractions) seront utilisés pour mener à bien ce projet. Le criblage génétique, visant à identifier des gènes impliqués dans les mécanismes d'instabilité et en particulier dans la formation des contractions des triplets CTG, est en cours dans un modèle cellulaire HEK293 modifié, en collaboration avec le Pr Vincent Dion (Université de Cardiff, Royaume-Uni) [11]. Le rôle de l'ensemble des gènes candidats sera étudié dans un modèle cellulaire de la pathologie DM1 dans notre laboratoire. Dans cet article, nous nous concentrerons sur l'aspect chimique du projet dont le but est d'identifier de nouvelles molécules pharmacologiques capables d'induire une réduction des répétitions CTG et de comprendre leur mode d'action.

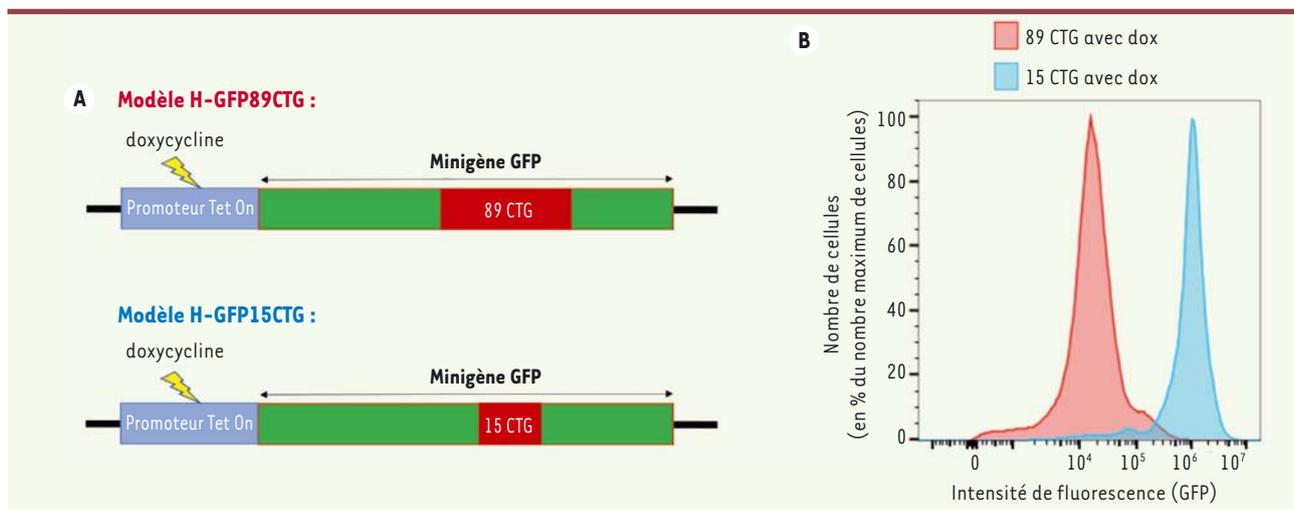


Figure 1. Modèles cellulaires H-GFP89CTG et H-GFP15CTG. **A.** Schémas de la construction génétique avec le minigène rapporteur GFP sous contrôle d'un promoteur inducible à la doxycycline, contenant respectivement 89 CTG (H-GFP89CTG) ou 15 CTG (H-GFP15CTG) [11] **B.** Intensité de fluorescence (GFP) dans les cellules H-GFP89CTG (courbe rouge) et les cellules contrôles H-GFP15CTG (courbe bleue) traitées 5 jours avec de la doxycycline. L'intensité de fluorescence a été mesurée par cytométrie en flux et les résultats ont été analysés avec le logiciel de traitement des données de cytométrie, Flowjo v10. Pour chaque lignée cellulaire, environ 30 000 cellules ont été analysées et les résultats tracés sous forme d'histogrammes.

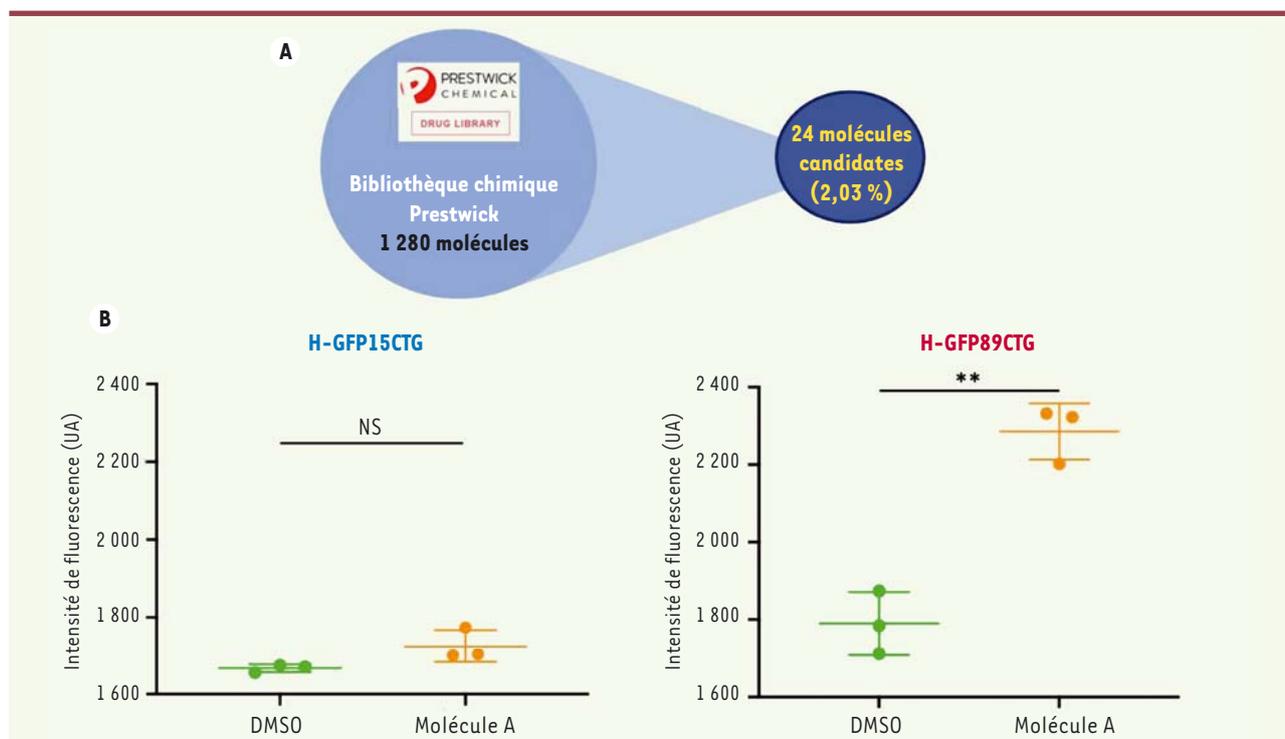


Figure 2. Résultats du criblage chimique de la bibliothèque Prestwick. **A.** Sélection de 24 molécules candidates susceptibles de modifier la dynamique de l'instabilité des triplets CTG. **B.** Diagramme de dispersion représentant les médianes de l'intensité de fluorescence (GFP) dans les cellules H-GFP15CTG et H-GFP89CTG traitées par le DMSO ou par la molécule A. Expérience effectuée en triplicat. Statistiques par analyse de variance (ANOVA) suivie du test post-hoc de comparaison multiple de Dunnett. NS : non significatif. ** : $p < 0,01$. UA : unité arbitraire. Les réglages (voltages) du cytomètre en flux sont différents pour les deux modèles cellulaires (H-GFP89CTG et H-GFP15CTG) donc l'intensité de fluorescence sur les deux graphiques n'est pas comparable. Les segments correspondent à l'intervalle de confiance à 95 % de la moyenne des médianes représentées.

Méthodologie et résultats préliminaires

Afin d'identifier de nouvelles molécules chimiques capables de moduler l'instabilité des triplets CTG, un criblage de 1 280 molécules provenant de la bibliothèque chimique Prestwick (comprenant des composés chimiques majoritairement approuvés par la FDA [Food and Drug Administration] ou l'EMA [Agence Européenne des Médicaments]) a été réalisé dans un modèle modifié de cellules HEK293 [11, 12]. Ce modèle cellulaire, appelé H-GFP89CTG, a été obtenu en transfectant les cellules avec un mini-gène GFP contenant 89 répétitions CTG instables sous contrôle d'un promoteur inductible à la doxycycline (Figure 1A). Dans ce modèle, l'expression de la GFP est inversement proportionnelle au nombre de répétitions CTG [11]. Une augmentation de l'expression de la GFP suggère une augmentation de la fréquence de contractions dans la population cellulaire étudiée tandis qu'une diminution d'expression de la GFP suggère une augmentation de la fréquence des expansions. Une lignée isogénique avec 15 CTG stables (H-GFP15CTG) a également été générée (Figure 1A). Comme attendu, l'expression de la GFP dans les cellules H-GFP15CTG est plus forte que l'expression observée dans les H-GFP89CTG (Figure 1B). Ces cellules servent de contrôle pour vérifier que la variation d'expression de la GFP observée dans les cellules H-GFP89CTG traitées avec les molécules

chimiques, est bien due à une action des molécules sur la dynamique de l'instabilité des triplets et non à une action indirecte sur l'expression de la GFP.

Lors du criblage chimique, chacune des deux lignées cellulaires (H-GFP89CTG et H-GFP15CTG) a été traitée avec la molécule chimique d'intérêt (dissoute dans du diméthylsulfoxyde, DMSO) ou avec le DMSO seul pendant cinq jours, temps nécessaire et suffisant pour observer un changement d'expression de la GFP résultant de la dynamique de l'instabilité des triplets CTG [11]. La médiane d'intensité de la GFP pour chaque population cellulaire a été déterminée à l'aide d'un logiciel d'analyse des données de cytométrie. Les molécules candidates sélectionnées pour la suite de nos études sont celles qui entraînent une variation significative de l'expression de la GFP uniquement dans les cellules H-GFP89CTG et pas dans les cellules H-GFP15CTG.

Le criblage chimique a permis d'identifier 24 molécules candidates perturbant l'expression de la GFP exclusivement dans les cellules H-GFP89CTG (Figure 2A). Par exemple, la molécule A, entraîne une augmentation d'environ 30 % de l'expression de la GFP dans les

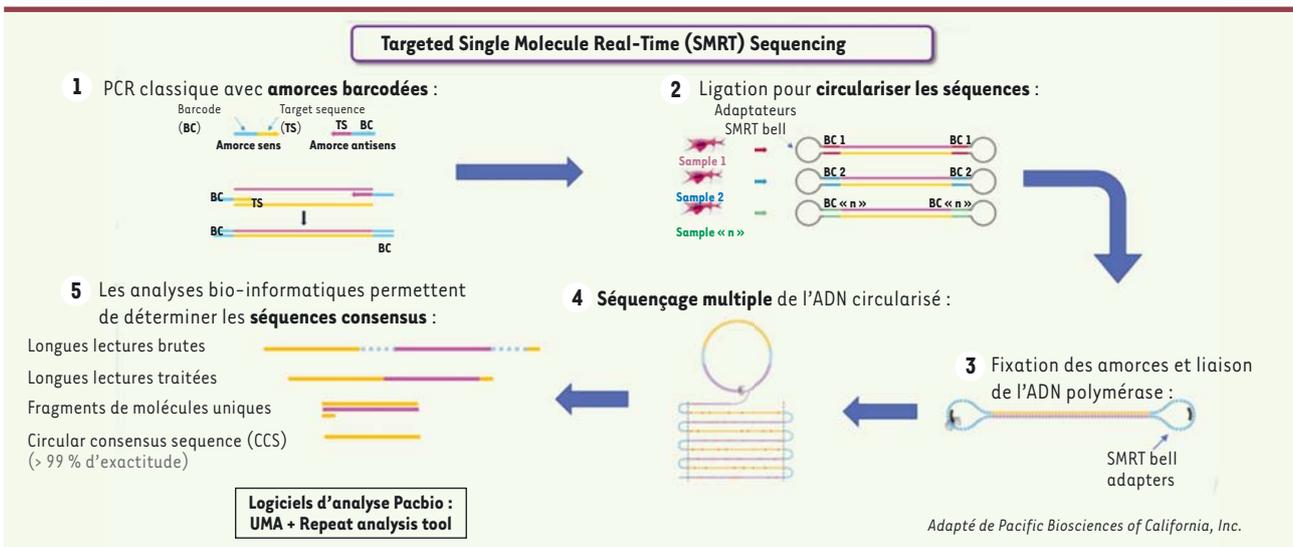


Figure 3. Principe du séquençage à longue lecture de Pacific Biosciences (Sequel II) sur amplicons [14].

cellules H-GFP89CTG traitées avec cette molécule par rapport aux cellules traitées avec du DMSO tandis qu'aucune variation d'expression de la GFP n'est observée dans les cellules H-GFP15CTG (Figure 2B). De plus, il est intéressant de noter que certaines des 24 molécules candidates identifiées lors du criblage, dont la molécule A, sont connues pour jouer un rôle dans la réparation de l'ADN ou les modifications épigénétiques, deux mécanismes impliqués dans l'instabilité des triplets répétés CTG.

Conclusion et perspectives du projet

Le criblage chimique nous a permis d'identifier des molécules candidates qui altèrent l'expression de la GFP exclusivement dans les cellules H-GFP89CTG suggérant fortement un rôle de ces molécules dans l'instabilité des triplets. Afin de valider leur rôle dans la dynamique de l'instabilité des répétitions CTG, ces composés chimiques candidats seront étudiés dans des fibroblastes DM1, ce qui permettra d'observer leur effet dans un environnement pathologique. Des fibroblastes contenant plusieurs centaines de répétitions CTG seront traités par ces molécules candidates ou du DMSO sur une période de trois mois, temps nécessaire pour observer et quantifier la mosaïque somatique (temps estimé sur la base de nos expériences précédentes). La mosaïque somatique des répétitions CTG dans les différentes cultures cellulaires sera mesurée en utilisant la dernière technologie de séquençage à longue lecture développée par Pacific Biosciences (Figure 3) [13, 14]. Cette technologie de séquençage permet de mesurer la taille des répétitions molécule par molécule et ainsi d'étudier la distribution de la mosaïque somatique dans les cellules traitées et leurs contrôles respectifs. Parallèlement, la prolifération cellulaire et la cytotoxicité pour différentes doses de drogues seront testées en utilisant un système d'imagerie automatisée qui permet de suivre l'évolution des cellules en temps réel (Incucyte®, Sartorius). Cette étude permettra de sélectionner, pour la suite des recherches, la dose la plus efficace tout

en limitant la cytotoxicité. De plus, une étude longitudinale de l'effet des molécules sur la mosaïque somatique au cours du temps dans les fibroblastes DM1 sera également conduite afin de nous donner une indication sur le temps de traitement nécessaire pour voir les premiers effets sur l'instabilité des triplets CTG. L'ensemble des molécules chimiques diminuant la fréquence des expansions et présentant une faible toxicité dans les cellules seront testées *in vivo* dans le modèle murin DM1 du laboratoire, seul modèle reproduisant à la fois l'instabilité somatique et intergénérationnelle observée chez les patients atteints de DM1 [15, 16].

À ce jour, aucun traitement curatif n'est disponible pour la DM1. L'identification de différents facteurs aussi bien chimiques que génétiques conduisant à une augmentation des contractions des répétitions CTG ou à une diminution des expansions est une étape clé dans la mise en place de nouvelles thérapies chez les patients atteints de DM1. Le but est de favoriser la formation des contractions et donc de stabiliser voire ralentir la progression de la maladie. Les mécanismes d'instabilité des triplets étant communs à plusieurs pathologies liées à une expansion anormale de séquences répétées, les applications découlant de nos travaux de thèse pourront également s'appliquer pour d'autres maladies telle la chorée de Huntington. ♦

SUMMARY

Identification of new factors inducing CTG.CAG repeat contractions in Myotonic Dystrophy type 1

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is a multisystemic neuromuscular disease caused by an abnormal CTG repeat expansion in the 3'UTR region of the *DMPK* gene.

In patients, the CTG repeat size varies from fifty to thousands CTG and usually increases across generations (intergenerational instability) and over time in tissues (somatic instability). Larger expansions are associated with more severe symptoms and a decreasing age of onset. Thus, the larger expansions are often associated with the most severe clinical form of DM1 (congenital form).

Our PhD project is to identify new genetic and chemical factors reducing the number of repeats and to better understand the mechanisms underlying instability. To this end, genetic and pharmacological screenings are carried out in a HEK293 cell model allowing the rapid detection of expansions (increase in CTG repeat number) and contractions (decrease in CTG repeat number). The effects of different genes and chemical factors, selected during the screening, on the dynamics of the CTG repeat instability will be studied in a DM1 cell model. The results of our work will provide a better understanding of the mechanisms behind contractions. In addition, the identification of new pharmacological compounds promoting CTG contractions and thus reducing or even reversing the progression of disease will offer new therapeutic prospects for DM1 but also for other triplet repeat diseases. ♦

REMERCIEMENTS

Laure de Pontual remercie les membres de la SFM pour l'attribution du prix Master 2020, Capucine Trollet et Denis Furling pour les encouragements à candidater à ce prix, ainsi que l'AFM-Téléthon, l'Inserm, Sorbonne Université et l'Institut de Myologie qui soutiennent ce projet.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Paulson H. Repeat expansion diseases. *Handb Clin Neurol* 2018 ; 147 : 105-23.
2. Johnson NE, Butterfield RJ, Mayne K, et al. Population-based prevalence of myotonic dystrophy type 1 using genetic analysis of statewide blood screening program. *Neurology* 2021 ; 96 : e1045-53.
3. Harper PS, Harley HG, Reardon W, Shaw DJ. Anticipation in myotonic dystrophy: new light on an old problem. *Am J Hum Genet* 1992 ; 51 : 10-16.
4. De Antonio M, Dogan C, Hamroun D, et al. Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: a systematic registry-based study with implications for disease classification. *Rev Neurol (Paris)* 2016 ; 172 : 572-80.
5. Tomé S, Gourdon G. DM1 Phenotype variability and triplet repeat instability: challenges in the development of new therapies. *Int J Mol Sci* 2020 ; 21 : E457.
6. Ashizawa T, Anvret M, Baiget M, et al. Characteristics of intergenerational contractions of the CTG repeat in myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet* 1994 ; 54 : 414-23.
7. Morales F, Couto JM, Higham CF, et al. Somatic instability of the expanded CTG triplet repeat in myotonic dystrophy type 1 is a heritable quantitative trait and modifier of disease severity. *Hum Mol Genet* 2012 ; 21 : 3558-67.
8. Pearson CE, Edamura KN, Cleary JD. Repeat instability: mechanisms of dynamic mutations. *Nat Rev Genet* 2005 ; 6 : 729-42.
9. Savouret C, Brisson E, Essers J, et al. CTG repeat instability and size variation timing in DNA repair-deficient mice. *EMBO J* 2003 ; 22 : 2264-73.
10. Foiry L, Dong L, Savouret C, et al. Msh3 is a limiting factor in the formation of intergenerational CTG expansions in DM1 transgenic mice. *Hum Genet* 2006 ; 119 : 520-6.
11. Santillan BA, Moye C, Mittelman D, Wilson JH. GFP-based fluorescence assay for cag repeat instability in cultured human cells. *PLoS One* 2014 ; 9 : e113952.
12. Prestwick Chemical. The Prestwick chemical library, a collection of approved drugs. <https://www.prestwickchemical.com/screening-libraries/prestwick-chemical-library/> (consulté le 25/09/2021).
13. Mangin A, de Pontual L, Tsai Yu-Chih, et al. Robust detection of somatic mosaicism and repeat interruptions by long-read targeted sequencing in myotonic dystrophy type 1. *IJMS* 2021 ; 22 : 2616.
14. Procedure and Checklist - Preparing SMRTbell libraries using PacBio Barcoded Universal primers for multiplexing amplicons. PacBio, Menlo Park, CA, USA, 2020.
15. Gourdon G, Radvanyi F, Lia AS, et al. Moderate intergenerational and somatic instability of a 55-CTG repeat in transgenic mice. *Nat Genet* 1997 ; 15 : 190-2.
16. Seznec H, Lia-Baldini AS, Duros C, et al. Transgenic mice carrying large human genomic sequences with expanded CTG repeat mimic closely the DM CTG repeat intergenerational and somatic instability. *Hum Mol Genet* 2000 ; 9 : 1185-94.

TIRÉS À PART

L. de Pontual

Retrouvez toutes les Actualités de la Myologie
sur les sites de :

la Société Française de Myologie
www.sfmyologie.org

la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS
www.filmemus.fr



Contexte scientifique

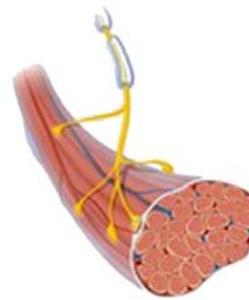
Les motoneurones (MN), qui forment les nerfs, constituent le dernier relais du circuit que suivent les informations envoyées par le système nerveux central jusqu'aux muscles effecteurs pour provoquer leur contraction. Alors que le corps cellulaire des MN réside dans la moelle épinière, l'axone qu'il projette va naviguer selon un chemin stéréotypé jusqu'à sa cible musculaire avec laquelle il formera une synapse. Tout au long de sa trajectoire, il demeure étroitement associé aux cellules de Schwann qui assurent sa myélinisation et donc la bonne conduction de l'influx nerveux. Pour atteindre leur cible, les axones moteurs sont guidés par de multiples signaux attractifs ou répulsifs qui constituent le microenvironnement de l'axone en croissance [1]. Ces signaux peuvent être diffusibles ou de « contact ». Les composants de la matrice extracellulaire (MEC) constituent la source principale de ces derniers. L'absence d'un de ces signaux se traduit généralement par le déroutage plus ou moins important des axones moteurs.

Chez le poisson zèbre, le développement du système nerveux périphérique est relativement simple. Le tronc de l'embryon s'allonge par ajout régulier de somites (qui formeront les myotomes), au sein desquels s'effectue l'axonogenèse. Cette dernière s'accomplit en deux vagues donnant naissance successivement aux motoneurones primaires (pMN) puis secondaires (sMN) [2]. Les axones des pMN empruntent à la sortie de la moelle épinière une même trajectoire appelée « chemin commun » puis effectuent une pause au point de choix, qui correspond au myosepte horizontal, pour ensuite emprunter des chemins différents pour innervier un territoire musculaire spécifique (Figure 1A). Les axones des sMN suivront quelques heures plus tard le même chemin [3]. Chez la larve et chez l'adulte, les pMN et les sMN forment ensemble deux nerfs périphériques projetant ventralement et dorsalement, chacun étant constitué d'environ soixante-dix axones [4].

Lorsqu'un nerf périphérique est endommagé ou sectionné, les MN lésés mettent en place un programme d'expression génique qui, couplé à la présence de signaux de survie locaux, leur permet de survivre et de projeter à nouveau un axone. De façon remarquable, ceux-ci repoussent en suivant précisément la même trajectoire qu'auparavant [5]. Dans les heures qui

Le rôle de la matrice extracellulaire dans la régénération des nerfs moteurs

Laurie Nemoz-Billet, Sandrine Bretaud, Florence Ruggiero



© Enzo Cohen

Institut de Génomique Fonctionnelle de Lyon, Université de Lyon, ENS de Lyon, CNRS UMR 5242, 46 allée d'Italie, Lyon F-69364, France. laurie.nemoz-billet@ens-lyon.fr

suivent la lésion, se met en place un processus de dégénérescence dite wallérienne, un prérequis indispensable à la repousse des nerfs. Ce processus inclut la rétraction de l'extrémité proximale du nerf lésé et la dégénérescence de son extrémité distale, grâce notamment à l'action conjointe des cellules de Schwann et des macrophages recrutés sur le site de la lésion. Les cellules de Schwann qui se trouvent au niveau du nerf lésé vont rapidement se différencier et sécréter des cytokines qui, en diffusant, vont attirer les macrophages. Ces deux acteurs cellulaires unissent alors leurs efforts pour éliminer les débris environnants dont notamment certains constituants de la myéline qui pourraient inhiber la régénération [6]. Chez le poisson zèbre, la régénération d'un nerf moteur périphérique qui est extrêmement rapide (et complète en 48 heures) suit pourtant le même processus [7].

Notre laboratoire a récemment montré qu'à l'instar de modèles invertébrés, comme la drosophile [8] et le nématode [9], le collagène XV joue un rôle majeur dans le guidage des axones moteurs dans l'embryon de poisson zèbre [10]. L'orthologue *col15a1b* du gène humain *COL15A1* est exprimé par les progéniteurs musculaires lents au moment de leur spécification. Ces cellules déposent le collagène XV-B (ColXV-B) très précisément au niveau du chemin commun quelques heures seulement avant le début de l'axonogenèse (Figure 1A). Des expériences de perte et de gain de fonction réalisées au laboratoire ont montré que ColXV-B est un constituant essentiel du chemin commun requis pour la croissance et le guidage des axones moteurs chez



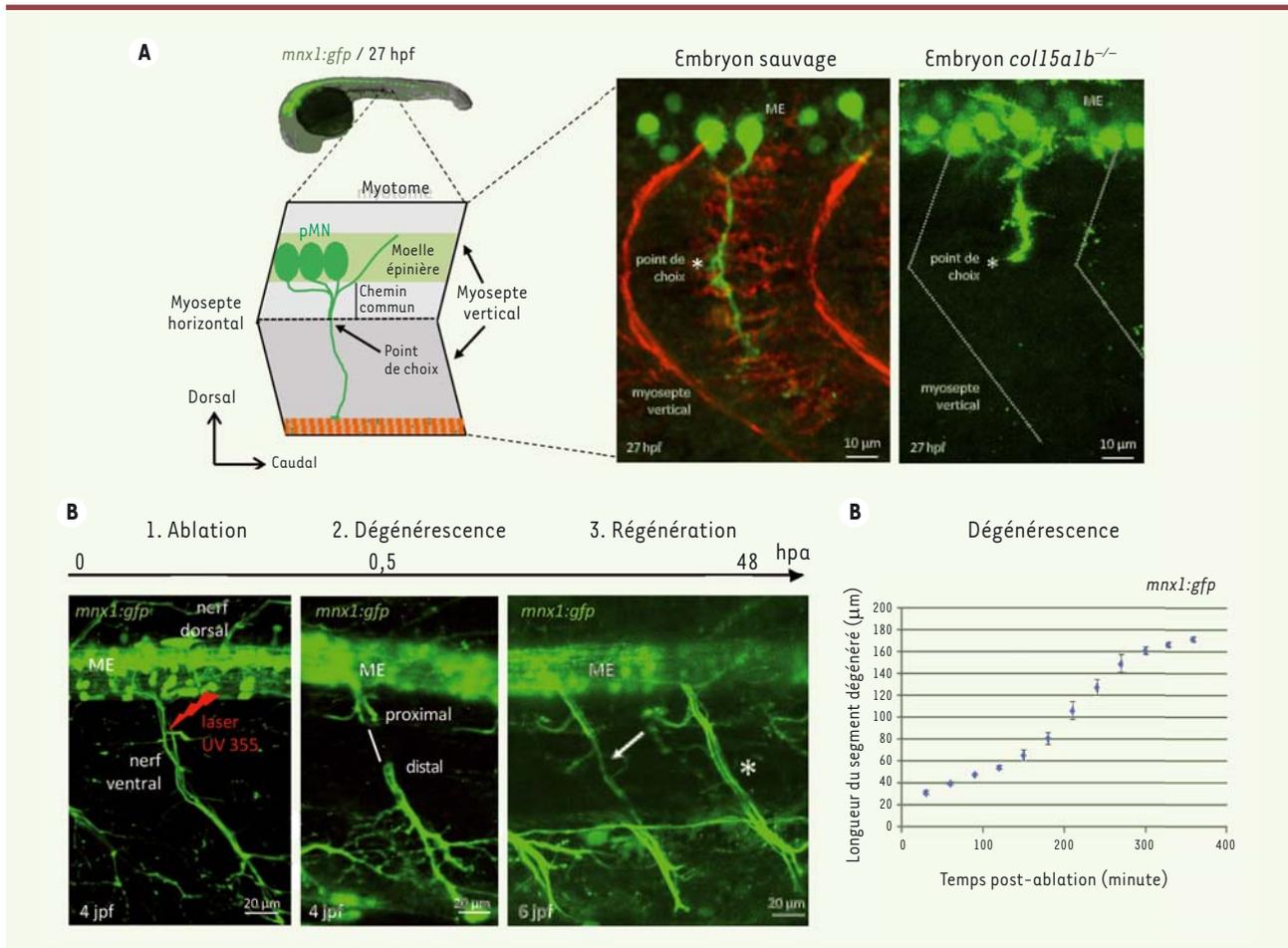


Figure 1. Régénération des nerfs périphériques chez le poisson zèbre. A. Trajectoire des axones au sein du myotome et influence de la matrice extracellulaire sur l'axonogenèse. A. Image en fluorescence d'un embryon de poisson zèbre transgénique *mnx1:gfp* à 27 hpf. La moelle épinière est visible grâce à la fluorescence des motoneurones (en vert). À ce stade, le tronc est constitué d'une succession de myotomes dont le schéma en dessous détaille l'organisation (un seul côté du myotome est représenté). Les corps cellulaires des motoneurones primaires (pMN) sont logés dans la moelle épinière et projettent chacun un axone qui suit une trajectoire stéréotypée jusqu'à sa cible musculaire pour former une synapse. Ils suivent un chemin commun et divergent dans différentes directions au point de choix pour innervent tout le myotome (une seule fibre musculaire est représentée). À droite : marquage immunofluorescent du collagène XV-B (ColXV-B) chez un embryon sauvage *mnx1:gfp* à 27 hpf. Le dépôt de ColXV (en rouge) au centre du somite cible très précisément la trajectoire de l'axone (en vert) selon un motif en barreau d'échelle. Le ColXV-B est aussi présent dans les myoseptes verticaux. En l'absence de ColXV-B (embryon mutant *col15a1b^{-/-}*), l'axonogenèse est perturbée : ici, l'axone arrête sa croissance au niveau du point de choix (astérisque). Les lignes en pointillés indiquent la position des myoseptes. **B. Régénération des nerfs chez le poisson zèbre après ablation laser.** De gauche à droite : (1) ablation du nerf ventral chez la larve *mnx1:gfp* de 4 jpf, (2) début de la dégénérescence du nerf à 0,5 heure post-ablation et (3) régénération complète du nerf lésé 48 heures post-ablation. En (2) le trait en blanc indique la distance entre les extrémités distale et proximale du nerf lésé visualisée par l'absence de fluorescence dans ce segment du nerf, en (3) la flèche indique le nerf régénéré, l'astérisque montre un nerf non lésé. **C. Dynamique de dégénérescence du nerf lésé chez les larves *mnx1:gfp*** (n = 9). Les barres d'erreurs représentent \pm SEM. pMN, motoneurone primaire ; ME, moelle épinière ; hpf, heure post-fécondation ; hpa, heure post-ablation.

l'embryon [10]. Son absence se caractérise en effet par la présence d'axones tronqués s'arrêtant au niveau du point de choix (Figure 1A). D'autres composants matriciels comme la ténascine C et le ColXIX sont également impliqués dans le développement des axones moteurs [11, 12] ; cependant, le rôle de la MEC dans ce processus reste peu documenté et est donc étudié dans notre laboratoire.

L'hypothèse de travail de notre projet de thèse est que la MEC pourrait également jouer un rôle clé dans la régénération des nerfs périphériques. Le projet vise ainsi à caractériser d'une part le possible remodelage de la MEC du chemin axonal après lésion du nerf et identifier la ou les sources cellulaires qui la synthétisent et



d'autre part, à étudier son implication dans la régénération des nerfs moteurs après transection du nerf par ablation laser, méthode mise au point au laboratoire dans le cadre d'un stage de Master 2.

Le poisson zèbre comme modèle

Le poisson zèbre est un petit vertébré originaire d'Asie qui possède un génome assez proche de l'Homme puisque 71 % des gènes humains ont un orthologue chez cet organisme modèle [13]. Ce petit vertébré séduit par les nombreux avantages qu'il présente et qui en font un excellent modèle de développement mais aussi pour l'étude de pathologies humaines. Parmi ceux-ci, on notera la rapidité et l'externalité de son développement embryonnaire mais aussi la transparence et la petite taille des embryons et larves qui facilitent la visualisation de multiples processus biologiques par imagerie *in vivo*. Par ailleurs, de multiples outils de manipulation génétique ont été adaptés à ce modèle et ont permis la création de lignées fluorescentes par transgénèse et de lignées mutantes par la technique d'édition du génome CRISPR-Cas9. Enfin, le poisson zèbre fait partie des quelques vertébrés qui possèdent une forte capacité de régénération et constitue ainsi un modèle idéal pour l'étude de la régénération de nombreux organes dont la moelle épinière, la rétine, le cœur, le foie, le rein, le pancréas mais aussi les nerfs périphériques [14].

Méthodologie

La technique d'ablation laser est réalisée sur des nerfs de larves de poisson zèbre quatre jours après fécondation des œufs (noté jpf pour jour post-fécondation). La lignée transgénique *mnx1:gfp* est utilisée car elle permet de visualiser directement les axones moteurs par fluorescence de la protéine GFP (*green fluorescent protein*). Les larves transgéniques sont anesthésiées puis placées en position latérale dans des puits (Ibidi, chambre quatre puits) et maintenues dans cette position en les enrobant d'agarose. À quatre jpf, deux nerfs moteurs sont visibles dans les larves transgéniques : un nerf ventral et un nerf dorsal ; cependant, seul le nerf ventral, plus accessible en imagerie, est analysé (Figure 1B). Afin de repérer aisément le nerf lésé ou en régénération à observer, le même nerf le long du tronc de l'animal est ciblé en prenant comme point de repère l'anus de l'animal. L'ablation est réalisée au plus près de la moelle épinière, sans l'endommager, à l'aide d'un laser UV 355 monté sur un microscope confocal inversé de type « *spinning disk* » possédant une enceinte thermo-régulée qui permet de garder les larves à une température de 28 °C qui est leur température d'élevage. Le laser illumine la région sélectionnée 150 fois pendant 11 ms, à une puissance de 50 %. L'ablation aboutit à un segment non fluorescent (GFP négatif) de 10 µm sur le nerf lésé, faisant apparaître une extrémité proximale en amont du site de lésion et une extrémité distale en aval (Figure 1B). La longueur du segment s'agrandit par la suite lors de la rétraction de la partie proximale et la fragmentation de l'extrémité distale, selon le processus de dégénérescence wallérienne. Ce processus a été suivi par vidéo-microscopie, en prenant une image toutes les 30 minutes pendant 6 heures après lésion du nerf. En mesurant pour chaque nerf lésé la distance entre

les extrémités proximale et distale sur les images obtenues, il a été possible de reconstruire la dynamique du processus et montrer ainsi que la dégénérescence complète du nerf lésé est atteinte entre 5 et 6 hpa (heure post-ablation) (Figure 1C). Afin d'étudier la régénération du nerf, les larves, après ablation du nerf, sont replacées en milieu d'élevage, libres de nager, puis remontées de la même façon à 48 hpa afin d'être analysées au microscope confocal. La régénération du nerf s'est avérée complète au moment de l'observation, ce qui est en accord avec les données de la littérature (Figure 1B) [7].

Cette technique permettra d'étudier l'implication de ColXV-B dans la régénération des nerfs moteurs dont le rôle dans l'axonogenèse a été démontré dans notre laboratoire [10], en utilisant des larves d'une lignée mutante *col15a1b^{-/-}* croisées avec la lignée *mnx1:gfp* pour visualiser la repousse des axones moteurs. Des lignées mutantes pour d'autres protéines de la MEC, décrites comme étant déposées sur le chemin axonal ou dont le rôle dans l'axonogenèse a été montré, seront générées en utilisant la méthode CRISPR-Cas9 afin d'étudier leur implication, de façon individuelle ou combinée, dans la régénération des nerfs périphériques. Ces lignées mutantes pour des protéines de la MEC seront croisées avec des lignées transgéniques fluorescentes existantes qui permettent de visualiser différents types cellulaires impliqués dans la régénération des nerfs périphériques, comme les macrophages (*mfap4:mCherry*), les neutrophiles (*mpx:gfp*) ou encore les cellules de Schwann (*sox10:mrfp*), et étudier l'impact de l'absence de ces protéines sur la dégénérescence wallérienne en vidéomicroscopie de fluorescence.

Conclusion

Ce projet permettra d'identifier les protéines de la matrice extracellulaire qui jouent un rôle clé dans la régénération des nerfs périphériques, et de connaître précisément leur rôle dans la dynamique de ce processus. Ces connaissances seront précieuses pour élaborer dans le futur de nouveaux biomatériaux conçus pour favoriser la régénération des nerfs périphériques sur de grandes longueurs chez les personnes dont les nerfs ont été endommagés. ♦

SUMMARY

The role of extracellular matrix in the regeneration of motor nerves

The motor neurons (MN) form the ultimate route to convey the commands from the central nervous system to muscles. During development, MN extend axons that follow stereotyped trajectories to their muscle targets, guided

by various attractive and repulsive molecular cues. Extracellular matrix (ECM) is a major source of guidance cues, but its role in axonal development and regeneration remains poorly documented. Regenerating axons are able to return to their synaptic target following their original trajectory. The same guidance cues could be thus involved in motor nerve regeneration. Zebrafish has become a popular model system in understanding the development of the peripheral nervous system. Thanks to the generation of fluorescent transgenic lines and the optical transparency of embryos and larvae, it allows direct visualization of axonogenesis. Additionally, and contrary to humans, its remarkable capacity to regenerate makes it well suited for the study of nerve regeneration. A laser method to ablate nerves in living zebrafish larvae has been developed in our laboratory that, combined with the use of the fluorescent *mnx1:gfp* zebrafish transgenic line, allows the follow up of the dynamics of the nerve regeneration process. To study the role of ECM proteins present in the axonal path, mutant lines for different ECM proteins (already available in our laboratory or generated in *mnx1:gfp* fish using CRISPR-Cas9 method) will be used to analyze their role during the regeneration process. These mutant lines for ECM will be crossed with existing fluorescent transgenic lines to visualize different cell types involved in the nerve regeneration, such as macrophages (*mfap4:mcherry*), neutrophils (*mpx:gfp*) or even Schwann cells (*sox10:mrfp*). Overall, this study will depict the role of ECM in nerve regeneration and will provide essential knowledge for the development of new biomaterials to promote the regeneration of injured motor nerves. ♦

NDLR

Laurie Nemoz-Billet a reçu le prix spécial du jury 2020 de la SFM pour son travail de Master.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Tessier-Lavigne M, Goodman CS. The molecular biology of axon guidance. *Science* 1996 ; 274 : 1123-33.
2. Myers PZ. Spinal motoneurons of the larval zebrafish. *J Comp Neurol* 1985 ; 236 : 555-61.
3. Beattie CE. Control of motor axon guidance in the zebrafish embryo. *Brain Res Bull* 2000 ; 53 : 489-500.
4. Westerfield M, McMurray JV, Eisen JS. Identified motoneurons and their innervation of axial muscles in the zebrafish. *J Neurosci* 1986 ; 6 : 2267-77.
5. Allodi I, Udina E, Navarro X. Specificity of peripheral nerve regeneration: interactions at the axon level. *Prog Neurobiol* 2012 ; 98 : 16-37.
6. Villegas R, Martin SM, O'Donnell KC, et al. Dynamics of degeneration and regeneration in developing zebrafish peripheral axons reveals a requirement for extrinsic cell types. *Neural Dev* 2012 ; 7-19.
7. Rosenberg AF, Wolman MA, Franzini-Armstrong C, et al. In vivo nerve-macrophage interactions following peripheral nerve injury. *J Neurosci* 2012 ; 32 : 3898-909.
8. Meyer F, Moussian B. Drosophila multiplexin (Dmp) modulates motor axon pathfinding accuracy. *Dev Growth Differ* 2009 ; 51 : 483-98.
9. Ackley BD, Crew JR, Elamaa H, et al. The NCI/endostatin domain of Caenorhabditis elegans type XVIII collagen affects cell migration and axon guidance. *J Cell Biol* 2001 ; 152 : 1219-32.
10. Guillon E, Bretaud S, Ruggiero F. Slow muscle precursors lay down a collagen XV matrix fingerprint to guide motor axon navigation. *J Neurosci* 2016 ; 36 : 2663-76.
11. Schweitzer J, Becker T, Lefebvre J, et al. Tenascin-C is involved in motor axon outgrowth in the trunk of developing zebrafish. *Dev Dyn* 2005 ; 234 : 550-66.
12. Hilario JD, Wang C, Beattie CE. Collagen XIXa1 is crucial for motor axon navigation at intermediate targets. *Development* 2010 ; 137 : 4261-9.
13. Howe K, Clark MD, Torroja CF, et al. The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. *Nature* 2013 ; 496 : 498-503.
14. Gemberling M, Bailey TJ, Hyde DR, et al. The zebrafish as a model for complex tissue regeneration. *Trends Genet* 2013 ; 29 : 357-70.

TIRÉS À PART

L. Nemoz-Billet



**Avec m/s, vivez en direct
les progrès et débats
de la biologie et de la médecine**

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org

► Les macrophages jouent un rôle essentiel au cours de la régénération musculaire. L'altération de leurs propriétés est observée lors de pathologies chroniques telles que les dystrophies musculaires où ils contribuent au développement de la fibrose musculaire. La modulation du statut inflammatoire des macrophages représente une stratégie thérapeutique pertinente pour améliorer l'homéostasie musculaire. ◀

Le muscle strié squelettique est capable de se régénérer complètement grâce aux propriétés des cellules souches musculaires, les cellules satellites, qui sont normalement localisées à la périphérie des myofibrilles dans un état quiescent. Après une lésion, les cellules satellites sont activées, elles prolifèrent, se différencient, et fusionnent pour remplacer les fibres musculaires endommagées [1]. Bien qu'indispensables au processus de régénération musculaire, elles nécessitent une coopération étroite avec d'autres types cellulaires, parmi lesquelles les cellules immunes [2]. En effet, le processus de régénération musculaire est associé à une réaction inflammatoire qui doit être étroitement contrôlée en termes d'intensité et de durée. La résolution de cette inflammation est une étape essentielle car elle permet de contenir la réaction inflammatoire afin d'éviter d'endommager le tissu sain alentour, et de démarrer la phase de récupération au cours de laquelle le muscle se régénère. Des défauts de résolution de l'inflammation sont observés dans certaines pathologies chroniques telles que les dystrophies musculaires où des lésions musculaires permanentes et asynchrones induisent des signaux inflammatoires contradictoires. Ceux-ci altèrent la réponse inflammatoire et peuvent conduire, entre autres phénomènes, au développement d'une fibrose [3].

Macrophages et régénération musculaire

Parmi les cellules inflammatoires impliquées dans la régénération musculaire survenant après une lésion aiguë, les macrophages jouent un rôle particulièrement

Cibler les macrophages dans les dystrophies musculaires ?

Gaëtan Juban

© Servier Medical Art/Creative Commons



Institut NeuroMyoGène,
Université Claude Bernard Lyon 1,
CNRS UMR 5310, Inserm U1217,
Université de Lyon, 69007 Lyon,
France.
gaetan.juban@univ-lyon1.fr

important. Chez la souris, la déplétion des monocytes circulants bloque totalement la régénération consécutive à une blessure induite par une myotoxine dans le muscle *tibialis anterior* [4]. Rapidement après la lésion, les monocytes sanguins infiltrent le muscle endommagé et se différencient en macrophages pro-inflammatoires [4] dotés de multiples fonctions (Figure 1A) : ils favorisent la prolifération des cellules satellites [5], limitent la production trop précoce de matrice extracellulaire en induisant la mort par apoptose des fibroblastes [6, 7], et constituent les principaux effecteurs de l'efferocytose, la phagocytose des débris cellulaires. L'efferocytose est une étape-clé de la résolution de l'inflammation car elle déclenche une cascade moléculaire qui aboutit à une reprogrammation transcriptionnelle permettant aux macrophages d'acquiescer un profil anti-inflammatoire [4] favorisant la différenciation et la fusion des cellules myogéniques [5], ainsi que la production de collagènes par les cellules fibroblastiques, reconstituant ainsi la matrice extracellulaire [6, 7].

AMPK et changement de statut inflammatoire des macrophages

Des études transcriptomiques chez la souris ont montré que le changement de statut inflammatoire des macrophages est caractérisé par une modification profonde de leur programme transcriptionnel, le tout associé à une reprogrammation métabolique [8]. Le statut pro-inflammatoire est caractérisé par une forte activité glycolytique, contrairement au statut anti-inflammatoire qui est associé à l'oxydation phosphorylative [8]. Cependant, il reste à établir si ce changement de programme métabolique est une conséquence du



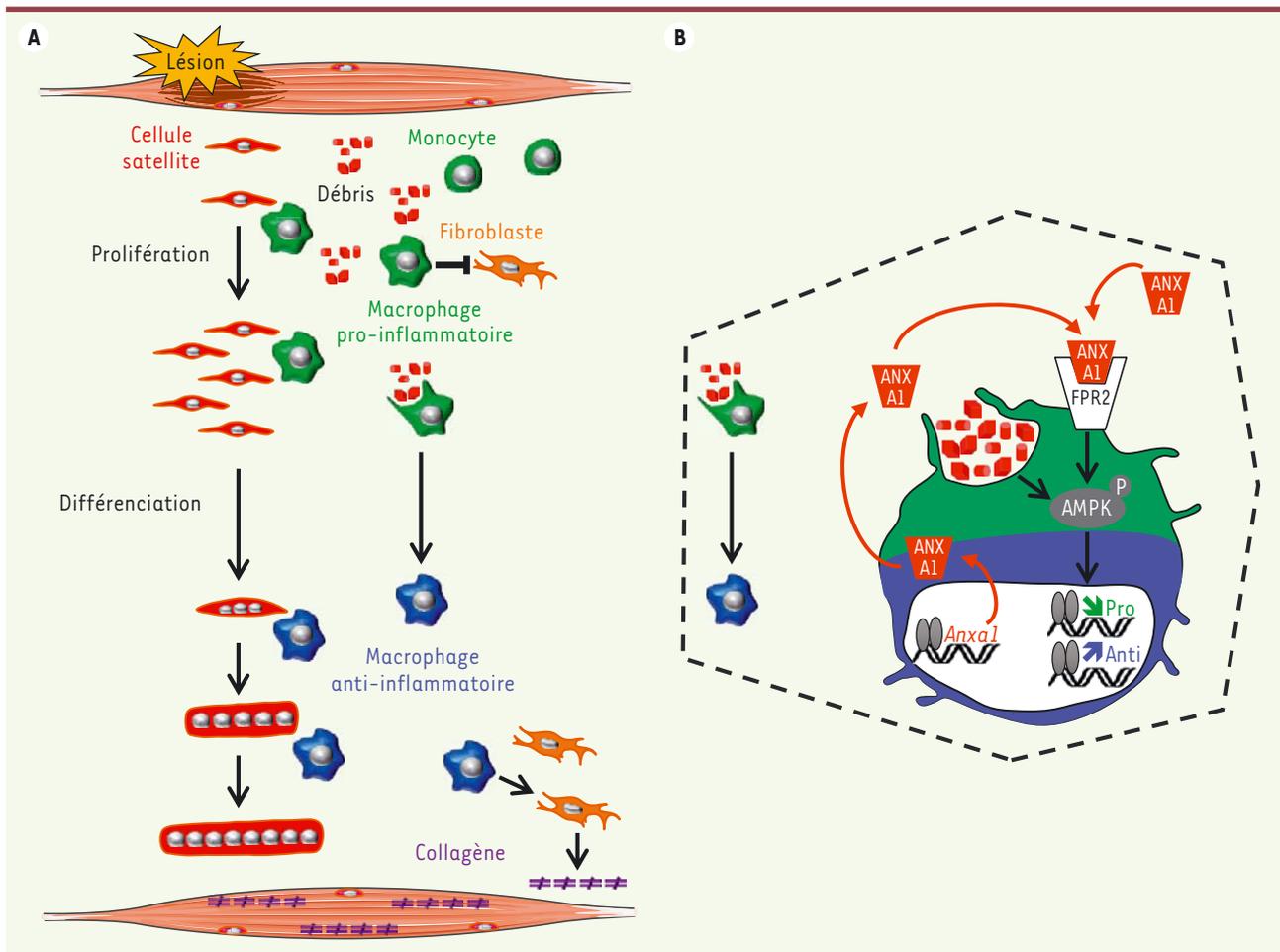


Figure 1. Rôle des macrophages au cours de la régénération musculaire. **A.** Après une lésion aiguë, des macrophages pro-inflammatoires dérivés des monocytes sanguins envahissent le tissu. Ils stimulent la prolifération des cellules satellites, induisent la mort par apoptose des cellules fibroblastiques et réalisent la phagocytose des débris cellulaires, ou efferocytose. Ceci induit un changement de statut des macrophages, qui acquièrent un profil anti-inflammatoire favorisant alors la différenciation et la fusion des cellules myogéniques ainsi que la production d'éléments de la matrice extracellulaire (comme les collagènes) par les fibroblastes. **B.** Au niveau moléculaire, l'efferocytose induit l'activation de la protéine AMPK par l'intermédiaire de sa phosphorylation, conduisant à l'extinction du programme pro-inflammatoire parallèlement à l'activation du programme anti-inflammatoire. L'activation de l'AMPK est également médiée via une production autocrine et paracrine de la protéine Annexine A1 (ANXA1) et l'activation de son récepteur FPR2.

changement inflammatoire ou s'il en est un des moteurs. Les mécanismes moléculaires régulant le changement de statut inflammatoire des macrophages induit par l'efferocytose au cours de la régénération musculaire sont peu caractérisés [9]. Cependant, notre équipe a montré que la protéine AMPK (AMP-activated kinase) joue un rôle essentiel dans ce processus [10] (Figure 1B). L'AMPK, constituée d'une sous-unité catalytique (α) et de deux sous-unités régulatrices (β et γ), est un régulateur métabolique activé par sa phosphorylation en cas de stress permettant de restaurer l'équilibre énergétique de la cellule grâce à la stimulation de l'oxydation phosphorylative [11]. Chez la souris, l'inactivation spécifique dans les macrophages du gène codant la sous-unité $\alpha 1$ de l'AMPK (seule sous-unité catalytique exprimée dans les macrophages [12]) bloque leur changement de

statut inflammatoire *in vitro* et *in vivo*, conduisant à un défaut de régénération musculaire [10]. De même, cette inactivation inhibe l'acquisition par les macrophages du statut anti-inflammatoire normalement induit par l'efferocytose *in vitro* [10]. Plus récemment, notre équipe a mis en évidence un nouveau mécanisme d'activation de l'AMPK dans les macrophages au cours de la régénération musculaire via la sécrétion autocrine et paracrine de l'Annexine A1, une protéine déjà connue pour son rôle dans la résolution de l'inflammation et sa fixation sur le récepteur FPR2 (*formyl peptide receptor 2*) exprimé à la surface des macrophages pro-inflammatoires [13].



Macrophages et fibrose musculaire

Les dystrophies musculaires, dont la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), sont des pathologies causées par des mutations de gènes codant des protéines de structure comme la dystrophine [3]. Ces mutations induisent une grande fragilité des myofibres conduisant à des cycles continus et asynchrones de régénération musculaire et à une inflammation chronique. Ceci aboutit finalement à l'établissement d'une fibrose, une composante essentielle de la pathologie étant donné la forte corrélation entre son niveau et la perte de fonction musculaire chez les patients [14]. Il n'existe actuellement pas de traitement curatif pour la DMD. Les traitements palliatifs tels que l'administration au long cours de glucocorticoïdes, bien que permettant de retarder la progression de la pathologie [15], sont associés à d'importants effets secondaires comme l'atrophie musculaire [16]. Il est donc nécessaire de

rechercher des stratégies thérapeutiques alternatives. Grâce à l'utilisation d'un modèle murin fibrosant de la DMD [17], notre équipe a identifié une population de macrophages pro-fibrosants exprimant des marqueurs pro-inflammatoires et préférentiellement associée aux zones fibrotiques dans le muscle *tibialis anterior* [7] (Figure 2A). De manière intéressante, ces macrophages sont également observés sur des coupes de muscles issus de patients atteints de DMD, mais également dans les muscles d'un modèle murin de sarcoglycanopathie, suggérant leur implication de façon plus large dans les dystrophies musculaires [7]. L'isolement de ces macrophages à partir de muscle murin fibrotique a révélé une expression anormalement élevée du gène *Ltbp4* [7], qui code une protéine nécessaire à la sécrétion de la cytokine pro-fibrosante

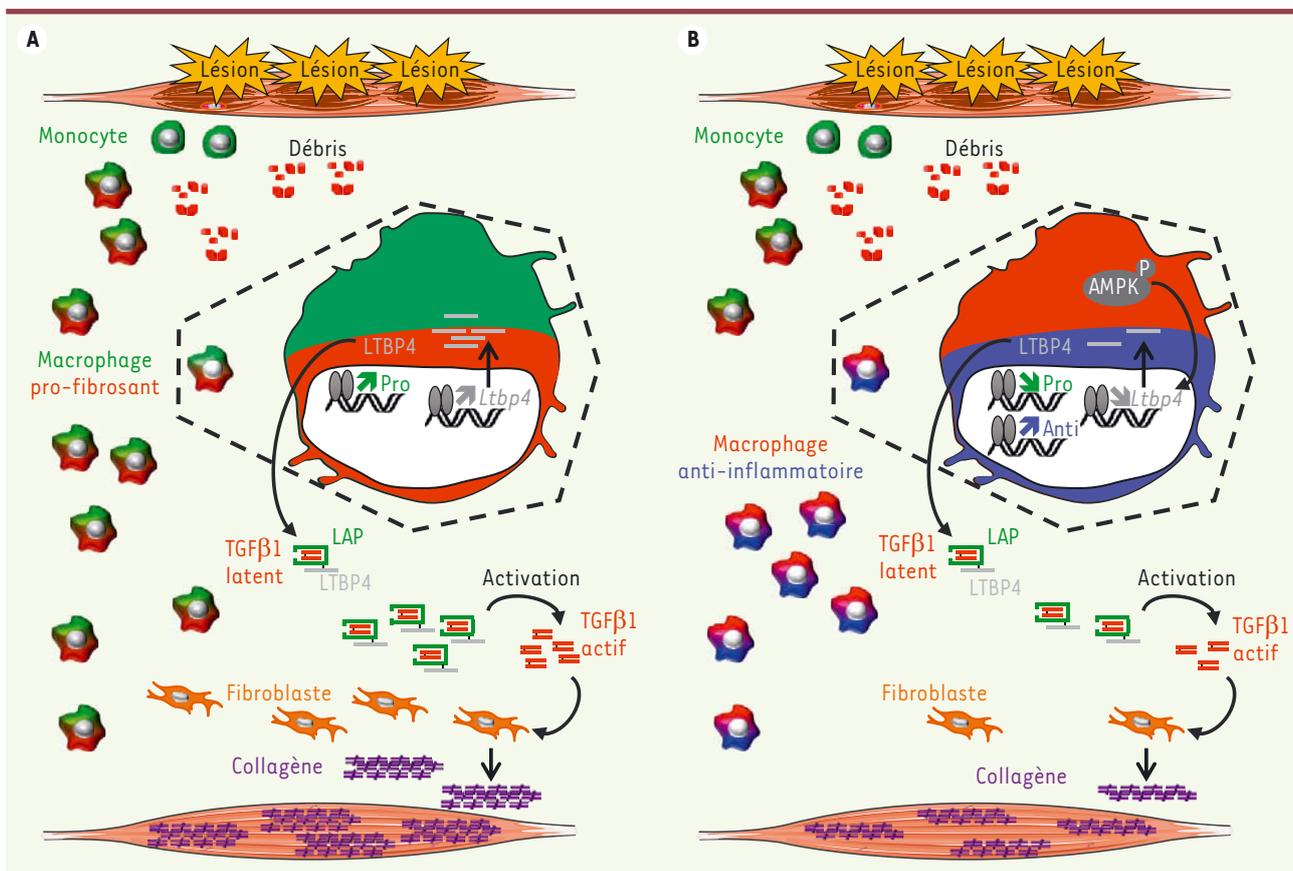


Figure 2. Rôle des macrophages dans le développement de la fibrose musculaire. **A.** Les dystrophies musculaires telles que la DMD sont caractérisées par des cycles permanents et asynchrones de régénération. Ceci est associé à une inflammation chronique caractérisée par une population de macrophages exprimant des marqueurs pro-inflammatoires et possédant des propriétés pro-fibrosantes. En raison d'une expression anormale du gène *Ltbp4* codant une protéine nécessaire à la sécrétion de la cytokine TGFβ1, ces macrophages produisent une quantité importante de TGFβ1 latent, associé au peptide LAP (Latency Associated Peptide). Une fois activé, ce TGFβ1 protège les fibroblastes de l'apoptose et stimule fortement leur production de collagènes, contribuant ainsi au développement de la fibrose musculaire. **B.** Le traitement par des activateurs de l'AMPK force le changement des macrophages vers un profil anti-inflammatoire, diminue l'expression du gène *Ltbp4* et la sécrétion de TGFβ1 latent, conduisant à une réduction de la fibrose et à une amélioration globale de l'homéostasie musculaire.

TGF β 1 sous forme latente, et dont des polymorphismes sont associés à une perte plus ou moins précoce des capacités ambulatoires des patients atteints de DMD [18]. Cette expression conduit à une sécrétion importante par les macrophages de TGF β 1 latent qui, une fois activé, favorise la survie des cellules fibroblastiques et stimule leur synthèse de collagènes, contribuant à l'établissement de la fibrose musculaire [7]. Ceci démontre le rôle majeur des macrophages dans le développement de la fibrose musculaire dans la DMD.

Activation de l'AMPK et amélioration de l'homéostasie musculaire

L'AMPK étant un élément clé dans le changement inflammatoire des macrophages, nous avons exploré la possibilité de forcer le changement de statut des macrophages pro-fibrosants vers un profil anti-inflammatoire grâce à l'utilisation d'activateurs de l'AMPK (Figure 2B). Ainsi, nous avons montré que le traitement de souris modèles de la DMD par la metformine, un activateur indirect de l'AMPK, réduit l'expression des marqueurs pro-inflammatoires par les macrophages au bénéfice des marqueurs anti-inflammatoires [7]. Ceci est associé à une diminution de l'expression du gène *Ltbp4* et à une sécrétion réduite de TGF β 1 par ces macrophages, conduisant à une réduction de la fibrose et à une amélioration importante de la fonction musculaire. L'atténuation des propriétés pro-fibrosantes des macrophages (réduction de l'expression du gène *Ltbp4* et de la sécrétion de TGF β 1) est également induite *in vitro* par l'utilisation du composé 991, un activateur allostérique de l'AMPK, confirmant ainsi son rôle dans ce processus [7]. Plus récemment, notre équipe a montré *in vitro* que le traitement de macrophages par le NaHS, un donneur du médiateur gazeux H₂S, permet l'acquisition d'un statut anti-inflammatoire favorisant la fusion des cellules myogéniques, ceci grâce à l'activation de l'AMPK [19]. En outre, le traitement de souris modèles de la DMD par le NaHS permet de moduler le statut inflammatoire des macrophages dans le muscle *in vivo*, ce qui est associé à une réduction des lésions et de la fibrose, ainsi qu'à une augmentation de la taille des myofibres, indiquant une amélioration globale de l'homéostasie musculaire [19]. L'ensemble de ces résultats montre que la modulation du statut inflammatoire des macrophages, notamment par l'activation de l'AMPK, représente une stratégie thérapeutique pertinente pour améliorer la fonction musculaire dans les dystrophies musculaires. La caractérisation exhaustive des circuits moléculaires contrôlant le changement de statut inflammatoire des macrophages induits par l'efferocytose au cours de la régénération musculaire permettra d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles. \diamond

SUMMARY

Targeting macrophages in muscular dystrophies?

Macrophages play an essential role during muscle regeneration. Alteration of their properties is observed in chronic diseases such as degenerative myopathies, where they contribute to muscle fibrosis. Modulation of macrophage inflammatory status represents a relevant therapeutic strategy to improve muscle homeostasis. \diamond

LIENS D'INTÉRÊT

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

L'auteur a reçu le Prix Impulsion de la SFM en 2020 pour l'ensemble de ses travaux de recherche.

RÉFÉRENCES

1. Yin H, Price F, Rudnicki MA. Satellite cells and the muscle stem cell niche. *Physiol Rev* 2013 ; 93 : 23-67.
2. Bentzinger CF, Wang YX, Dumont NA, et al. Cellular dynamics in the muscle satellite cell niche. *EMBO Rep* 2013 ; 14 : 1062-72.
3. Duan D, Goemans N, Takeda S, et al. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers* 2021 ; 7 : 13-9.
4. Arnold L, Henry A, Poron F, et al. Inflammatory monocytes recruited after skeletal muscle injury switch into antiinflammatory macrophages to support myogenesis. *J Exp Med* 2007 ; 204 : 1057-69.
5. Saclier M, Yacoub-Youssef H, Mackey AL, et al. Differentially activated macrophages orchestrate myogenic precursor cell fate during human skeletal muscle regeneration. *Stem Cells* 2013 ; 31 : 384-96.
6. Lemos DR, Babaeijandaghi F, Low M, et al. Nilotinib reduces muscle fibrosis in chronic muscle injury by promoting TNF-mediated apoptosis of fibro/adipogenic progenitors. *Nat Med* 2015 ; 21 : 786-94.
7. Juban G, Saclier M, Yacoub-Youssef H, et al. AMPK activation regulates LTP4-dependent TGF-beta1 secretion by pro-inflammatory macrophages and controls fibrosis in Duchenne muscular dystrophy. *Cell Rep* 2018 ; 25 : 2163-76.
8. Varga T, Mounier R, Horvath A, et al. Highly dynamic transcriptional signature of distinct macrophage subsets during sterile inflammation, resolution, and tissue repair. *J Immunol* 2016 ; 196 : 4771-82.
9. Juban G. Transcriptional control of macrophage inflammatory shift during skeletal muscle regeneration. *Semin Cell Dev Biol* 2021 ; S1084-9521(21)00162-2.
10. Mounier R, Theret M, Arnold L, et al. AMPKalpha1 regulates macrophage skewing at the time of resolution of inflammation during skeletal muscle regeneration. *Cell Metab* 2013 ; 18 : 251-64.
11. Hardie DG. AMP-activated protein kinase: an energy sensor that regulates all aspects of cell function. *Genes Dev* 2011 ; 25 : 1895-1908.
12. Sag D, Carling D, Stout RD, et al. Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase promotes macrophage polarization to an anti-inflammatory functional phenotype. *J Immunol* 2008 ; 181 : 8633-41.
13. McArthur S, Juban G, Gobetti T, et al. Annexin A1 drives macrophage skewing to accelerate muscle regeneration through AMPK activation. *J Clin Invest* 2020 ; 130 : 1156-67.
14. Desguerre I, Mayer M, Leturcq F, et al. Endomysial fibrosis in Duchenne muscular dystrophy: a marker of poor outcome associated with macrophage alternative activation. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009 ; 68 : 762-73.
15. McDonald CM, Henricson EK, Abresh RT, et al. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. *Lancet* 2018 ; 391 : 451-61.
16. Schakman O, Kalista S, Barbé C, et al. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol* 2013 ; 45 : 2163-72.
17. Desguerre I, Arnold L, Vignaud A, et al. A new model of experimental fibrosis in hindlimb skeletal muscle of adult mdx mouse mimicking muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2012 ; 45 : 803-14.
18. Flanigan KM, Ceco E, Lamar KM, et al. LTP4 genotype predicts age of ambulatory loss in duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2013 ; 73 : 481-8.
19. Saclier M, Ben Larbi S, Ly HM, et al. Interplay between myofibers and pro-inflammatory macrophages controls muscle damage in mdx mice. *J Cell Sci* 2021 ; 134.

TIRÉS À PART

G. Juban

► En marge de leur effet sur la régulation de la volémie, les peptides natriurétiques émergent depuis une vingtaine d'années comme des hormones métaboliques reliant l'activité cardiaque au métabolisme énergétique. Des travaux récents de notre équipe soulignent un nouveau rôle de ces peptides dans le contrôle du métabolisme oxydatif musculaire et ouvrent de nouvelles perspectives dans l'étude des maladies chroniques affectant les muscles squelettiques. ◀

Les peptides natriurétiques (PN) sont des hormones cardiaques connues depuis les années 1980 pour réguler la balance hydro-sodée et la volémie chez les mammifères. Cette famille regroupe plusieurs membres dont l'atrial-NP (ANP) et le B-type NP (BNP), sécrétés respectivement par l'oreillette droite et les ventricules, en réponse à une augmentation de la pression veineuse centrale et de la volémie. Les PN ciblent un récepteur biologiquement actif de type A couplé à une activité guanylyl-cyclase intrinsèque (GC-A) qui augmente la production intracellulaire de GMPc [1]. C'est en 2000 que des travaux conduits dans notre laboratoire ont mis en évidence un rôle métabolique des PN jusqu'alors insoupçonné [2]. Il apparaît de plus en plus évident que les PN exercent, hors de la sphère cardiovasculaire, de nombreux effets biologiques dans différents tissus cibles incluant les tissus adipeux, le muscle squelettique, le foie et le pancréas [3]. Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence une association entre les niveaux circulants de PN, l'obésité et le diabète de type 2 [4]. Les niveaux circulants de PN diminuent graduellement avec l'augmentation de l'indice de masse corporelle et prédisent le risque de diabète de type 2 [5]. Plusieurs polymorphismes de l'ANP et du BNP, du récepteur biologiquement actif GC-A et du récepteur de clairance (NPRC) sont associés à l'obésité abdominale, à l'hypertension artérielle et au diabète de type 2.

Contrôle du métabolisme oxydatif musculaire par les peptides natriurétiques

Cédric Moro



© Valérie Allamand

Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires (I2MC), Équipe MetaDiab, Inserm/Université Paul Sabatier UMR1297, CHU Rangueil, 1 avenue Jean Poulhès, 31432 Toulouse Cedex 4, France. cedric.moro@inserm.fr

Régulation de la balance énergétique

Des expériences menées sur des modèles animaux suggèrent que les PN et la signalisation GMPc pourraient stimuler le métabolisme énergétique et protéger des souris en régime hyperlipidique d'une prise excessive de masse grasse et de ses effets délétères sur la tolérance au glucose. Ainsi, des souris transgéniques ayant un niveau circulant élevé de BNP (BNP-Tg) ont, par rapport aux souris contrôles, une prise de poids atténuée lorsqu'elles sont nourries avec un régime enrichi en lipides [6]. Ceci pourrait s'expliquer notamment par une augmentation de la consommation d'oxygène et de l'oxydation lipidique au niveau de l'organisme entier. De plus, des souris surexprimant globalement la protéine kinase GMPc-dépendante PGK-I (PGK-Tg) sont plus minces en régime standard et résistent à la prise de poids induite par un régime gras par rapport aux souris sauvages. A l'inverse, des souris partiellement invalidées pour le récepteur biologiquement actif GC-A (GC-A^{+/-}), deviennent plus susceptibles à l'obésité et intolérantes au glucose [6]. Ces souris ont une prise de poids et une glycémie augmentées lors d'un régime hyperlipidique. Par ailleurs, nous avons relevé qu'un traitement d'une durée de quatre semaines de souris rendues obèses par un régime hyperlipidique avec du BNP, améliorait la tolérance au glucose des animaux, diminuait le contenu lipidique intramyocellulaire et augmentait l'oxydation des lipides dans le muscle squelettique [7]. Les effets protecteurs des PN contre l'obésité et ses complications



métaboliques pourraient être liés à une amélioration de l'utilisation des lipides et du métabolisme oxydatif dans le muscle squelettique.

Régulation du métabolisme oxydatif musculaire

Nous avons pu montrer qu'un exercice physique aigu augmente les niveaux circulants d'ANP de manière intensité d'exercice-dépendante, tandis que le BNP varie très peu [8]. Dans une étude clinique interventionnelle, nous avons observé une augmentation de l'expression du GC-A musculaire conjointement à une amélioration globale de la capacité oxydative musculaire chez des sujets obèses après huit semaines d'entraînement en endurance [9]. Nous avons ensuite montré qu'une activation de la voie PN/GMPc dans des cultures primaires de myotubes humains pouvait induire l'expression de *peroxisome proliferator activated-receptor-γ* (PPAR) *co-activator-1α* (PGC1α), un co-activateur transcriptionnel majeur de la biogenèse mitochondriale (Figure 1). Le mécanisme semble impliquer une régulation transcriptionnelle de PGC1α par le GMPc via le facteur de transcription ATF-2 (*Activating Transcription Factor 2*), tandis que l'expression de PPAR-δ, un facteur de transcription régulant le métabolisme oxydatif, ne semble pas affectée. L'induction de PGC1α par les PN se traduit par une activation de l'expression des gènes de la phosphorylation oxydative. Nous observons également une induction de l'expression de deux protéines impliquées dans la conductance aux protons, l'*adenine nucleotide translocase 1* (ANT1) et la protéine découplante 3 (UCP3), ainsi que des transporteurs aux acides gras, *fatty acid binding protein-3* (FABP3) et CD36. Ces événements moléculaires se traduisent par une augmentation de la respiration mitochondriale maximale et découplée d'une part, et de l'oxydation des lipides d'autre part [9] (Figure 1). Fait marquant, les PN miment *in vitro* les effets de l'entraînement en endurance *in vivo* qui s'accompagne chez les sujets d'une augmentation du métabolisme de repos indépendamment de la masse maigre et de la consommation maximale d'oxygène. Des résultats récents de

notre équipe indiquent que des souris totalement déficientes ANP (ANP KO) ou partiellement déficientes pour le récepteur GC-A (GC-A^{+/-}) présentent une diminution des capacités d'endurance à l'exercice, une diminution du nombre de fibres glycolytiques de type IIa et une dysfonction mitochondriale dans leurs muscles squelettiques (données non publiées).

Conclusion

Ces travaux démontrent un rôle physiologique majeur de l'ANP dans la régulation du métabolisme oxydatif musculaire. Ils soulignent également un dialogue endocrine insolite entre le cœur, les tissus adipeux et le muscle squelettique coordonné par les PN. Le cœur pourrait ainsi ajuster la disponibilité en acides gras à sa propre demande ainsi qu'à celle du muscle squelettique en activité au cours de l'exercice physique. Ce système permettrait également de coupler les adaptations physiologiques cardiaques à celles du muscle squelettique en réponse à l'exercice prolongé. Ces travaux ouvrent de nouvelles perspectives pour étudier les effets de l'ANP dans les maladies chroniques affectant les muscles squelettiques. ♦

SUMMARY

Natriuretic peptides control of skeletal muscle oxidative metabolism

Besides their well-known effect in the regulation of blood volume, natriuretic peptides have emerged during the last two decades as key metabolic hormones linking cardiac function to energy metabolism. Recent work from our laboratory underscores a new role of these peptides in the control of oxidative metabolism

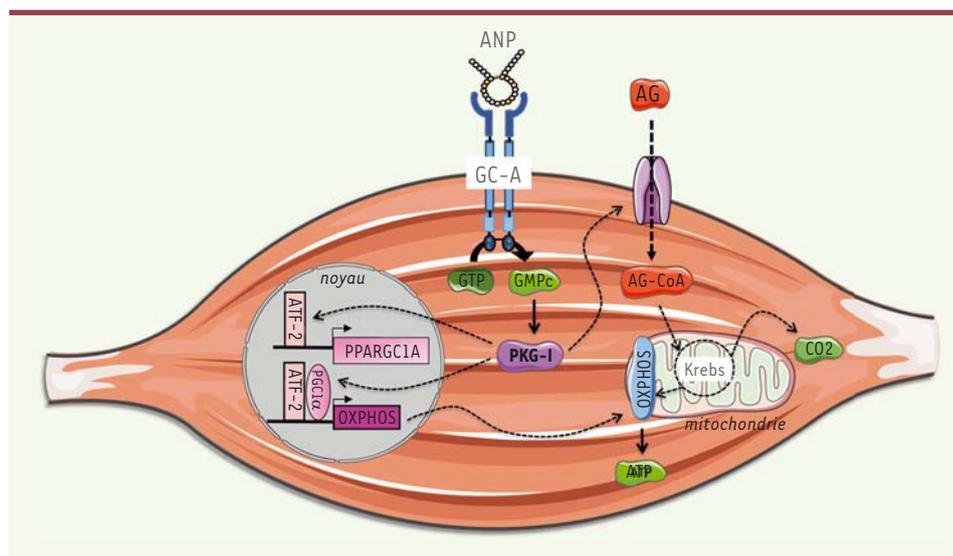


Figure 1. Mécanisme moléculaire du contrôle du métabolisme oxydatif musculaire par le peptide atrial natriurétique. AG : acides gras ; ATF-2 : Activating Transcription Factor 2 ; ANP : peptide atrial natriurétique ; GC-A : récepteur guanylyl cyclase-A ; OXPHOS : chaîne de phosphorylation oxydative ; PKG-I : protéine kinase GMPc-dépendante ; PGC1α : peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1α.



in skeletal muscle and open novel perspectives in the field of chronic diseases affecting skeletal muscles. ♦

REMERCIEMENTS

Les travaux discutés dans cet article ont reçu le soutien de la Société Francophone du Diabète et de l'European Federation for the Study of Diabetes. Ils font également l'objet d'une communication orale lors des Journées de la Société Française de Myologie (congrès de Saint-Étienne, novembre 2021).

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Kuhn M. Molecular physiology of membrane guanylyl cyclase receptors. *Physiol Rev* 2016 ; 96 : 751-804.
2. Lafontan M, Moro C, Berlan M, et al. Control of lipolysis by natriuretic peptides and cyclic GMP. *Trends Endocrinol Metab* 2008 ; 19 : 130-7.
3. Moro C, Lafontan M. Natriuretic peptide and cGMP signaling control of energy homeostasis. *Am J Physiol Heart Circ Phys* 2012 ; 304 : H358-68.
4. Wang TJ, Larson MG, Keyes MJ, et al. Association of plasma natriuretic peptide levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals. *Circulation* 2007 ; 115 : 1345-53.
5. Magnusson M, Jujic A, Hedblad B, et al. Low plasma level of atrial natriuretic peptide predicts development of diabetes: the prospective Malmo diet and cancer study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ; 97 : 638-45.
6. Miyashita K, Itoh H, Tsujimoto H, et al. Natriuretic peptides/cGMP/cGMP-dependent protein kinase cascades promote muscle mitochondrial biogenesis and prevent obesity. *Diabetes* 2009 ; 58 : 2880-92.
7. Coue M, Badin PM, Vila IK, et al. Defective natriuretic peptide receptor signaling in skeletal muscle links obesity to type 2 diabetes. *Diabetes* 2015 ; 64 : 4033-45.
8. Moro C, Pillard F, de Glisezinski I, et al. Sex differences in lipolysis-regulating mechanisms in overweight subjects: effect of exercise intensity. *Obesity* 2007 ; 15 : 2245-55.
9. Engeli S, Birkenfeld AL, Badin PM, et al. Natriuretic peptides enhance the oxidative capacity of human skeletal muscle. *J Clin Invest* 2012 ; 122 : 4675-79.

TIRÉS À PART

C. Moro



WMS2022
11-15 October 2022,
Halifax, Canada

wms2022.com



SAVE THE DATE

The 27th International Annual Congress of the World Muscle Society will be held for the first time in Canada in Halifax on the Maritime coast of Nova Scotia.

Located on one of the world's largest natural harbours, Halifax is Atlantic Canada's largest city with a quintessential maritime feel. A vibrant seacoast city wrapped in history and nature; Halifax is conveniently linked to major destinations around the world through the award-winning Halifax Stanfield International Airport. It is geographically closer to Boston and New York than any other Canadian city, and over one hour closer by plane to Europe than any other major North American city.

The Halifax Convention Centre is situated in the heart of downtown Halifax, just steps from the ocean. The newly opened state-of-the-art facility has 120,000 square feet of flexible event space, features a bright and iconic atrium arrival area, and natural light throughout most of the facility. Delegates will experience warm East Coast hospitality and find the best local dining, and fantastic arts and culture, all within an easy stroll from the centre's doorstep.

We look forward to welcoming you to Halifax in 2022!



wms2022.com

#wms2022

► Certaines formes de myopathies telles que la dystrophie musculaire de Duchenne entraînent une dégénérescence progressive des muscles chez le patient. Ceci se traduit par l'apparition d'une scoliose dont la gravité augmente au cours du temps. La norme clinique pour le suivi de la scoliose consiste à réaliser un examen radiographique. Malheureusement, l'exposition répétée aux rayons X est nocive pour la santé du patient. L'échographie est une technique d'imagerie médicale non irradiante qui utilise des ondes ultrasonores (US). Cependant, l'interprétation des échographies de vertèbres est souvent difficile en raison de la qualité variable des images. En réponse à ce défi, nous présentons une méthode pour localiser automatiquement les vertèbres sur les échographies. La validation de cette approche reproductible laisse à penser qu'il serait possible, à terme, de remplacer une partie des examens radiographiques standards par l'échographie. ◀

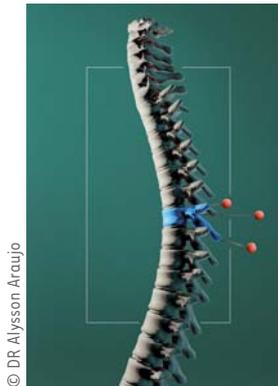
Introduction

La scoliose est caractérisée par une déformation en 3D de la colonne vertébrale. Cette déformation présente un risque potentiel d'aggravation au cours du temps. Par conséquent, il est nécessaire de réaliser un examen radiographique périodique afin d'évaluer la progression de la déformation. C'est notamment le cas pour les scolioses progressives causées par certaines formes de myopathies telle que la dystrophie musculaire de Duchenne [1]. Un examen radiographique tous les six mois est alors préconisé durant la période de croissance pubertaire. La fréquence des examens peut ensuite être réduite à un an, une fois la maturité squelettique atteinte. Malheureusement, ceci entraîne une exposition répétée aux radiations préjudiciable à la santé du patient [2].

L'échographie main-libre [3] représente une alternative aux rayons X. Lors d'une acquisition par écho-

Extraction automatique de repères vertébraux à partir d'échographies

Arnaud Brignol^{1,2}, Farida Cheriet^{2,3}, Catherine Laporte^{1,2}



© DR Alysson Araujo

¹École de Technologie Supérieure, Montréal, Canada.

²CHU Sainte-Justine, Montréal, Canada.

³École Polytechnique Montréal, Canada.

arnaud.brignol.1@etsmtl.net

graphie à main levée, une sonde US standard 2D est couplée avec un capteur de position 3D [4]. Typiquement, la surface postérieure des vertèbres est segmentée et des repères anatomiques tels que le processus épineux, les lames et les processus transverses sont utilisés pour évaluer la sévérité de la déformation scoliotique [5]. La norme clinique pour évaluer la scoliose est l'angle de Cobb, qui est mesuré à partir d'une radiographie antéro-postérieure [6]. Bien que les vertèbres apparaissent moins clairement sur les échographies que les radiographies (seule la surface postérieure est visible), différentes approches pour estimer l'angle de Cobb par proxy telles que les méthodes du centre des lames [7], de l'angle du processus épineux [8] et de l'angle des processus transverses [9] ont été proposées.

Cependant, le contraste variable des échographies durant les acquisitions US main-libre rend difficile l'interprétation de ces dernières. En particulier, la vertèbre apparaît avec une forte intensité seulement si l'axe de la sonde est positionné de façon orthogonale à la surface osseuse. Ceci rend plus difficile la localisation précise de structures osseuses, tel le processus épineux, du fait de la visibilité partielle dans le plan transverse. De ce fait, les méthodes précédemment citées pour estimer l'angle de Cobb à partir d'échographies sont manuelles ou semi-automatiques [7-9]. Il revient alors généralement au clinicien d'interpréter ces images. La pertinence de l'interprétation est donc sujette à son expertise, en plus de lui prendre un temps précieux.

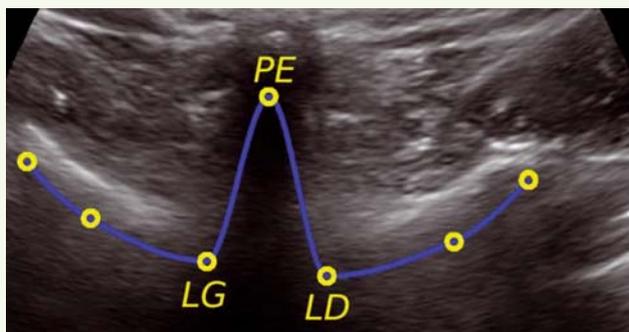


Figure 1. La forme en W de la vertèbre (en bleu) avec trois repères anatomiques (PE : processus épineux, LG : lame gauche et LD : lame droite) en jaune (© Substance ETS).

Méthode

En réponse à ce défi, nous proposons d'extraire de façon automatique des repères anatomiques sur les vertèbres. La vertèbre présente une forme typique en W sur les échographies, laquelle est divisée en deux V par un axe de symétrie vertical (Figure 1). Le point de jonction entre ces deux V correspond au processus épineux (PE), tandis que la partie la plus éloignée de l'axe de symétrie de chaque V correspond respectivement aux lames gauche (LG) et droite (LD) de la vertèbre.

Ces informations sont utilisées pour extraire de façon reproductible un repère dans chacune des zones anatomiques : PE, LG, LD (Figure 2). Les sommes respectives des intensités des pixels selon les lignes (à droite) et les colonnes (en haut) sont calculées (en bleu) puis normalisées (en vert). Les repères anatomiques sont finalement identifiés en se basant sur les passages par zéro (en rouge).

Validation

Notre méthode a été validée par deux expériences [10]. D'une part, les vertèbres d'un cadavre de porc ont été acquises en 3D par échographie à main levée. Le volume 3D correspondant a aussi été reconstruit par tomographie à densité (CT Scan) comme référence. La section CT correspondant à chaque échographie est ainsi obtenue à partir d'une transformation géométrique. D'autre part, les vertèbres de cinq sujets sains ont été acquises par échographie 2D avec des sondes US curvilinéaire (6C2) et linéaire (14L5). Trois observateurs expérimentés ont manuellement annoté les repères vertébraux pour chaque échographie. La position moyenne des trois annotations a été prise comme référence.

Résultats

Le Tableau 1 montre les sommes des distances moyennes (SDM) entre les positions des repères extraits de façon automatique (notre méthode) et les méthodes de référence (tomographie à densité ou annotation manuelle moyenne) pour les trois repères vertébraux extraits.

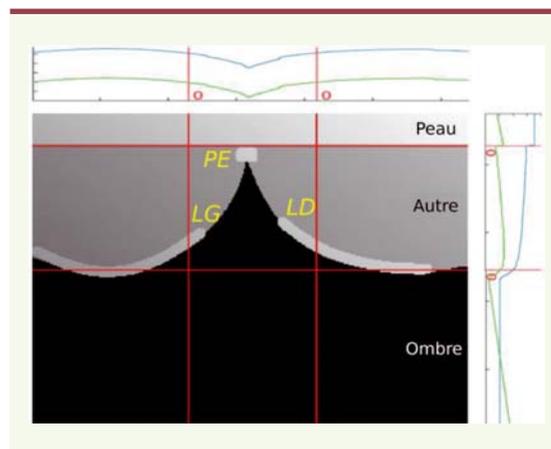


Figure 2. Représentation schématique de l'échographie de vertèbre avec les sommes des intensités des pixels selon les lignes (à droite) et les colonnes (en haut) avant (en bleu) et après (en vert) normalisation (© Substance ETS).

La SDM est inférieure à 2 mm lorsque l'échographie est de bonne qualité, ce qui satisfait à la précision clinique requise pour planifier des chirurgies du rachis [11]. La sonde curvilinéaire (6C2) offre une meilleure visibilité en profondeur que la sonde linéaire (14L5), expliquant ainsi que les résultats soient moins bons pour les lames dans le second cas. La Figure 3 montre les résultats obtenus avec notre méthode sur le cadavre de porc, et les sujets sains pour les sondes 6C2 et 12L5.

À titre de comparaison, l'annotation manuelle d'une échographie prend environ 30 secondes, tandis que l'annotation automatique par notre méthode dure moins d'une seconde. Notre méthode représente par conséquent une solution reproductible et rapide pour l'analyse des échographies de vertèbres.

Conclusion

Nos résultats sont prometteurs et indiquent qu'il serait possible de remplacer à terme une partie des examens radiographiques par un examen échographique. L'exposition du patient aux radiations s'en trouverait ainsi réduite. Des examens échographiques plus fréquents permettraient de réaliser un meilleur suivi de la scoliose, ainsi que de proposer un traitement plus adapté au cas de chaque patient. ♦

SUMMARY

Automatic extraction of vertebral landmarks from ultrasound images

Some forms of myopathies such as Duchenne muscular dystrophy cause a progressive degeneration of the patient's muscles. This results in the development of scoliosis, which

Données	Repères	SDM (mm)
Cadavre de porc (n=50)	PE	0,55 ± 0,89
	LG	1,43 ± 1,08
	LD	0,71 ± 0,99
	PE + LG + LD	0,90 ± 1,05
Sujets sains : 6C2 (n=18)	PE	0,65 ± 0,48
	LG	1,47 ± 1,20
	LD	1,30 ± 1,27
	PE + LG + LD	1,14 ± 1,08
Sujets sains : 14L5 (n=17)	PE	0,70 ± 1,54
	LG	4,95 ± 1,95
	LD	4,96 ± 2,37
	PE + LG + LD	3,54 ± 2,69

Tableau 1. Somme des distances moyennes pour les repères vertébraux extraits : processus épineux (PE), lame gauche (LG) et lame droite (LD). Sondes US curvilinéaires (6C2).

increases in severity over time. The clinical standard for monitoring scoliosis is to perform an X-ray on a regular basis. Unfortunately, repeated exposure to X-rays is harmful to the patient's health. Ultrasound imaging is a radiation-free modality that uses ultrasound (US) waves. However, the interpretation of vertebral ultrasound images is often difficult due to the variable quality of the image. In order to tackle this challenge, we present a method to localize the vertebrae on US images automatically. The validation of this reproducible approach suggests that it would be possible, in the long term, to replace part of the X-ray exams by US imaging. ♦

REMERCIEMENTS

Ce projet de recherche a été financé par le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Apkon SD, Alman B, Birnkrant DJ, et al. Orthopedic and surgical management of the patient with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics* 2018 ; 142 (suppl 2) : S82-9.
2. Luo TD, Stans AA, Schueler BA, et al. Cumulative radiation exposure with EOS imaging compared with standard spine radiographs. *Spine Deformity* 2015 ; 3 : 144-50.
3. Zheng YP, Lee TTY, Lai KKL, et al. A reliability and validity study for Scolioscan: a radiation-free scoliosis assessment system using 3D ultrasound imaging. *Scoliosis Spinal Disord* 2016 ; 11 : 1-15.
4. Mozaffari MH, Lee WS. Freehand 3-D ultrasound imaging: a systematic review. *Ultrasound Med Biol* 2017 ; 43 : 2099-124.
5. Young M, Hill DL, Zheng R, et al. Reliability and accuracy of ultrasound measurements with and without the aid of previous radiographs in adolescent idiopathic scoliosis (AIS). *Eur Spine J* 2015 ; 24 : 1427-33.
6. Wang J, Zhang J, Xu R, et al. Measurement of scoliosis Cobb angle by end vertebra tilt angle method. *J Orthopaedic Surg Res* 2018 ; 13 : 1-7.
7. Chen W, Le LH, Lou EH. Reliability of the axial vertebral rotation measurements of adolescent idiopathic scoliosis using the center of lamina method on ultrasound images: in vitro and in vivo study. *Eur Spine J* 2016 ; 25 : 3265-73.

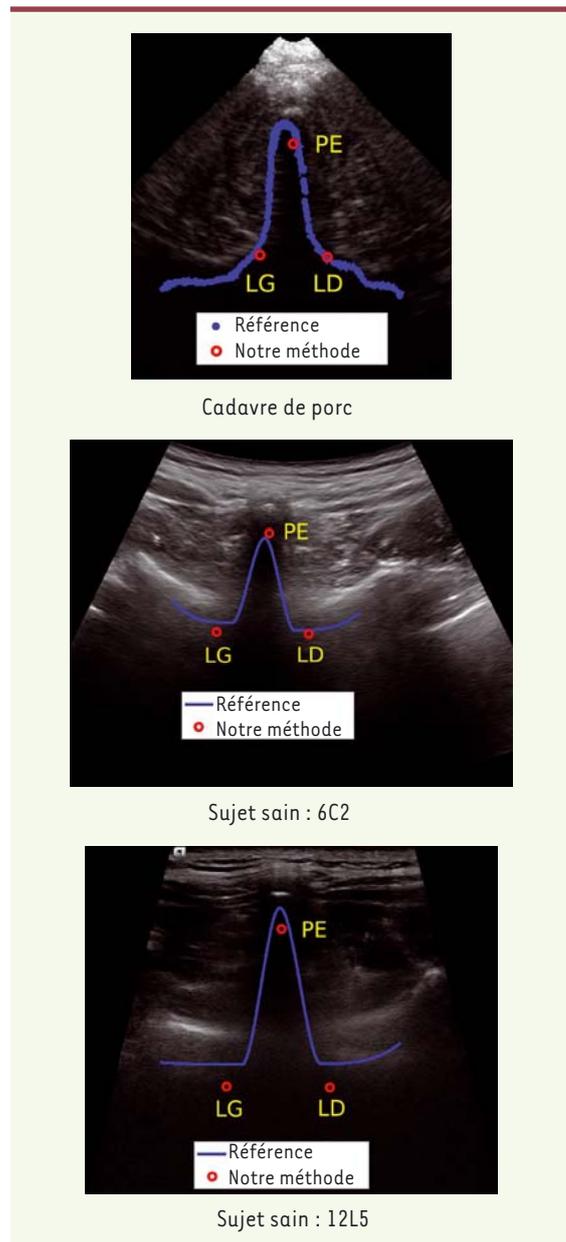


Figure 3. Extraction automatique des repères anatomiques (PE : processus épineux, LG : lame gauche et LD : lame droite) (© Arnaud Brignol).

8. Li M, Cheng J, Ying M, et al. Could clinical ultrasound improve the fitting of spinal orthosis for the patients with AIS? *Eur Spine J* 2012 ; 21 : 1926-35.
9. Ungi T, King F, Kempston M, et al. Spinal curvature measurement by tracked ultrasound snapshots. *Ultrasound Med Biol* 2014 ; 40 : 447-54.
10. Brignol A, Gueziri HE, Cheriet F, et al. Automatic extraction of vertebral landmarks from ultrasound images: A pilot study. *Comput Biol Med* 2020 ; 122 : 103838.
11. Cleary K. Final report of the technical requirements for image-guided spine procedures workshop. *Computer Aided Surg* 2000 ; 5 : 180-215.

TIRÉS À PART

A. Brignol

> L'amyotrophie spinale proximale liée au gène *SMN1* (SMA) est une maladie neuromusculaire invalidante dont l'histoire naturelle a été sensiblement modifiée ces dernières années du fait de l'apparition de thérapies innovantes. Le registre SMA France a été mis en place en 2020 afin de mieux connaître la pathologie et répondre au besoin de données en vie réelle induit par l'arrivée de ces nouveaux médicaments. Le but est aussi d'essayer d'identifier les meilleures stratégies thérapeutiques et d'améliorer *in fine* la prise en charge de ces patients. Ce registre a le statut d'entrepôt de données de santé et collecte des informations rétrospectives et prospectives de patients SMA de tous types, génétiquement confirmés, traités ou non par thérapies innovantes, et suivis dans les centres du réseau FILNEMUS. La population-cible est estimée à 1000 patients, dont la moitié d'âge pédiatrique. Au 1^{er} octobre 2021, 666 patients ont été inclus dans la base (357 enfants et 309 adultes) par 44 des 51 centres spécialisés du réseau neuromusculaire FILNEMUS ayant accepté de participer. Parmi ces patients, 150 étaient de type 1 (22 %), 278 (42 %) de type 2, 232 (35 %) de type 3, et 4 de type 4 (1 %). <

Introduction

L'amyotrophie spinale proximale liée au gène *SMN1* (aussi connue sous le terme de SMA, pour *spinal muscular atrophy*) est une maladie neuromusculaire sévère caractérisée par une atrophie et une faiblesse musculaire progressive, conduisant à une paralysie irréversible. L'histoire naturelle de la maladie a été modifiée ces dernières années suite à l'apparition de thérapies innovantes ciblées. Cette révolution thérapeutique est à l'origine d'enjeux importants au niveau clinique, économique et éthique.

Le registre national SMA France : des résultats déjà encourageants

Margaux Lemoine¹, Marta Gomez^{2,3*},
Lamia Grimaldi¹, J. Andoni Urtizberea⁴,
Susana Quijano-Roy^{4*}



© Valérie Allamand

¹URC APHP Paris-Saclay, France.
²Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires, Filnemus, Université Paris Saclay, Garches, France.
³European Reference Center Network (Euro NMD ERN).
⁴Institut de Myologie, Paris, France.
*ont contribué de manière identique
margaux.lemoine@aphp.fr

Le registre français des amyotrophies spinales – ou registre SMA France – a été mis en place dès janvier 2020 en vue d'améliorer les connaissances générales sur la maladie tout en essayant de répondre au besoin de données en vie réelle des patients atteints de SMA pris en charge en France.

SMA

Physiopathologie

La SMA est une maladie génétique invalidante causée par des délétions récessives ou des mutations ponctuelles du gène *SMN1* (situé sur le chromosome 5q) entraînant une dégénérescence des motoneurons alpha de la corne antérieure de la moelle épinière et conduisant à une atrophie qui peut aussi affecter la fonction respiratoire dans les formes les plus graves. La sévérité de la pathologie est très variable et montre un continuum allant des formes les plus sévères (à début prénatal) aux formes les plus bénignes débutant à l'âge adulte. Les différences phénotypiques s'expliquent, pour partie, par la présence d'un deuxième gène, *SMN2* (homologue centromérique de *SMN1*), qui fournit une quantité résiduelle variable de protéine SMN fonctionnelle. Cette suppléance permet d'expliquer l'existence de phénotypes moins sévères.

La classification actuelle des patients atteints de SMA comprend quatre types, de 1 (forme la plus sévère) à 4, en fonction de l'âge



Type et sous-type	Âge de survenue de la SMA (proportion parmi les patients SMA)	Meilleure fonction motrice acquise	Espérance de vie sans traitement	Caractéristiques cliniques
1	0-6 mois (50-60 %)	Pas de position assise	< 2 années	Faiblesse musculaire, enfant « mou », toux faible, difficultés de déglutition, aréflexie, fasciculations de la langue, respiration paradoxale
1A	Présentation congénitale	Pas de tenue de la tête		
1B	1-3 mois	Pas de tenue de la tête		
1C	3-6 mois	Tenue de la tête sans aide		
2	7-18 mois (30 %)	Position assise mais marche jamais acquise	> 2 années Âge adulte	Retard au développement moteur, faiblesse musculaire, tremblements fins des extrémités supérieures, toux faible, scoliose, contractions articulaires
3	> 18 mois et ≤ 18 ans (10 %)	Marche autonome acquise	Âge adulte	Faiblesse musculaire variable, scoliose, contractions articulaires, perte de la capacité de marche
3A	18 mois - 3 ans			
3B	> 3 ans			
4	Après 18 ans (1 %)	Marche autonome acquise	Âge adulte	Variable mais faiblesse musculaire légère

Tableau 1. Classification des différents types et sous-types de SMA [3].

d'apparition des premiers symptômes et les capacités motrices fonctionnelles maximales acquises. Des formes intermédiaires au pronostic différent ont été décrites augmentant le spectre clinique de la maladie. Ces différents types et sous-types sont décrits dans le *Tableau 1* [3].

Prévalence

La prévalence de la SMA est variable selon les pays, avec une prévalence moyenne d'environ 20 pour 100 000 naissances vivantes en Europe. Elle représente la cause monogénique la plus fréquente de mortalité infantile [1,2]. L'incidence estimée en Europe est de 2,6 pour 100 000 se répartissant selon les types de SMA comme suit : 0,26/100 000 pour les patients de type 1 ; 1,23 pour le type 2 ; 1,1 pour le type 3 et 0,32 pour le type 4. La proportion des types à la naissance est également détaillée dans le *Tableau 1* [3].

Diagnostic

En pratique courante, le diagnostic de l'amyotrophie spinale est très exceptionnellement posé en l'absence de symptômes cliniques. Ceux-ci sont généralement très évocateurs, même si l'on note, dans un nombre non négligeable de cas, une certaine errance diagnostique. Le diagnostic de la SMA repose sur les antécédents familiaux éventuels et

sur la suspicion clinique à l'examen. Le diagnostic est rapidement confirmé par un test génétique spécifique (recherche des mutations du gène *SMN1* en biologie moléculaire) [2].

Thérapies innovantes

La prise en charge d'un patient atteint de SMA est symptomatique et nécessite une approche pluridisciplinaire médico-chirurgicale, éducative, psychologique et sociale. Cette prise en charge comprend notamment la kinésithérapie, l'ergothérapie, une assistance respiratoire (ventilation invasive ou non invasive) et/ou nutritionnelle (gastrostomie) selon les cas. Au cours des dernières années, plusieurs thérapies spécifiques ciblant la SMA ont été développées par l'industrie pharmaceutique et leur utilisation a conduit à une évolution des recommandations internationales en matière de standards de soins. Initialement cantonnés à l'accompagnement et aux soins palliatifs, surtout dans les formes les plus sévères, les soins sont désormais plus pro-actifs. Trois thérapies innovantes sont aujourd'hui disponibles en France.

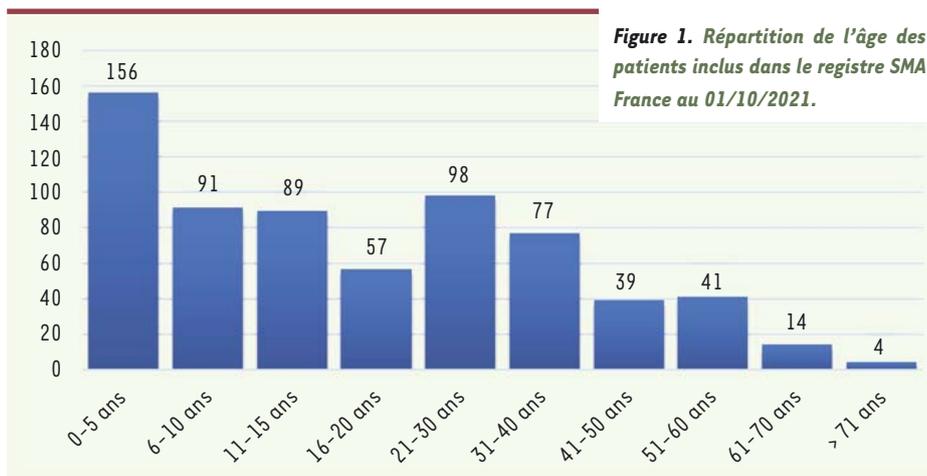


Figure 1. Répartition de l'âge des patients inclus dans le registre SMA France au 01/10/2021.

Registre SMA France

Mise en place du registre

Le registre SMA France a été mis en place en janvier 2020, d'abord sous la forme d'une étude rétrospective puis en tant qu'entrepôt de données de santé récoltant les données rétrospectives et prospectives des patients.

Le coordonnateur de ce registre national est Susana Quijano-Roy, neuro-pédiatre exerçant au centre de Référence des maladies neuromusculaires de l'hôpital Raymond Poincaré à Garches.

L'Unité de Recherche Clinique (URC) APHP – Université Paris-Saclay Ouest (Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation) représente l'Assistance-Publique Hôpitaux de Paris (APHP). Cette institution est le promoteur et le responsable du registre et du traitement des données qui y sont entreposées et réutilisées dans le cadre de projets de recherche scientifique et médicale.

Le registre fait l'objet d'un partenariat financier avec l'industrie pharmaceutique dans un cadre légal satisfaisant aux devoirs de protection des données individuelles. Ces financements font l'objet d'une charte de bonnes pratiques et d'une contractualisation, le produit d'exploitation du registre étant à 70 % reversé aux centres participants, le plus souvent sous la forme de personnels dédiés (attaché de recherche clinique [ARC], ou technicien d'études cliniques [TEC]).

Objectifs

La vocation de ce registre est d'obtenir une meilleure connaissance de la pathologie (épidémiologie, histoire naturelle, impact de la maladie, effets des interventions et des traitements) et de répondre au besoin de données en vie réelle compte tenu de l'arrivée de thérapies innovantes ciblant la SMA. Un des objectifs est d'essayer d'identifier les meilleures stratégies thérapeutiques et d'améliorer la prise en charge de ces patients.

Méthode

Le registre inclut tous les patients atteints de SMA liée au gène *SMN1* génétiquement confirmés de type 1, 2, 3 et 4, traités ou non, ayant un suivi régulier dans un des centres spécialisés du réseau neuromusculaire national (FILNEMUS) avec au moins une visite à partir du 1^{er} septembre 2016. Les patients ou leurs représentants doivent signer un formulaire de consentement pour

Spinraza® (nusinersen)

Le Spinraza® est le premier traitement à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe en 2017. Son principe actif, le nusinersen, est un oligonucléotide antisens qui augmente la production de protéine SMN fonctionnelle en agissant sur l'épissage du gène *SMN2* et qui est administré par voie intrathécale (ponction lombaire). Le mode d'administration n'est pas la seule raison de l'encadrement de traitement. Sa prescription et son administration sont du ressort des centres de référence neuromusculaires [4,5].

Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)

Le Zolgensma® est un médicament de thérapie génique qui traite le défaut moléculaire à l'origine de la maladie. Il agit en introduisant une copie fonctionnelle du gène *SMN1* via une perfusion intraveineuse unique d'une solution contenant un vecteur viral de type AAV (*Adeno-Associated Virus*) et un transgène. Le traitement doit être administré en milieu hospitalier après accord d'une instance nationale (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire ou RCP). Douze centres en France ont un agrément des autorités sanitaires pour pratiquer ces injections [6].

Évrysdi® (ridisiplam)

L'Évrysdi® a obtenu une AMM en Europe en mars 2021. Il s'agit d'une petite molécule qui module la maturation de l'ARN messager de *SMN2* pour réintégrer l'exon 7 manquant, permettant ainsi la synthèse d'une protéine SMN entière et fonctionnelle. Le traitement est administré par voie orale ou par sonde d'alimentation une fois par jour, à domicile.

La mise en place d'un registre des patients atteints de SMA a été demandée par la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) en date du 31 janvier 2018 pour disposer de données en vie réelle, en complément de celles des essais cliniques réalisés pour ces traitements [4]. Ce registre doit inclure l'ensemble des patients traités et non traités, permettant un recueil d'informations sur les caractéristiques de la maladie par type, l'évaluation de la fonction motrice et respiratoire, la qualité de vie, la tolérance, la mortalité ainsi que la stratégie thérapeutique employée [7].

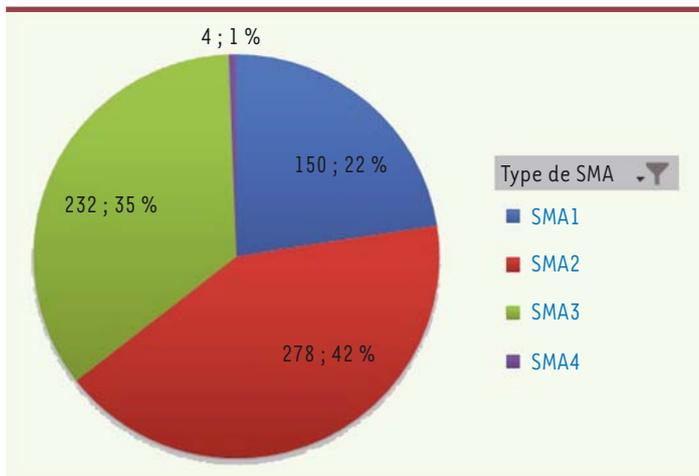


Figure 2. Répartition par type de patients inclus dans le registre SMA France au 01/10/2021.

pouvoir être inclus dans le registre. Les patients ayant un autre type d'amyotrophie spinale ne sont pas concernés par le registre.

La population cible est estimée à 1 000 patients, dont 50 % de patients pédiatriques, le suivi et la collecte des données s'étendant de janvier 2020 à janvier 2030. Ce recueil de données concerne trois sous-cohortes de populations en fonction de la date de diagnostic et du suivi des patients par le centre (une avec des données historiques-rétrospectives des patients inclus en 2016-2019 et n'ayant plus de suivi ; l'autre historique-prospective pour les patients diagnostiqués avant la participation du centre et ayant encore un suivi et la troisième, prospective pour les patients diagnostiqués après la date de participation du centre). Aucun acte n'est comptabilisé en plus lors de cette participation au registre [8].

À la demande de la HAS, le registre inclura des échelles et données de qualité de vie et d'autonomie, et des données sur le ressenti des patients et de leurs aidants concernant l'efficacité des traitements.

Sur l'ensemble du territoire français, 58 centres ont donné leur accord pour participer au registre, parmi lesquels 31 services pédiatriques et 29 services d'adultes. À fin septembre 2021, 51 centres étaient ouverts, dont 29 services pédiatriques et 24 services d'adultes.

Résultats préliminaires

Au 1^{er} octobre 2021, 666 patients ont été inclus dans la base dont 357 (54 %) enfants et 309 (46 %) adultes dans les 44 des 51 centres participants ouverts. Parmi ces patients, 59 sont décédés.

L'âge des patients varie de 6 mois à 76 ans. La répartition des classes d'âge est définie dans la Figure 1.

La répartition du type de SMA est représentative des données de la littérature, avec 22 % de patients de type 1, 42 % de patients de type 2, 35 % de patients de type 3 et 1 % de patients de type 4, comme détaillé dans la Figure 2.

Le nombre de copie *SMN2* dans la population totale des SMA et chez les patients de type 1 est décrite dans les Figures 3 et 4.

Le registre souhaite suivre le nombre de patients traités par une thérapie spécifique de la SMA, ainsi que l'ensemble des patients non traités.

Jusqu'au 1^{er} octobre 2021, 373 patients dans le registre ont reçu au moins un traitement spécifique de la SMA et 231 patients n'ont jamais reçu de traitement spécifique.

Discussion

Un an et demi après son démarrage, le registre SMA a atteint plus de la moitié de l'objectif cible de la population à inclure, malgré les difficultés liées à la crise sanitaire. La qualité et la quantité des données saisies par patient connaissent une amélioration constante grâce à l'implication de tous les acteurs. L'implication des médecins prenant en charge les patients est indispensable pour optimiser la qualité des données colligées par les TEC et les ARC et leur exploitation statistique.

Les données renseignées dans le registre sont analysées lors du rapport annuel partagé avec un comité de pilotage (COFIL) et les partenaires industriels qui sont engagés dans la recherche ou le développement de thérapies et qui soutiennent financièrement le registre.

Le registre SMA a également pour vocation de permettre aux médecins et chercheurs qui le souhaitent, de réaliser des analyses spécifiques à partir des données présentes dans le registre. Il facilitera également la mise en place et le déroulement d'essais cliniques en fournissant des hypothèses de recherche, des données sur les capacités de recrutement des centres, sur la faisabilité, sur les caractéristiques des patients et les pratiques locales des centres.

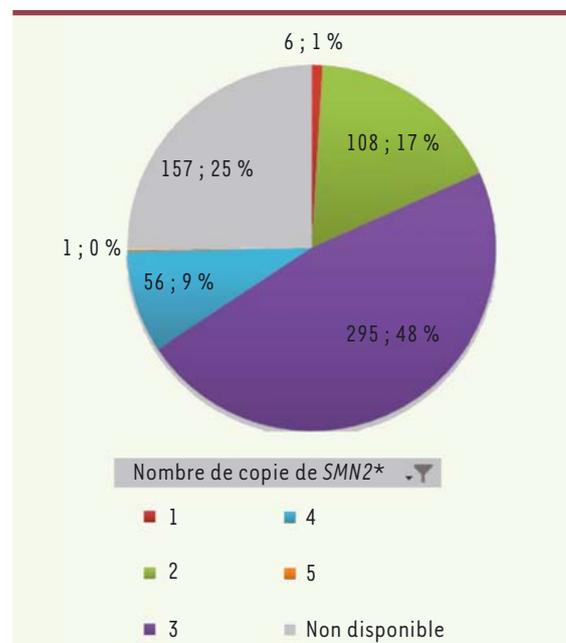


Figure 3. Répartition du nombre de copie de *SMN2* parmi les patients inclus dans le registre SMA France au 01/10/2021.

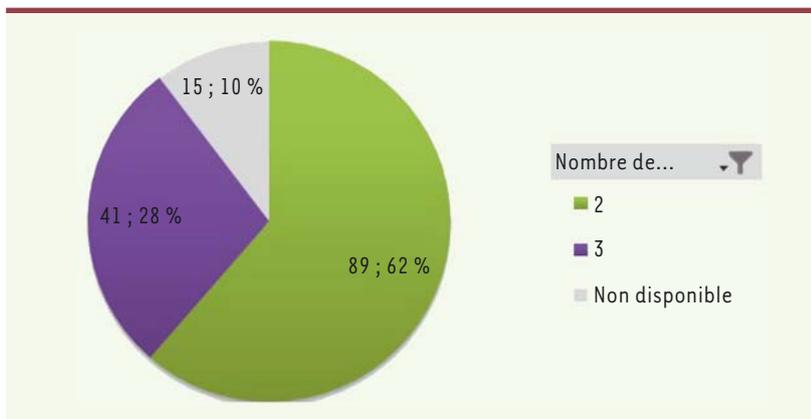


Figure 4. Répartition du nombre de copie de SMN2 parmi les patients de type 1 inclus dans le registre SMA France au 01/10/2021.

strategies and to improve patient care. The registry collects retrospective and prospective data of all genetically confirmed SMA, treated or not treated, in reference centers belonging to the national neuromuscular network (FILNEMUS). The estimated enrollment is 1,000 patients (50% children). On October 1st, 666 patients have been enrolled (357 children and 309 adults) by 44 out of 51 open centers of the national network (FILNEMUS) with: 150 type 1 (22%); 278 type 2 (42%), 232 type 3 (35%) and 4 type 4 (1%) respectively. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Conclusion

La collecte nationale des données de l'ensemble de la population SMA et les analyses qui en découleront vont permettre d'obtenir une meilleure connaissance de cette pathologie, ainsi que d'identifier les meilleures stratégies thérapeutiques et d'améliorer conséquemment la prise en charge des malades.

Renseignements pratiques disponibles sur le site du Registre SMA France. <http://www.urcpo.pifo.uvsq.fr/SMA/>

SUMMARY

The SMA France national registry: already encouraging results

Spinal muscular atrophy is a debilitating neuromuscular disease due to the deletion of the SMN1 gene (SMA). The emergence of innovative targeted therapies changed the natural history of this condition. The French registry of SMA (Registre SMA France) was launched in 2020 to obtain a better knowledge of the pathology. The goal of the register was also to meet the need for real-life data regarding the arrival of these innovative therapies in order to identify the best therapeutic

RÉFÉRENCES

1. Les Cahiers d'Orphanet. *Prévalence des maladies rares : données bibliographiques*. Ser Mal Rares [Internet]. janv 2021;(2). www.orpha.net
2. Iftikhar M, Frey J, Shohan MJ, Malek S, Mousa SA. Current and emerging therapies for Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Pharmacol Ther* 2021 ; 220 : 107719.
3. Sansone VA, Racca F, Ottonello G, Vianello A, Berardinelli A, Crescimanno G, et al. 1st Italian SMA family association consensus meeting: management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I-III, Rome, Italy, 30-31 January 2015. *Neuromuscul Disord* 2015 ; 25 : 979-89.
4. Haute Autorité de Santé. *Avis de la Commission de la Transparence - SPINRAZA* [Internet]. 2018 janv. (www.has-sante.fr)
5. Haute Autorité de Santé. *Avis de la Commission de la Transparence - SPINRAZA* [Internet]. 2020 juill. (<https://www.has-sante.fr>).
6. Haute Autorité de Santé. *Avis de la Commission de la Transparence - ZOLGENSMA* [Internet]. 2020 déc. www.has-sante.fr
7. Haute Autorité de Santé. *Avis de la Commission de la Transparence - EVRYSDI* [Internet]. 2021 sept. (www.has-sante.fr)
8. Haute Autorité de Santé. *Amyotrophie spinale infantile* [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 oct 2021] (www.has-sante.fr)

TIRÉS À PART

M. Lemoine



Tarifs d'abonnement m/s - 2021

Abonnez-vous
à **médecine/sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org



Introduction

Malgré les progrès permis par le séquençage à haut débit, les maladies de Charcot-Marie-Tooth de type axonal (dites de type 2 ou CMT2 en abrégé) et les neuropathies motrices héréditaires (NMH) demeurent sans diagnostic moléculaire dans près de 70 % des cas, notamment lorsque ceux-ci sont sporadiques [1]. Très récemment, des variants bialléliques du gène *SORD* ont été identifiés dans des formes autosomiques récessives de CMT2 ou de NMH. Le gène *SORD* code la sorbitol déshydrogénase (SORD), une enzyme clé dans la voie des polyols et possiblement impliquée dans le développement de la neuropathie diabétique [2].

Présentation clinique

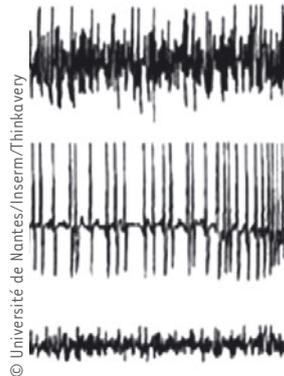
Cette nouvelle forme de CMT2/NMH a été décrite en 2020 à la suite d'un effort international de séquençage de l'exome de 45 patients de différentes origines géographiques (Europe, États-Unis, Chine, Arabie Saoudite, Koweït). Les patients présentaient majoritairement un tableau de CMT2 ou de NMH (autour de 50 % et 40 %, respectivement). Plus rarement, la neuropathie était classée comme CMT intermédiaire (10 % des cas rapportés) [3]. Cinq publications récentes ont depuis affiné le tableau clinique des patients atteints de CMT2 ou de NMH et porteurs de variants bialléliques du gène *SORD* [4-8]. Les premiers symptômes apparaissent entre la deuxième et la troisième décennie et se caractérisent par un déficit moteur des membres inférieurs longueur-dépendant. Dans la plupart des cas, l'atteinte est modérée et lentement évolutive. Les réflexes ostéo-tendineux sont souvent abolis aux membres inférieurs et conservés aux membres supérieurs. Il s'y associe souvent des pieds creux et, chez environ 50 % des patients, une plainte sensitive surajoutée. L'électroneuromyogramme (ENMG) met le plus souvent en évidence une neuropathie à prédominance motrice axonale distale, avec une réduction modérée des vitesses de conduction motrice et/ou une réduction des amplitudes sensibles, dans 25 % des cas [3, 7, 8].

Le spectre génétique des variants *SORD*

Le variant le plus fréquemment rapporté est la délétion c.757delG (p.Ala253GlnfsTer27) dans l'exon 7 du gène

Les neuropathies héréditaires associées au gène *SORD*

Gorka Fernández-Eulate^{1,2}, Arnaud Bruneel³, Tanya Stojkovic¹



© Université de Nantes/Inserm/Thinkavary

¹Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Nord-Est/Île-de-France, Institut de Myologie, GHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France

²Centre de Référence des Maladies Lysosomales, GHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France

³Service de Biochimie Métabolique et Cellulaire, CHU Bichat, AP-HP, Paris, France

gorka.fernandez@aphp.fr

SORD à l'état homozygote ou hétérozygote composite. Pour ce variant, la fréquence des porteurs dans la population générale est estimée à 3/1 000 [3]. *SORD* est devenu un des gènes les plus fréquemment mutés dans les CMT2, après celui codant la mitofusine-2, *MFN2* [8], mais aussi dans les NMH, après *HSPB1* [4-6]. Treize autres variants du gène *SORD* ont été décrits, entraînant souvent une altération de l'épissage et/ou une perte de fonction de la protéine SORD. Néanmoins, des variants faux-sens ont été également rapportés comme le variant c.329G>C (p.Arg110Pro) [3, 7, 8]. La présence d'un pseudogène homologue de *SORD*, le gène *SORD2P*, est probablement la raison pour laquelle cette cause finalement fréquente de CMT2/NMH est longtemps passée inaperçue. Ainsi, le variant c.757delG du gène *SORD* est présent dans le pseudogène *SORD2P* dans plus de 95 % des chromosomes contrôles [3], ceci rendant difficile l'interprétation des variants du gène *SORD*. Des techniques spécifiques récemment publiées permettent de discriminer spécifiquement *SORD* et *SORD2P* [6].

Fonction de la sorbitol déshydrogénase

Le gène *SORD*, composé de 9 exons et localisé sur le chromosome 15q21.1, code l'enzyme sorbitol déshydrogénase (SORD), une protéine de 357 acides aminés. Cette enzyme est chargée de catalyser la transformation du sorbitol en fructose dans la voie de l'interconversion du glucose en fructose ou « voie des polyols » (Figure 1). La réaction catalysée par la SORD est dépendante du NAD⁺ et du zinc. La voie des polyols est une voie alternative importante du métabolisme du glucose

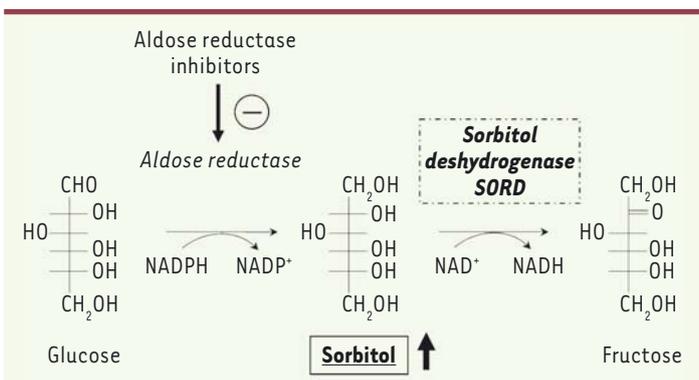


Figure 1. Voie métabolique de la sorbitol déshydrogénase et de l'aldose réductase (Dr Arnaud Bruneel).

en situation d'hyperglycémie. De plus, elle a été impliquée dans le développement de la neuropathie diabétique [2-9].

Dans les fibroblastes issus de patients présentant une neuropathie héréditaire liée au gène *SORD*, une absence de la protéine SORD et une augmentation du sorbitol intracellulaire ont été observées. En outre, le taux sérique du sorbitol à jeun est apparu très augmenté [3] tandis que celui de l'enzyme SORD était probablement réduit [8]. En conséquence, le dosage du sorbitol sérique pourrait être un potentiel biomarqueur de la maladie, à la fois pour le diagnostic et pour le suivi sous traitement.

Chez la drosophile, l'absence de SORD provoque une dégénérescence synaptique et une déficience motrice progressive mais le mécanisme de la dégénérescence axonale reste encore très mal connu. La réduction de l'influx de polyols par un traitement avec des inhibiteurs de l'aldose réductase (Epalrestat[®] et Ranirestat[®]) (Figure 1) normalise le taux de sorbitol chez la drosophile ainsi que dans les fibroblastes de patients, et semble corriger le déficit moteur observé chez la drosophile [3], ouvrant ainsi la voie à de possibles développements thérapeutiques chez l'Homme.

Conclusion

Les variants bialléliques dans le gène *SORD* peuvent être à l'origine d'une neuropathie héréditaire à prédominance axonale et motrice. Ils pourraient potentiellement représenter la cause la plus fréquente de CMT2/NMH autosomique récessive. La réduction de l'influx des polyols

(i.e. par un traitement avec des inhibiteurs de l'aldose réductase) pourrait devenir une option thérapeutique pour ces patients. ♦

SUMMARY

SORD-related hereditary neuropathies

Mutations in the *SORD* gene have recently been identified as a cause of autosomal Charcot-Marie-Tooth disease as well as the underlying defect in some cases of hereditary distal motoneuronopathies. Patients may be amenable to therapies in a near future. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Cortese A, Wilcox JE, Polke JM, et al. Targeted next-generation sequencing panels in the diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology* 2020 ; 94 : e51-e61.
2. Ng DTF, Lee FK, Song ZT, et al. Effects of sorbitol dehydrogenase deficiency on nerve conduction in experimental diabetic mice. *Diabetes* 1998 ; 47 : 961-6.
3. Cortese A, Zhu Y, Rebelo AP, et al. Biallelic mutations in *SORD* cause a common and potentially treatable hereditary neuropathy with implications for diabetes. *Nat Genet* 2020 ; 52 : 473-81.
4. Frasquet M, Rojas-García R, Argente-Escrib H, et al. Distal hereditary motor neuropathies: mutation spectrum and genotype-phenotype correlation. *Eur J Neurol* 2021 ; 28 : 1334-43.
5. Xie Y, Lin Z, Pakhrin PS, et al. Genetic and clinical features in 24 Chinese distal hereditary motor neuropathy families. *Front Neurol* 2020 ; 11 : 1-8.
6. Laššuthová P, Mazanec R, Staněk D, et al. Biallelic variants in the *SORD* gene are one of the most common causes of hereditary neuropathy among Czech patients. *Sci Rep* 2021 ; 11 : 1-11.
7. Dong HL, Li JQ, Liu GL, et al. Biallelic *SORD* pathogenic variants cause Chinese patients with distal hereditary motor neuropathy. *NPJ Genomic Med* 2021 ; 6 (1).
8. Yuan RY, Ye ZL, Zhang XR, et al. Evaluation of *SORD* mutations as a novel cause of Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2021 ; 8 : 266-70.
9. Safi SZ, Qvist R, Kumar S, et al. Molecular mechanisms of diabetic retinopathy, general preventive strategies, and novel therapeutic targets. *Biomed Res Int* 2014 ; 2014 : 801269.

TIRÉS À PART

G. Fernández-Eulate

Retrouvez toutes les Actualités de la Myologie sur les sites de :

la Société Française de Myologie
www.sfmyologie.org



la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS
www.filmemus.fr



Introduction

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) ou maladie de Steinert représente une des formes les plus fréquentes de myopathie chez l'adulte. Outre un déficit musculaire potentiellement invalidant et nécessitant un suivi rééducatif et neurologique régulier, la DM1 se caractérise aussi par une atteinte multisystémique nécessitant des évaluations régulières par différents spécialistes d'organes tels que les cardiologues, pneumologues, ophtalmologues, endocrinologues, hépato-gastro-entérologues, et neuro-psychologues. En 2018, un consortium d'experts internationaux mandatés par la *Myotonic Dystrophy Association* a publié des recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la DM1 [1]. L'année suivante, un groupe d'experts faisait de même pour l'Espagne [2]. Ces recommandations soulignaient la nécessité d'une organisation structurée et adaptée dans le suivi multidisciplinaire. La densité de patients DM1 est particulièrement élevée dans le Sud Aquitain du fait de la proximité avec le Pays Basque espagnol. La prévalence de la maladie y est en effet de 36/100 000 en Navarre [3] et de 26,5/100 000 dans la province basque du Guipúzcoa [4].

Objectif, matériels et méthodes

L'objectif de notre étude était de déterminer la proportion de patients adultes atteints de DM1 et suivis dans les deux Centres de Compétence neuromusculaire du Sud Aquitain (CCNM), bénéficiant d'un suivi médical en adéquation avec ces recommandations internationales. À cette fin, nous avons réalisé une enquête descriptive transversale par questionnaire téléphonique auprès de patients DM1 adultes et de leur aidant principal. Les patients atteints de DM1 représentent de loin la population la plus importante de patients neuromusculaires suivis dans les deux CCNM. L'étude a fait l'objet d'une déclaration de conformité de type MR4 auprès de la CNIL (référence n° 2214338). La population source était représentée par l'ensemble des patients adultes atteints de DM1 ayant déjà été vus au moins une fois en consultation neuromusculaire entre janvier 1998 et mai 2019 dans l'un des deux CCNM des Pyrénées-Atlantiques (l'hôpital Marin de Hendaye – appartenant à l'APHP – et le Centre Hospitalier de la Côte Basque à Bayonne). Les consultations multidisciplinaires sont assurées dans les deux centres

Le suivi multidisciplinaire de patients adultes atteints de dystrophie myotonique de type 1 dans le Sud Aquitain

Olivier Flabeau^{1,2}, Thomas Bisson¹

© Valérie Allamand/Servier Medical Art



¹Centre de Compétence des Maladies Neuromusculaires de Bayonne, France.

²Centre de Compétence des Maladies Neuromusculaires de Hendaye, France.

en fonction du lieu d'habitation du patient, et en parfaite coordination. Les critères d'inclusion étaient : patient adulte atteint d'une DM1 génétiquement prouvée (nombre de répétitions CTG ≥ 50), ayant donné son consentement pour participer à l'étude.

Du fait de différences entre les deux recommandations internationales prises comme référentiels, le questionnaire a été établi en privilégiant les exigences de suivi les plus rigoureuses en termes d'exhaustivité et de fréquence de suivi pour ce qui concerne les évaluations cliniques et paracliniques (*Tableau 1*).

Résultats

Soixante-treize patients ont pu être inclus, soit un taux de participation de 95 % dont 55 % de femmes (*Figure 1*). L'âge moyen était de 48 ans et le nombre de répétition CTG était en moyenne de 467. Les proportions de patients bénéficiant d'un suivi clinique et paraclinique conforme aux recommandations sont détaillées dans la *Figure 2*. On observe que plus de la moitié des patients bénéficient d'un suivi conforme pour ce qui concerne le suivi cardiologique (90 %), le suivi ophtalmologique (68 %), le suivi neurologique et odontologique (60 %). En revanche, peu de patients bénéficient d'un suivi conforme aux recommandations dans le domaine rééducatif (< 18 %) ou en pneumologie (23 %).



Type d'évaluation clinique et paraclinique	Périodicité choisie (issue des recommandations US ou ES)
Testing musculaire	Tous les ans (US)
Respiratoire	Tous les 6 mois (US)
Cardiologique	Tous les ans (US, ES)
Ophthalmologique	Tous les ans (US)
Bilan rééducatif moteur	Tous les ans (US)
Bilan rééducatif orthophonique	Tous les ans (US, ES)
Ergothérapique	Tous les ans (US)
Odontologique	Tous les ans (US, ES)
Spirométrie	Tous les 6 mois (US)
ECG	Tous les ans (US, ES)
Holter ECG	Tous les ans (ES)
Échographie cardiaque	Tous les 3 à 5 ans (US, ES)
Biologie	Tous les ans (US, ES)

Tableau 1. Périodicité des évaluations cliniques spécialisées et des examens paracliniques choisis selon les recommandations les plus rigoureuses américaines (US) [1] ou espagnoles (ES) [2] pour la DM1.

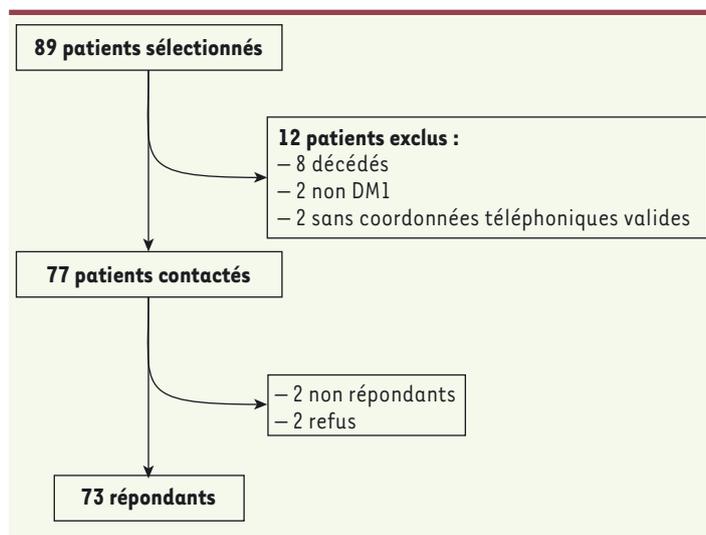


Figure 1. Design de l'étude.

Discussion

Dans cette enquête visant à évaluer l'exhaustivité du suivi des patients DM1 en regard des dernières recommandations internationales, nous observons que 60 % des patients avaient un

suivi neurologique conforme en ayant consulté un neurologue au cours de l'année écoulée. Ce chiffre est similaire à celui retrouvé dans une enquête de l'AFM-Téléthon (55 %) réalisée en 2011 [5], et à celui de l'étude américaine « *The Christopher Project* » (49 %) datant de 2019 [6]. Ce suivi neurologique apparemment imparfait en CCMN, pourrait être expliqué par une observance parfois faible de patients présentant des difficultés cognitives, ou par une adaptation personnalisée du suivi selon la sévérité de l'atteinte, ce qui ne figure pas dans les recommandations.

En fonction de l'organe à surveiller, on constate une hétérogénéité de suivi. Dans notre cohorte, 90 % du suivi cardiologique est assuré conformément aux recommandations, à savoir annuellement, ce qui représente un chiffre supérieur à ceux rapportés précédemment de 44 % [5] et 74 % [6]. L'importance du suivi cardiologique pourrait être expliquée par l'implication thérapeutique engendrée par le dépistage des troubles conductifs et rythmiques, puisqu'un tiers des décès sont d'origine cardio-vasculaire [7, 8] dans cette pathologie, mais aussi par la démographie médicale dense localement permettant un accès facilité aux soins.

À l'inverse, le suivi pneumologique avec réalisation d'une spirométrie tous les six mois ne concerne que 23 % et 16 % des patients, alors que l'atteinte respiratoire constitue la principale cause de morbi-mortalité chez les patients DM1 en général [9, 10]. Il n'existe pas de données comparatives, mais ces chiffres bas ne semblent pas refléter un défaut de connaissance de cette atteinte dans la DM1, puisque l'accès à une évaluation initiale par un pneumologue est supérieur à 65 % chez les patients interrogés. Ils mettent donc plus en lumière un défaut de suivi dans le temps d'une éventuelle atteinte pulmonaire. Il faut noter que les recommandations publiées ne permettent pas un suivi personnalisé pour les patients DM1 qui seraient plus à risque d'atteinte respiratoire, et qui nécessiteraient par conséquent une fréquence de suivi plus importante selon certains facteurs de risque : par exemple, la taille de l'expansion CTG, puisqu'il existe une corrélation avec l'intensité de l'atteinte respiratoire [11, 12], mais également le sexe masculin, l'obésité [13, 14], ou encore l'âge, puisque cette atteinte survient classiquement entre 50 et 60 ans [15]. De même, les patients atteints de forme tardive n'ont pas nécessairement besoin d'une évaluation respiratoire bi-annuelle.

Le défaut de suivi est aussi marqué sur le plan rééducatif, puisque seuls 12 % des patients interrogés étaient suivis annuellement par un médecin

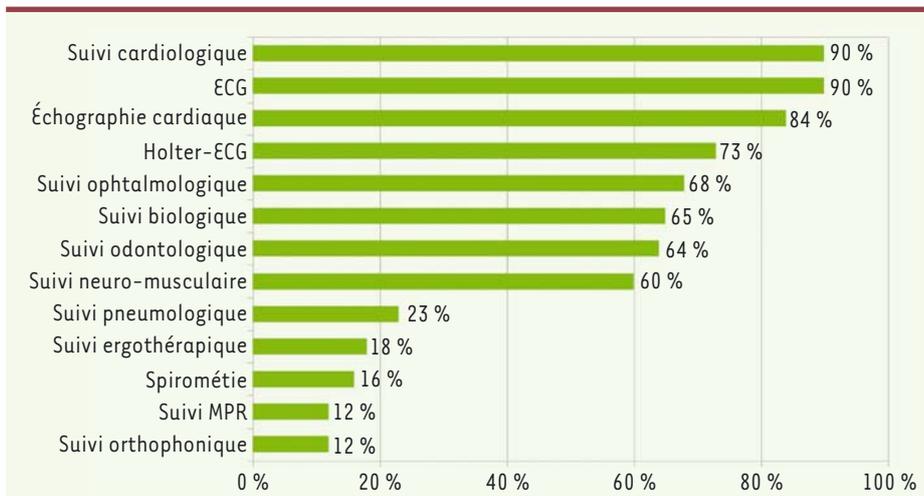


Figure 2. Résultats de l'enquête téléphonique concernant le suivi conforme aux recommandations.

de Médecine Physique et de Réadaptation (MPR), 18 % avaient un suivi ergothérapeutique annuel, et 12 % bénéficiaient d'un suivi orthophonique au moins annuel. Ces résultats sont comparables à ceux de l'étude intitulée *The Christopher Project* [6]. En revanche, 53 % bénéficiaient de séances de kinésithérapie au moins hebdomadaires. Ces résultats semblent insuffisants en comparaison de ceux publiés en 1999 par une équipe de rééducateurs retrouvant un suivi régulier par un médecin rééducateur chez 48 % de patients présentant différents types de maladies neuromusculaires, cette étude ayant néanmoins ciblé plusieurs pathologies neuromusculaires [16]. L'accès à ces professionnels de santé, notamment les médecins MPR, est parfois compliqué, et nécessite une organisation en réseau du fait de leur faible densité au niveau national et de leur mode d'exercice majoritairement hospitalier. D'autre part, le suivi par un ergothérapeute n'est pas nécessairement adapté à tous les patients, et devrait faire l'objet de recommandations personnalisées. Enfin, signalons qu'il s'agit d'une étude déclarative concernant parfois des patients avec atteinte cognitive et que certaines terminologies ont pu être imparfaitement comprises, en particulier celles de médecin rééducateur ou d'ergothérapeute.

Conclusion

Il existe d'importantes disparités dans l'exhaustivité du suivi multidisciplinaire de la DM1 au sein de la cohorte de patients interrogés. Les résultats sont toutefois à prendre avec précaution s'agissant d'une étude déclarative, et concernent des recommandations qui ne tiennent pas compte de la sévérité individuelle du patient. Celles-ci devraient normalement imposer un suivi personnalisé selon la gravité de l'atteinte d'organe. Cette étude met en lumière le rôle majeur de la coordination du suivi multidisciplinaire, et pourrait amener à modifier les pratiques. ♦

SUMMARY

Multidisciplinary care of patients with Myotonic Dystrophy type 1 (DM1) in South Aquitaine

DM1 is characterized by a multi-systemic involvement. Our objective was to determine the proportion of adequate follow-up for each affected organ in DM1 patients based on the recently published American and Spanish recommendations. To this end, we conducted a descriptive cross-sectional survey by phone in adult, genetically proven DM1 patients followed in the two French neuromuscular centers of Bayonne and Hendaye

located in South Aquitaine, France. The questionnaire selected the most stringent criteria of the two international recommendations for each item of follow-up. Seventy-three patients were included, 55% of which were women (mean age of 48 years) with an average number of 467 CTG repeats. The proportion of patients receiving clinical follow-up in accordance with the recommendations was 90% in cardiology, 60% in neurology, 68% in ophthalmology, 53% in physiotherapy, 23% in pneumology, and 12% in rehabilitation. The high rate of neurological, cardiological, and ophthalmological monitoring might be explained by a locally dense medical demography whereas low rate of respiratory follow up and rehabilitation may reflect an incomplete knowledge of both the disease and the questionnaire. These results should be carefully interpreted as cognitive status may influence such a declarative study. Our study nevertheless disclosed important disparities according to the recommended multidisciplinary follow-up criteria in this French cohort of adult DM1 patients. These results highlight the major role of a multidisciplinary care and monitoring in DM1. ♦

REMERCIEMENTS

Nous remercions J. Andoni Urtizberea et Ana-Maria Cobo (précédemment en charge du Centre de compétence neuromusculaire de l'Hôpital Marin de Hendaye) pour leur contribution à ce travail.

Ce travail a fait d'une thèse de doctorat en médecine générale soutenue par Thomas Bisson le 8 avril 2021 à Bordeaux et ayant obtenu la mention très honorable.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.



RÉFÉRENCES

- Ashizawa T, Gagnon C, Groh WJ, et al. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Pract* 2018 ; 8 : 507-20.
- Gutiérrez Gutiérrez G, Díaz-Manera J, Almendro M, et al. Clinical guide for the diagnosis and follow-up of myotonic dystrophy type 1, MD1 or Steinert's disease. *Med Clin (Barc)* 2019 ; 153 : 82.e1-17.
- Pagola-Lorz I, Vicente E, Ibáñez B, et al. Epidemiological study and genetic characterization of inherited muscle diseases in a northern Spanish region. *Orphanet J Rare Dis* 2019 ; 14 : 276.
- López de Munain A, Blanco A, Emparanza JI, et al. Prevalence of myotonic dystrophy in Guipúzcoa (Basque country, Spain). *Neurology* 1993 ; 43 : 1573-6.
- AFM. *Enquête auprès de personnes atteintes de la dystrophie myotonique de Steinert*. AFM-Téléthon, Myobase, 2011.
- Howe SJ, Marigold foundation, The Christopher project reference group. The Christopher Project. Report to the myotonic dystrophy community. *Myotonic* 2019. https://www.myotonic.org/sites/default/files/pages/files/Christopher_Project_Full_Report.pdf
- Merlevede K, Vermader D, Theys P, et al. Cardiac involvement and CTG expansion in myotonic dystrophy. *J Neurol* 2002 ; 249 : 693-8.
- Groh WJ, Groh MR, Saha C, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2688-97.
- de Die-Smulders CE, Höweler CJ, Thijs C, et al. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain* 1998 ; 121 : 1557-63.
- Mathieu J, Allard P, Potvin L, et al. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999 ; 52 : 1658-62.
- Monteiro R, Bento J, Gonçalves MR, et al. Genetics correlates with lung function and nocturnal ventilation in myotonic dystrophy. *Sleep Breath* 2013 ; 17 : 1087-92.
- Boussaïd G, Wahbi K, Laforet P, et al. Genotype and other determinants of respiratory function in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord* 2018 ; 28 : 222-8.
- Dogan C, De Antonio M, Hamroun D, et al. Gender as a modifying factor influencing myotonic dystrophy type 1 phenotype severity and mortality: a nationwide multiple databases cross-sectional observational study. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0148264.
- Seijger CGW, Drost G, Posma JM, et al. Overweight is an independent risk factor for reduced lung volumes in myotonic dystrophy type 1. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0152344.
- Groh WJ, Groh MR, Shen C, et al. Survival and CTG repeat expansion in adults with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 2011 ; 43 : 648-51.
- Donzé C, Delattre S, Viet G, et al. Neuromuscular disease: health care accessibility in the Nord-Pas-de-Calais region. *Rev Neurol (Paris)* 1999 ; 155 : 1063-70.

TIRÉS À PART

O. Flabeau

LE BILLET DU LUNDI



Un nouveau service de la Filière de Santé FILNEMUS est disponible depuis début 2020

Une info-lettre hebdomadaire gratuite vous tient informés :

- de l'actualité de la filière
- des publications du domaine
- des webinars programmés
- des appels à collaboration en cours
- et d'un agenda événementiel régulièrement mis à jour

Pour l'obtenir, et si ce n'est pas déjà fait, inscrivez-vous sur le site Filnemus

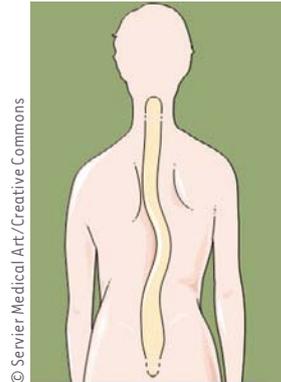
<http://www.filnemus.fr/>

Les déformations rachidiennes sont une des principales complications orthopédiques secondaires à l'hypotonie axiale résultant de nombreuses maladies neuromusculaires. Au premier rang de ces déformations, la scoliose associe en particulier une rotation vertébrale dans le plan horizontal et une convexité dans le plan frontal. On l'observe notamment dans l'amyotrophie spinale infantile. Ces déformations du rachis entraînent une déviation de l'axe du rachis et une obliquité du bassin, les deux phénomènes se surajoutant à l'effondrement global du tronc liée à l'hypotonie musculaire résultant de ces pathologies. Il en résulte une majoration de l'insuffisance respiratoire restrictive et une dégradation des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie [1]. Le traitement des scolioses liées aux maladies neuromusculaires est complexe, car ces déformations sont souvent précoces, d'évolution rapide, chez des sujets à l'état général altéré. La prise en charge est multidisciplinaire et associe médecins, appareilleurs, chirurgiens orthopédistes et rééducateurs. La chirurgie est le plus communément proposée lorsque le traitement conservateur (kinésithérapie et corsets) est en échec ou en deçà des espérances. Il n'existe toutefois aucune étude contrôlée et randomisée comparant la prise en charge orthopédique et la chirurgie des scolioses neuromusculaires, notamment concernant le type de chirurgie et le moment le plus opportun pour la proposer.

Lorsque la scoliose a une évolutivité permettant d'atteindre l'âge de la maturité osseuse, et si l'état général du sujet le permet, le traitement « *gold standard* » demeure l'arthrodèse vertébrale postérieure [2]. Mais lorsque la déformation est rapidement évolutive, notamment chez de plus jeunes enfants, la fusion vertébrale a pour conséquence l'arrêt de la croissance du tronc et de la cage thoracique, et peut être à l'origine d'autres complications. En forte progression depuis ces deux dernières décennies, de nouvelles techniques opératoires ont été développées et mises sur le marché. Appelées par certaines équipes « tiges de croissance » (« *growing rods* » ou « *fusionless techniques* » en anglais), ces systèmes d'instrumentation rachidienne sans fusion sont des techniques moins invasives que l'arthrodèse classique, avec moins de risque de complication per opératoire, et des suites opératoires plus simples. Selon la pathologie et les fonctions motrices résiduelles du patient, elles peuvent être proposées chez des enfants jeunes qui

Les instrumentations rachidiennes sans fusion vertébrale dans les scolioses neuromusculaires

Étienne Saudeau



© Servier Medical Art/ Creative Commons

Service de Pédiatrie,
CHU Raymond Poincaré,
Garches, France.
etienne.saudeau@aphp.fr

n'ont pas encore atteint leur maturité osseuse, et chez des sujets à l'état général altéré. En corrigeant de façon progressive la déformation du rachis, ces instrumentations « *growth friendly* » retardent la fusion définitive des vertèbres entre elles et maintiennent, dans une certaine mesure, la croissance du tronc et du thorax, gage d'un développement pulmonaire optimal de l'enfant. Cette correction progressive des déformations du rachis permet aussi de limiter le risque d'atteinte médullaire inhérent aux interventions chirurgicales rachidiennes.

En France, deux techniques sont particulièrement développées : l'une permettant une extension mécanique de tiges en titane, l'autre, leur extension par un moteur à commande magnétique. D'autres techniques existent, d'utilisation plus confidentielle en France pour le traitement des scolioses neuromusculaires, comme l'instrumentation par prothèses costales verticales extensibles en titane (« *Vertical Expandable Prosthetic Titanium Rib* » ou VEPTR), dont les fixations en crochet peuvent se faire entre des côtes, des vertèbres ou le bassin. Nous développerons ici les deux seules techniques de tiges de croissance utilisées en France.

Tiges d'instrumentation mini-invasive sans greffe

Cette technique de montage « en tour Eiffel » a la particularité de mettre en place, de façon « mini-invasive » et sans arthrodèse, deux tiges coulissantes de part et d'autre du rachis, s'étendant de la vertèbre T1 jusqu'au bassin, ancrées en proximal par quatre crochets, et en distal par deux vis ilio-sacrées (Figures 1A et 1B). Le temps

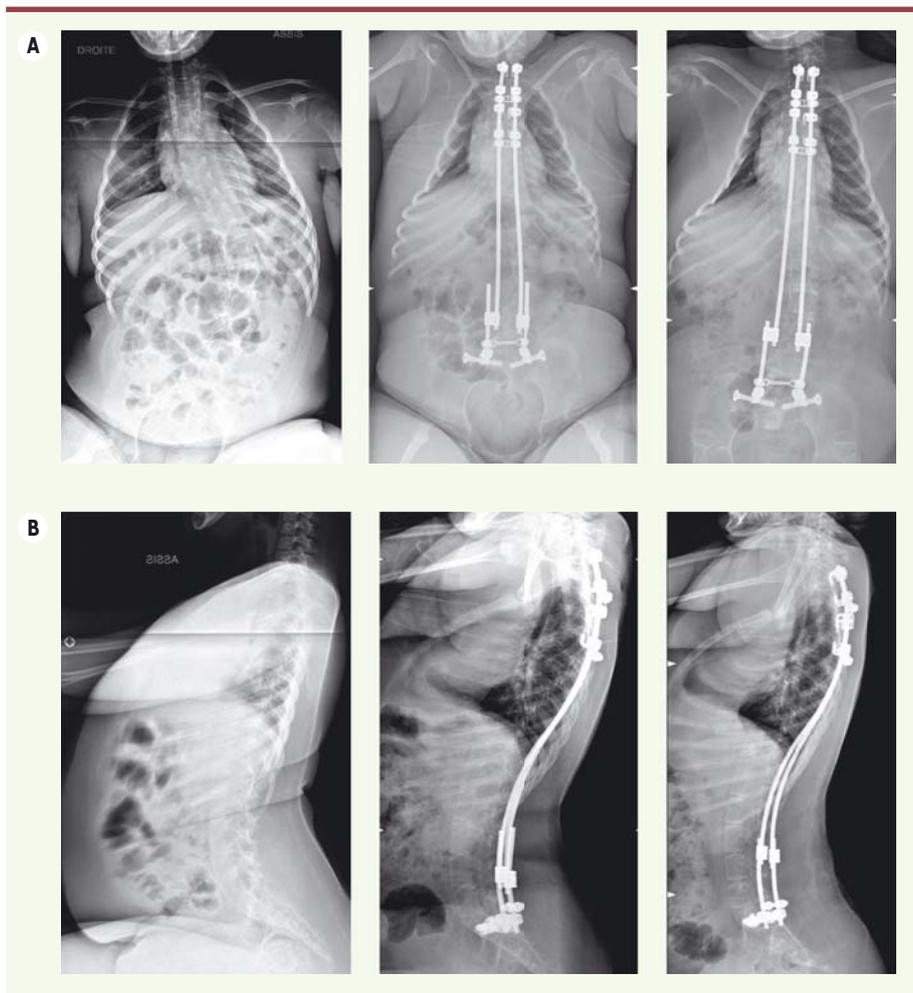


Figure 1. Tiges d'instrumentation mini-invasive sans greffe, pré, post-opératoire immédiat et post-allongement. A. Vue de face. B. Vue de profil.

opératoire est plus court que celui d'une arthrodèse vertébrale postérieure classique, et les suites opératoires sont aussi plus simples. Dans certains cas, une à trois nouvelles interventions peuvent être nécessaires pour poursuivre la correction de la déformation rachidienne ou de l'obliquité pelvienne, selon la progression de cette déformation, le degré de bascule en position assise, ou selon la croissance rachidienne de l'enfant. Ces interventions secondaires, plus courtes, font glisser les tiges l'une sur l'autre, de façon symétrique ou non. Jusqu'à présent, il n'a jamais été nécessaire de réaliser une fusion définitive par une arthrodèse rachidienne en fin de croissance, celle-ci se faisant de manière spontanée, les vertèbres ayant tendance à s'enraidir après une dizaine d'années au contact du matériel métallique.

En 2018, Miladi *et al.* décrivent les résultats d'une série de cent enfants souffrant d'une scoliose neurologique secondaire et opérés selon cette technique [3]. L'âge moyen au moment de la chirurgie initiale était de 11 ans. Ces enfants étaient atteints d'une infirmité motrice cérébrale pour 61 d'entre eux, 22 avaient une amyotrophie spinale, 10 avaient une dystrophie musculaire, et 7 avaient d'autres pathologies neurologiques. Avec un recul moyen de trois ans, l'équipe a objectivé une

amélioration de l'angle de Cobb, celui-ci passant de 89° à 35° en moyenne, et de l'angle d'obliquité pelvienne passant de 29° à 5° en moyenne. Vingt-six patients ont connu des complications, dont douze complications mécaniques et seize infections du site opératoire. Aucune arthrodèse n'a été requise en fin de suivi.

En 2021, la même équipe rapporte les résultats du suivi de 59 enfants atteints d'amyotrophie spinale infantile, tous opérés selon cette technique chirurgicale [4]. D'un âge moyen de 11 ans, ils ont été suivis en moyenne pendant cinq ans. Parmi tous ces enfants, 26 bénéficiaient d'un traitement par nusinersen intrathécal. En moyenne, l'angle de Cobb est passé de 79 à 41°, et celui de l'obliquité pelvienne de 24 à 5°. Bien que l'espace moyen intra-thoracique disponible pour le poumon soit passé de 77 à 93 %, il n'y a pas eu de variation significative des chiffres de capacité vitale au cours du suivi. Essentiellement pour des raisons de mauvaise tenue de tête, treize patients ont continué à porter leur corset en post-opératoire. Quarante-vingt onze pour cent des patients

ont témoigné d'une satisfaction vis-à-vis de l'opération. Sur les neuf patients qui ont subi des complications infectieuses ou mécaniques, seulement un patient a nécessité l'ablation du matériel. Seuls 30 enfants ont nécessité des procédures d'allongement de la tige, avec un intervalle entre les procédures de 1,9 ans en moyenne. Ici encore, aucune arthrodèse définitive n'a été nécessaire chez aucun patient, bien que le recul soit moindre.

Depuis 2020 en France, un montage similaire est utilisé avec des tiges à l'agrandissement mécanique automatique (« *One-way self-expanding rod* »), grâce à un système de jonction des tiges « en crémaillère ». Ainsi, les tiges peuvent accroître leur longueur et leur potentiel de correction progressive de façon automatique avec la croissance de l'enfant, sans que de nouvelles interventions chirurgicales soient nécessaires [5]. Cette nouvelle technique semble prometteuse, notamment pour les scolioses infantiles, mais de nouvelles études cliniques sont nécessaires pour juger de leur efficacité.

Tiges de croissances avec contrôle magnétique

L'autre technique chirurgicale sans fusion vertébrale est l'instrumentation par tiges de croissance contrôlées par système motorisé magnétique (MCGRS pour « *magnetically controlled growing rods surgery* »). Cette technique a l'avantage de ne nécessiter qu'une seule intervention initiale, moteur implanté dans les tiges permettant à celles-ci de s'agrandir par télécommande plusieurs fois par an, de façon synchrone ou non selon l'indication. L'un des systèmes d'implant contrôlé magnétiquement est le MAGEC (*MAGnetic Expansion Control* ; Ellipse Technologies), commercialisé aux États-Unis depuis 2012 (*Figures 2A et 2B*).

Dans une étude publiée en 2014, Yoon *et al.* ont montré une évolution statistiquement favorable des capacités vitales forcées post-opératoires (avec un gain moyen de 17 %) chez six enfants atteints de scolioses neuromusculaires, d'un âge moyen de 7,5 ans et suivis pendant deux ans après une instrumentation MCGRS [6]. Parmi eux, deux enfants avaient une SMA de type II et deux autres avaient une neurofibromatose. Les paramètres orthopédiques ont aussi été significativement améliorés, avec un angle de Cobb moyen passé de 87° à 53° dans le plan coronal, et de 66° à 30° dans le plan sagittal.

En 2017, Lorenz *et al.* ont suivi pendant deux ans 21 enfants avec amyotrophie spinale de type II, opérés dès l'âge de 7,8 ans en moyenne avec une instrumentation MCGRS [7]. L'angle de Cobb a été corrigé de 70° à 30° et celui de l'obliquité pelvienne de 17° à 4°, avec maintien de ces corrections sur toute la durée du suivi. Les auteurs notaient également un gain de taille de tronc de 50 mm lors de la mise en place des tiges, avant un gain de 13,5 mm par an au cours du traitement avec quatre procédures d'allongement par an. Malheureusement, les auteurs notaient une augmentation progressive de la cyphose thoracique, mais aussi quatre complications générales dont deux ont nécessité un traitement chirurgical, et six échecs de procédures d'allongement dont trois nécessitant une reprise chirurgicale.

En 2020, Swarup *et al.* ont suivi, sur 15 centres aux USA pendant deux ans, 66 enfants avec amyotrophie spinale infantile, et traités par des prothèses costales verticales extensibles en titane (VEPTR) et des tiges de croissance

à commande magnétique (MCGR)

[8]. Malgré des corrections de déformation satisfaisantes chez ces enfants âgés en moyenne de 7 ans, le taux de complication est resté relativement élevé : 24 % chez les patients traités par les tiges MCGR, et 45 % pour ceux traités avec le système VEPTR.

Enfin, notons que le système MAGEC (*MAGnetic Expansion Control*, NuVasive Specialised Orthopaedics, San Diego, USA) était l'objet, encore récemment, de questionnements en matière d'innocuité. Un premier avis de sécurité (« *Field Safety Notice* ») a été publié en juin 2019 en raison de la rupture de la goupille de verrouillage pour 5 % des premiers modèles système MAGEC commercialisés avant mars 2015 [9]. En février 2020, le Royaume-Uni a publié une alerte de matériel médical (« *Medical Device Alert* ») en raison du risque de décollement de l'embout des tiges MAGEC Modèle X après leur implantation, avant que ce pays ne décide finalement de suspendre la mise sur le marché de ce seul modèle à partir d'avril 2020 [10]. Une étude

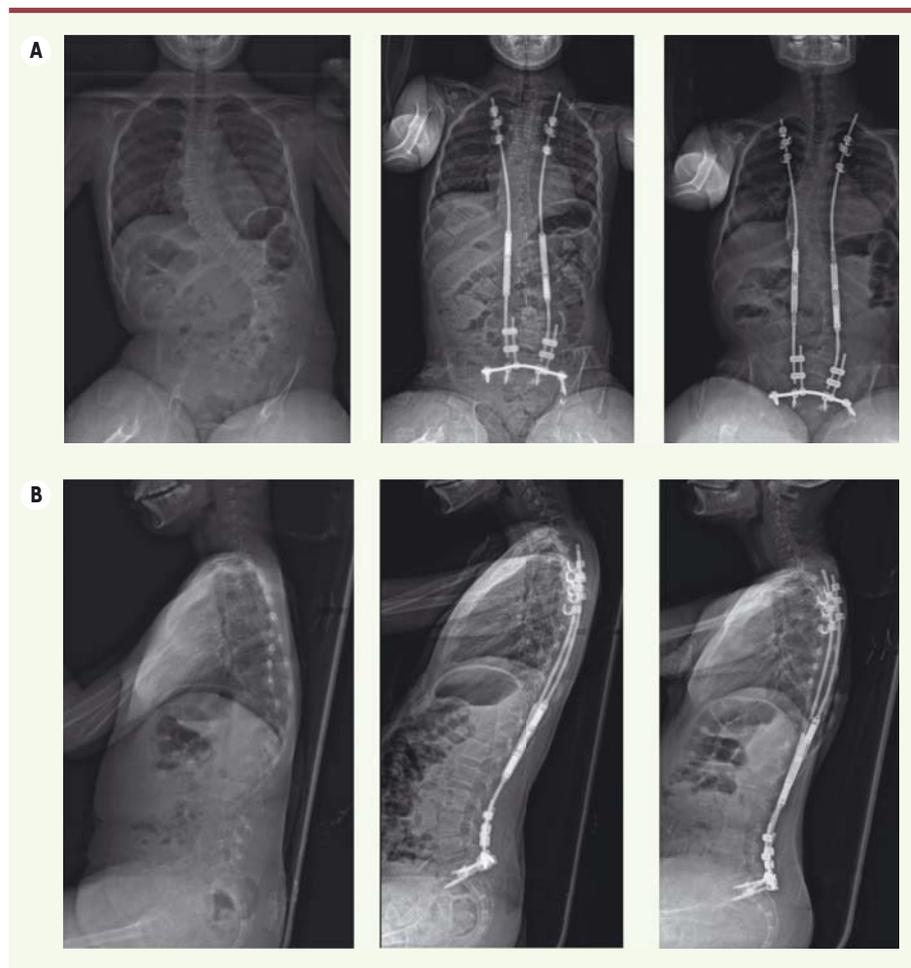


Figure 2A. Tiges de croissances avec contrôle magnétique : pré, post-opératoire immédiat et post-allongement. A. Vue de face. B. Vue de profil.



publiée en février 2021 par une équipe anglaise affirme, sur base d'une étude comprenant 66 patients, la présence de métallose, c'est-à-dire l'accumulation de particules de métal dans les tissus, chez 79 % de ces enfants [11]. Les conséquences de cette métallose ne sont pas connues. En juillet 2021, les USA ont de nouveau autorisé la commercialisation des tiges MAGEC Modèle X après une modification de ces tiges par la société qui les fabrique, et une mise à jour des informations données aux patients [12].

Conclusion

Ces nouvelles instrumentations rachidiennes ont fait la preuve de leurs nombreux bénéfices en termes d'adaptation du matériel à la croissance du tronc et du thorax, de sécurité d'emploi et de simplicité des suites opératoires, d'efficacité pour la correction des scolioses précoces évolutives avec ou sans obliquité pelvienne, mais aussi de coût économique, chez de nombreux enfants atteints de maladie neuromusculaires, notamment d'amyotrophie spinale infantile.

Cette évolution des techniques opératoires est la bienvenue, en ces temps de révolution thérapeutique, avec l'avènement des nouvelles thérapies par saut d'exon et de la thérapie génique. L'absence de fusion vertébrale permet un accès plus facile aux injections intrathécales de certains de ces traitements, et l'adaptation de l'instrumentation chirurgicale à la croissance est bénéfique pour des enfants traités de plus en plus jeunes par ces nouvelles thérapies pharmacologiques, dont les conséquences en termes de croissance et de déformations rachidiennes sont encore mal connues.

Cependant, il demeure fondamental de poursuivre un suivi multidisciplinaire des patients neuromusculaires, afin de prévenir toutes déformations précoces de certaines articulations (notamment de prévenir les déformations vertébrales cervicales au-dessus du matériel chirurgical) par des assouplissements musculaires et des traitements orthopédiques bien conduits, et par un renforcement musculaire doux des muscles hypotoniques. Ces traitements chirurgicaux étant proposés pour des enfants de plus en plus jeunes, il conviendra de poursuivre notre vigilance clinique tout au long de leur croissance. ♦

SUMMARY

Fusionless spine instrumentations in neuromuscular scoliosis

Less invasive techniques are now available to treat neuromuscular scoliosis efficiently. Rods can be implanted safely and at an early stage

to correct and prevent further spine deformities. These techniques are particularly adapted to children with spinal muscular atrophy. The expansion of rods is possible magnetically or mechanically and enables to follow the spine growth timeline optimally. Of note, a risk a metallosis has been reported for some magnetic rods available on the market. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Vialle R, Thévenin-Lemoine C, Mary P. Neuromuscular scoliosis. *Orthop Traumatol Surg Res* 2013 ; 99 (suppl 1) : S124-39.
2. Mary P, Servais L, Vialle R. Neuromuscular diseases: diagnosis and management. *Orthop Traumatol Surg Res* 2018 ; 104 (suppl 1) : S89-95.
3. Miladi L, Gaume M, Khouri N, et al. Minimally invasive surgery for neuromuscular scoliosis: results and complications in a series of one hundred patients. *Spine* 2018 ; 43 : E968-75.
4. Gaume M, Saudeau E, Gomez-Garcia de la Banda M, et al. Minimally invasive fusionless surgery for scoliosis in spinal muscular atrophy: long-term follow-up results in a series of 59 patients. *J Pediatr Orthop* 2021 ; 41 : 549-58.
5. Miladi L, Khouri N, Pradon J, et al. One-way self-expanding rod for early-onset scoliosis: early results of a clinical trial of 20 patients. *Eur Spine J* 2021 ; 30 : 749-58.
6. Yoon WW, Sedra F, Shah S, et al. Improvement of pulmonary function in children with early-onset scoliosis using magnetic growth rods. *Spine* 2014 ; 39 : 1196-202.
7. Lorenz HM, Badwan B, Hecker MM, et al. Magnetically controlled devices parallel to the spine in children with spinal muscular atrophy. *JB JS Open Access* 2017 ; 2 : e0036.
8. Swarup I, MacAlpine EM, Mayer OH, et al. Impact of growth friendly interventions on spine and pulmonary outcomes of patients with spinal muscular atrophy. *Eur Spine J* 2021 ; 30 : 768-74.
9. https://www.nuvasive.com/wp-content/uploads/2019/06/Final_FSN_DATED-25JUN19.pdf
10. <https://www.gov.uk/drug-device-alerts/spinal-implant-all-magec-systems-supply-suspended-to-the-uk-mda-2020-011>
11. Rushton PRP, Smith SL, Fender D, et al. Metallosis is commonly associated with magnetically controlled growing rods: results from an independent multicentre explant database. *Eur Spine J* 2021 ; 30 : 1905-11.
12. https://www.nuvasive.com/wp-content/uploads/2021/07/NuVasive-statement_US-availability-of-MAGEC-device_15July2021_Final.pdf

TIRÉS À PART

E. Saudeau

Retrouvez toutes les Actualités de la Myologie sur les sites de :

la Société Française de Myologie
www.sfmyologie.org



la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS
www.filmemus.fr



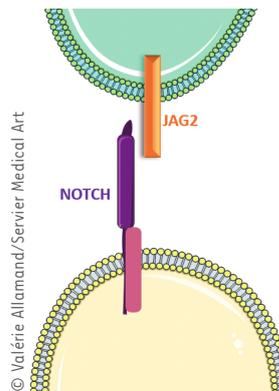
Observation

Nous présentons le cas d'un patient de 45 ans, premier d'une fratrie de deux enfants issus de parents consanguins d'origine française. Le développement moteur était normal dans les premières années (tenue assise acquise à l'âge de 4 mois, acquisition de la marche à l'âge de 14 mois). Les premiers symptômes sont notés au cours de l'enfance avec des chutes fréquentes, des difficultés pour monter les escaliers ainsi que des difficultés à la course. Le patient a développé progressivement une faiblesse axiale et proximale, une rigidité rachidienne ainsi que des rétractions localisées principalement aux fléchisseurs des doigts et aux tendons d'Achille. La marche a été perdue à l'âge de 14 ans. Il présente également une scoliose nettement accentuée pendant l'adolescence avec nécessité d'une arthrodèse rachidienne à l'âge de 18 ans. Il n'y a pas de difficultés d'apprentissage ni de troubles cognitifs. Une IRM cérébrale se révèle normale. Lors de la dernière consultation à l'âge de 41 ans, l'examen clinique montre une faiblesse motrice à prédominance axiale et proximale des quatre membres. Aux membres supérieurs, le déficit prédomine sur les muscles proximaux cotés à 2/5 au score MRC et une atteinte distale à moindre degré (3-4/5). Aux membres inférieurs, on note un déficit moteur majeur proximo-distal : psoas, fessiers et adducteurs sont à 1/5, le quadriceps à 2/5, les ischiojambiers à 2/5, le jambier antérieur à 1/5 et flexion dorsale à 2/5. Des rétractions articulaires sont observées aux poignets, aux coudes, aux épaules et aux genoux. Il n'y avait pas de lésions cutanées, pas d'atteinte faciale ni troubles de l'oculomotricité. Un syndrome respiratoire restrictif asymptomatique complète ce tableau avec une capacité vitale fonctionnelle évaluée à 55 % de la théorique. Le bilan cardiologique est normal. Les examens paracliniques montrent un taux de CK normal et des tracés myogènes à l'EMG. Une première biopsie musculaire faite à l'âge de 19 ans aurait révélé une fibrose endomyosiale ainsi que des fibres en nécrose, l'ensemble ayant fait suspecter initialement une dystrophie musculaire de Duchenne. L'analyse génétique du gène *DMD* ne montre pas d'anomalies. Les immunomarquages des protéines membranaires sont normaux hormis un

Dystrophie musculaire liée à des mutations du gène *JAG2*

L'importance du diagnostic différentiel

Rocio Nur Villar-Quiles^{1,2}, Norma B Romero³, Tanya Stojkovic^{1,2}



¹Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Île-de-France, service de neuromyologie, APHP, Institut de Myologie, Paris, France.
²Sorbonne Université - Inserm, Centre de Recherche en Myologie, Paris, France.
³Unité de Morphologie Neuromusculaire, Institut de Myologie, APHP, Sorbonne Université, Paris, France.
rocionur.villarquiles@aphp.fr

discret déficit en α -dystroglycane. Les premières analyses génétiques portent sur les α -dystroglycanopathies (panel comprenant entre autres les gènes *FKRP*, *ISPD*, *TMEM5*, *GTDC2*, *B3GALNT2*, *SGK196*) ainsi que d'autres gènes de pathologies musculaires rétractiles (*LMNA*, *SEPN1* et *GAA*), et s'avèrent normales. Une deuxième biopsie réalisée à l'âge de 24 ans a montré une inégalité de taille de fibres, une augmentation du tissu conjonctif endomysial mais aussi une certaine désorganisation de la structure myofibrillaire avec présence de fibres lobulées (Figure 1).

Une IRM musculaire corps entier met en évidence une atrophie et une involution graisseuse très importantes des muscles paravertébraux, ainsi que des muscles fessiers, ceux des loges antérieure et postérieure des cuisses, et à moindre degré des muscles des jambes. On observe une involution graisseuse qui débute à la périphérie des muscles de la cuisse (i.e. vaste externe du quadriceps) et de la jambe (i.e. soléaire, gastrocnémien) et une hypodensité centrale du muscle droit antérieur (Figure 2). Ce tableau clinique évoluant depuis l'enfance, avec atteinte rétractile à prédominance proximale, associé à des images IRM évocatrices, évoque à ce moment précis une myopathie liée à des mutations du collagène VI (COL6-RM). Cependant, l'étude de la sécrétion du collagène VI se révèle normale. L'analyse des gènes *COL6A1-A2-A3* ne montre pas non plus de variants pathogènes. Une analyse d'exome entier est entreprise en dernier recours et révèle la présence d'un variant pathogène du gène *JAG2* (c.2930T>C, p.Phe977Ser). Il

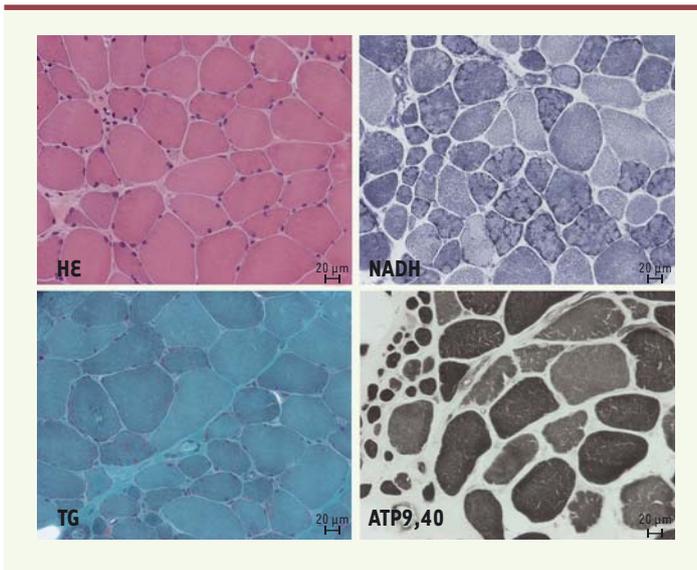


Figure 1. Biopsie musculaire (deltoïde). Les colorations hématoxyline-éosine (HE) et trichrome de Gomori (TG) montrent la présence de fibres musculaires de taille inégale avec légère augmentation du tissu conjonctif interstitiel. Certaines fibres montrent un remaniement de la structure et de rares noyaux internalisés. La technique oxydative NADH révèle la présence de fibres musculaires de taille inégale dont nombreuses présentent un aspect lobulé avec désorganisation de la structure. La coloration ATP 9,40 montre des fibres musculaires de taille inégale ainsi que la présence de fibres de petite taille.

s'agit d'une mutation faux-sens homozygote affectant une région hautement conservée et prédite pathogène par de nombreuses bases de données et algorithmes (PolyPhen2, SIFT, PROVEAN, FATHMM, CADD).

La dystrophie musculaire liée à JAG2

La myopathie liée au gène *JAG2* a été décrite très récemment dans une cohorte internationale de vingt-trois patients âgés de 5 à 45 ans, porteurs de mutations récessives dans le gène *JAG2*, et dont le patient décrit ici faisait partie [1]. *JAG2* est situé sur la région chromosomique 14q32.33 et code le ligand de Notch, Jagged2 [2]. Il est exprimé principalement dans le muscle squelettique, le cœur et le pancréas [3]. Les ligands de Notch correspondent à une famille de protéines transmembranaires avec des domaines extracellulaires similaires, tels qu'un domaine N-terminal C2, un domaine DSL (Delta/Serrate/Lag-2) et un nombre variable de répétitions EGF (Epidermal Growth Factor) [4]. Ces ligands interagissent directement avec des récepteurs Notch qui migrent vers le noyau afin d'activer la transcription de gènes cibles. La voie de signalisation Notch est une voie très conservée qui contribue au développement et à l'homéostasie de multiples tissus, dont le muscle squelettique [5-7]. La présence de mutations d'autres ligands de Notch a été associée à des maladies systémiques comme le syndrome d'Alagille (caractérisé par une atteinte hépatique, cardiaque et pulmonaire) ou la tétralogie de Fallot (due à des mutations dominantes de *JAG1*), à des anomalies du développement du système



Figure 2. Imagerie musculaire (IRM corps entier). Séquences pondérées en T1. **A.** Coupe transversale au niveau thoracique montrant une atrophie des muscles paravertébraux ainsi qu'une involution graisseuse très importante au niveau des bras, particulièrement biceps et triceps brachiaux, avec une image d'atrophie « en doigts de gants ». **B.** Coupe transversale des cuisses montrant une atrophie et une involution graisseuse des deux loges mais qui débute dans la périphérie des muscles (aspect en « sandwich » sur le muscle vaste latéral). On note également le signe de la cible (*target sign*) sur le droit fémoral. **C.** Coupe transversale des jambes qui révèle une atrophie et un remplacement graisseux très importants au niveau des muscles gastrocnémiens latéral et médial et à moindre degré des muscles jambiers antérieurs, extenseurs des orteils et péroniers avec relative conservation du muscle tibial postérieur.

nerveux central (SNC) (mutations dominantes de *DLL1*) [8-11], au syndrome CADASIL consécutif aux mutations du gène *NOTCH3* (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) [14], ainsi qu'au syndrome de dysostose spondylocostale (mutations récessives du gène *DLL3*) [12]. Par ailleurs, des mutations du gène *JAG1* ont été également associées à des neuropathies périphériques héréditaires avec atteinte des cordes vocales [13].

Concernant la dystrophie musculaire liée au gène *JAG2*, le début des symptômes est variable, s'étendant de la petite enfance à l'adolescence. La faiblesse musculaire prédomine dans la musculature axiale et proximale, notamment aux membres inférieurs. L'évolution est lentement progressive mais une perte de la marche

avant l'âge adulte est décrite dans 35 % des cas [1]. Les rétractions sont souvent présentes, affectant principalement les tendons d'Achille et les coudes, mais dans certains cas, le phénotype rétractile peut être plus diffus. La scoliose et la rigidité spinale sont présentes dans la moitié des cas. L'atteinte faciale et le ptosis ont été décrits chez certains patients, mais aucun des patients rapportés jusqu'alors ne présente de troubles de l'oculomotricité. L'atteinte respiratoire est relativement fréquente (65 %), avec une insuffisance respiratoire modérée, souvent asymptomatique, et ne nécessitant pas d'assistance ventilatoire. Une cardiomyopathie ou des troubles du rythme sont également rapportés chez 8 des 23 patients. Il existe également dans certains cas des troubles cognitifs (*i.e.* difficultés pour l'apprentissage, retard dans l'acquisition du langage, troubles du spectre autistique) sans lésions structurelles du système nerveux central.

Concernant les examens complémentaires, le taux de CPK est habituellement normal ou très faiblement élevé, et l'électromyogramme montre un syndrome myogène. La biopsie musculaire révèle des anomalies myopathiques comme la variabilité de taille de fibres, des noyaux internalisés ainsi qu'un degré variable de nécrose et de fibrose endomyosiale. Par ailleurs, il existe des anomalies de l'architecture myofibrillaire comme la présence de fibres lobulées, en tourbillon ou mitées, ainsi que des régions dépourvues d'activité oxydative qui ressemblent à des cores.

L'imagerie musculaire de ces patients montre souvent des anomalies qui ressemblent à celles typiquement associées aux COL6-RM [15,16], comme une atteinte très marquée du quadriceps débutant à la périphérie des fibres avec une préservation variable de la partie centrale du muscle. Au niveau du muscle droit fémoral, on peut observer l'image

typique de cible ou *target sign*. Ces signes peuvent être aussi observés au sein de certains autres muscles tels que le moyen fessier ou le biceps fémoral. Par ailleurs, il existe une atteinte plus marquée des muscles de la ceinture pelvienne et du jambier antérieur, ce qui peut aider à les distinguer des COL6-RM [1]. Chez certains patients, l'imagerie montre une relative conservation du droit fémoral et du sartorius avec une distribution qui ressemble à celle de la dystrophie musculaire liée à *POGLUT1* [17].

Jusqu'à présent, 15 variants pathogènes de *JAG2* ont été rapportés : dix variants faux-sens, un variant non-sens, deux variants tronquants et deux délétions, tous compatibles avec une transmission autosomique récessive et une perte de fonction. Les mutations situées dans les exons 2 à 5 sont associées à une perte de la marche précoce (avant l'âge de 10 ans). L'analyse du transcriptome à partir de muscles de certains patients montre une diminution d'expression de facteurs impliqués dans la myogenèse comme *PAX7* ou *MYF5*. La réduction d'expression (*knock-down*) de *Jag2* dans une lignée de cellules murines conduit à une expression diminuée de *Megf10*, qui interagit avec la voie Notch et joue un rôle important dans le développement musculaire [1].

Le phénotype clinique se rapproche de celui des COL6-RM [18, 19] mais aussi d'autres entités comme la dystrophie des ceintures liée aux mutations récessives de *POGLUT1* (LGMD R21) [17] ou à la myopathie

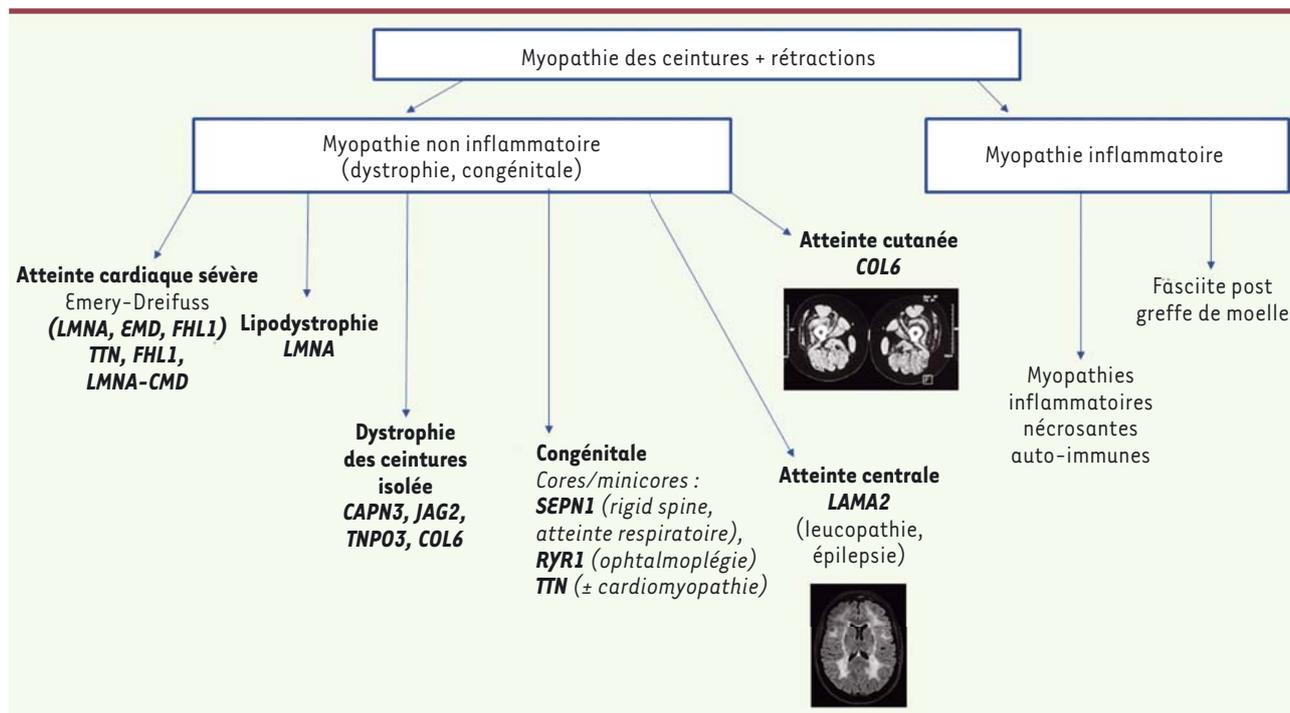


Figure 3. Diagnostic différentiel.



congénitale liée aux mutations de *MEGF10* (EMARDD : *Early-Onset Myopathy, Areflexia, Respiratory Distress, and Dysphagia*) [20], cette dernière associant un phénotype histologique similaire avec présence de cores. Néanmoins, l'atteinte respiratoire dans le cas des mutations *JAG2* est souvent asymptomatique et moins sévère par rapport à la LGMD R21 ou à l'EMARDD. Concernant le diagnostic différentiel avec la COL6-RM, les rétractions dans cette dernière sont souvent plus marquées et associées souvent à une hyperlaxité distale et une atteinte cutanée (cicatrices chéloïdes, peau granuleuse). Il peut y avoir également une atteinte respiratoire variable mais pas d'atteinte cardiaque. Néanmoins, l'imagerie musculaire est très similaire dans les deux cas avec des signes très typiques comme le signe du *sandwich* ou du *target*. Dans le cas de *JAG2*, ces anomalies peuvent être observées aussi dans d'autres muscles en dehors du quadriceps comme le biceps fémoral ou les fessiers. Le signe de la cible au niveau du muscle droit fémoral est moins fréquemment retrouvé. Par ailleurs, d'autres myopathies doivent être considérées dans le diagnostic différentiel, notamment dans le cas de patients présentant un début précoce comme les myopathies liées aux mutations de *SEPN1* (*SEPN1-RM*) [21] qui présentent une atteinte axiale et respiratoire précoce ou les myopathies liées à un déficit en mérosine (mutations du gène *LAMA2*) associées parfois à une épilepsie et, en imagerie cérébrale, à des anomalies de la substance blanche étendue [22]. D'autres maladies musculaires volontiers rétractiles (dystrophies musculaires, myopathies inflammatoires) peuvent être évoquées avec ou sans anomalies structurales du SNC [23] (Figure 3).

Concernant les mécanismes pathologiques impliqués, ces entités pourraient partager des mécanismes communs comme le dysfonctionnement de la voie Notch et/ou la déplétion de cellules satellites, impliqué aussi dans les myopathies liées aux mutations de *PAX7* [24], *POGLUT1* [17], *MEGF10* [25] ou *SEPN1* [26]. En ce sens, cette voie pourrait constituer un cible thérapeutique commune pour ces myopathies pour lesquelles il n'existe actuellement pas de traitement spécifique. ♦

SUMMARY

JAG2-related muscular dystrophy: When differential diagnosis matters

JAG2 has recently been involved in autosomal recessive forms of muscular dystrophy as illustrated in this clinical vignette. In many ways, this disease can mimick a COL6-related retractile myopathy including at the imaging level. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Coppens S, Barnard AM, Puusepp S, et al. A form of muscular dystrophy associated with pathogenic variants in JAG2. *Am J Hum Genet* 2021 ; 108 : 840-56.
- Luo B, Aster JC, Hasserjian RP, et al. Isolation and functional analysis of a cDNA for human Jagged2, a gene encoding a ligand for the Notch1 receptor. *Mol Cell Biol* 1997 ; 17 : 6057-67.
- Deng Y, Madan A, Banta AB, et al. Characterization, chromosomal localization, and the complete 30-kb DNA sequence of the human Jagged2 (JAG2) gene. *Genomics* 2000 ; 63 : 133-8.
- Suckling RJ, Korona B, Whiteman P, et al. Structural and functional dissection of the interplay between lipid and Notch binding by human Notch ligands. *EMBO J* 2017 ; 36 : 2204-15.
- Luo D, Renault VM, Rando TA. The regulation of Notch signaling in muscle stem cell activation and postnatal myogenesis. *Semin Cell Dev Biol* 2005 ; 16 : 612-22.
- Mourikis P, Tajbakhsh S. Distinct contextual roles for Notch signalling in skeletal muscle stem cells. *BMC Dev Biol* 2014 ; 14. doi:10.1186/1471-213X-14-2.
- Mašek J, Andersson ER. The developmental biology of genetic notch disorders. *Dev* 2017 ; 144 : 1743-63.
- Li L, Krantz ID, Deng Y, Genin A, et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for notch1. *Nat Genet* 1997 ; 16 : 243-51.
- Grochowski CM, Loomes KM, Spinner NB. Jagged1 (JAG1): structure, expression, and disease associations. *Gene* 2016 ; 576 : 381-4.
- Bauer RC, Laney AO, Smith R, et al. Jagged1 (JAG1) mutations in patients with tetralogy of Fallot or pulmonic stenosis. *Hum Mutat* 2010 ; 31 : 594-601.
- Fischer-Zirnsak B, Segebrecht L, Schubach M, et al. Haploinsufficiency of the Notch ligand DLL1 Causes variable neurodevelopmental disorders. *Am J Hum Genet* 2019 ; 105 : 631-9.
- Bulman MP, Kusumi K, Frayling TM, et al. Mutations in the human Delta homologue, DLL3, cause axial skeletal defects in spondylocostal dysostosis. *Nat Genet* 2000 ; 24 : 438-41.
- Sullivan JM, Motley WW, Johnson JO, et al. Dominant mutations of the Notch ligand Jagged1 cause peripheral neuropathy. *J Clin Invest* 2020 ; 130 : 1506-12.
- Chabriet H, Joutel A, Dichgans M, et al. *Lancet Neurol* 2009 ; 8 : 643-53.
- Mercuri E, Lampe A, Allsop J, et al. Muscle MRI in Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *Neuromuscul Disord* 2005 ; 15 : 303-10.
- Mercuri E, Cini C, Pichiecchio A, et al. Muscle magnetic resonance imaging in patients with congenital muscular dystrophy and Ullrich phenotype. *Neuromuscul Disord* 2003 ; 13 : 554-8.
- Serván-Morilla E, Takeuchi H, Lee T V, et al. A POGlut1 mutation causes a muscular dystrophy with reduced Notch signaling and satellite cell loss. *EMBO Mol Med* 2016 ; 8 : 1289-309. doi:10.15252/emmm.201505815.
- Bönnemann CG. The collagen VI-related myopathies: muscle meets its matrix. *Nat Rev Neurol* 2011 ; 7 : 379-90.
- Briñas L, Richard P, Quijano-Roy S, et al. Early onset collagen VI myopathies: genetic and clinical correlations. *Ann Neurol* 2010 ; 68 : 511-20.
- Logan CV, Lucke B, Pottinger C, et al. Mutations in MEGF10, a regulator of satellite cell myogenesis, cause early onset myopathy, areflexia, respiratory distress and dysphagia (EMARDD). *Nat Genet* 2011 ; 43 : 1189-93.
- Villar-Quiles RN, von der Hagen M, Métoy C, et al. The clinical, histologic, and genotypic spectrum of SEPN1-related myopathy: a case series. *Neurology* 2020 ; 95 : e1512-27.
- Sarkozy A, Foley AR, Zambon AA, et al. LAMA2-related dystrophies: clinical phenotypes, disease biomarkers, and clinical trial readiness. *Front Mol Neurosci* 2020 ; 13. doi:10.3389/fnmol.2020.00123.
- Muntoni F, Torelli S, Brockington M. Muscular dystrophies due to glycosylation defects. *Neurotherapeutics* 2008 ; 5 : 627-32.
- Feichtinger RG, Mucha BE, Hengel H, et al. Biallelic variants in the transcription factor PAX7 are a new genetic cause of myopathy. *Genet Med* 2019 ; 21 : 2521-31.
- Saha M, Mitsuhashi S, Jones MD, et al. Consequences of MEGF10 deficiency on myoblast function and Notch1 interactions. *Hum Mol Genet* 2017 ; 26 : 2984-3000.
- Castets P, Bertrand AT, Beuvin M, et al. Satellite cell loss and impaired muscle regeneration in selenoprotein N deficiency. *Hum Mol Genet* 2011 ; 20 : 694-704.

TIRÉS À PART

R. Nur Villar-Quiles

Lu pour Vous Pré-Clinique

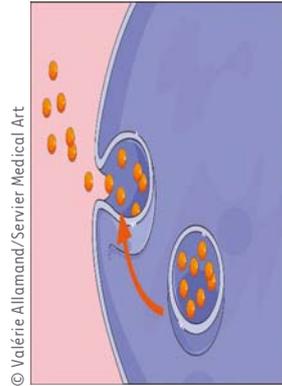
Alexandra Bayer-Wildberger¹, Judith Lorant²,
Jean-Thomas Vilquin¹

Les exosomes, des messagers intercellulaires naturels aux mécanismes polyvalents pour le traitement des myopathies ?

Résumé

Dans la souris *mdx*, l'injection d'exosomes permet d'améliorer les phénotypes pathologiques musculaires, cardiaques et squelettiques, et ce grâce à plusieurs mécanismes non exclusifs. Les exosomes, qui font partie des vésicules extracellulaires, mesurent une centaine de nanomètres et sont produits par de très nombreux types cellulaires. Leurs marqueurs de surface et leurs contenus sont variables en fonction des cellules productrices et des conditions environnementales. Libérés par exocytose, les exosomes sont ensuite internalisés par endocytose ou fusion membranaire. Ils présentent une action pléiotropique et jouent un rôle primordial de messagers intercellulaires en conditions normales et pathologiques. Dans la souris *mdx*, l'absence de dystrophine entraîne une perte de l'intégrité membranaire, un déséquilibre de l'homéostasie, une dégénérescence progressive et une inflammation musculaire, le tout se traduisant par une baisse de force, une fatigabilité, et le développement d'une insuffisance cardiaque.

Dans une première étude [1], l'injection intrapéritonéale d'exosomes produits à partir de cellules souches mésenchymateuses humaines et murines, de cellules dendritiques immortalisées murines, de myotubes murins, ou d'extraits de sérum murin, permet de limiter l'afflux de calcium intracellulaire, de diminuer l'activation de protéases, et de stabiliser les complexes existants de protéines associées à la dystrophine (sarcoglycans, dystroglycans). En restaurant partiellement la myo-architecture et l'intégrité membranaire des cel-



© Valérie Allamand/Servier Medical Art

¹Sorbonne Université, Inserm, Centre de Recherche en Myologie, Institut de Myologie, Paris, France.

²Inserm/UEPS UMR 861, Paris Saclay Université, I-STEM, Corbeil-Essonnes, France.

a.bayer@institut-myologie.org

jlurant@istem.fr

jt.vilquin@institut-myologie.org

lules musculaires squelettiques des souris *mdx*, les exosomes bloquent l'influx de marqueurs exogènes (tel le colorant bleu Evans) et la fuite de protéines endogènes (comme les CPK et la LDH). Leur activité immunomodulatrice diminue l'infiltration leucocytaire et l'inflammation, et réduit l'expansion ultérieure de la fibrose. Ces effets sur des cibles multiples se traduisent par une augmentation de la force et de l'endurance des souris.

Dans une autre étude sur le même sujet [2], une injection intraveineuse unique d'exosomes produits par des cellules dérivées de progéniteurs cardiaques (cardiosphères) améliore les fonctions musculaires cardiaques et squelettiques des souris *mdx*. Les exosomes font régresser les lésions cardiaques, augmentent la fraction d'éjection myocardique, améliorant la capacité maximale d'exercice et diminuant la fibrose myocardique. Ils stimulent la régénération musculaire squelettique, augmentent la prolifération des cellules satellites, diminuent les réponses inflammatoires, et augmentent *in fine* la force isométrique des muscles squelettiques. Les bénéfices sont liés aux modifications transcriptomiques exercées par les micro-ARN (miR) contenus dans les exosomes, en particulier miR148a, ainsi qu'aux mécanismes d'immunomodulation. Les exosomes sont aussi efficaces que les cellules productrices elles-mêmes et constituent probablement leur principal mécanisme d'action.

Commentaire

Les exosomes sont des structures sub-cellulaires dont la production à large échelle, d'une qualité utilisable en clinique, devient possible. Ces nanoparticules peuvent être caractérisées de plus en plus finement concernant leurs marqueurs phénotypiques, leurs contenus en protéines (facteurs de croissance, de différenciation, de transcription), en acides nucléiques (ADN, ARN régulateurs...), en lipides, et leurs



fonctionnalités biologiques. Ils présentent peu, voire pas d'immunogénicité, une biodistribution large et durable, et peuvent donc être administrés de manière répétée par voie systémique sans présenter de toxicité.

Les exosomes permettent ici de ralentir la progression de la maladie dans la souris *mdx*, voire d'observer un rétablissement phénotypique. Si la restauration de l'intégrité membranaire peut être considérée comme une cible primaire, des mécanismes complémentaires ou supplémentaires sont à l'œuvre : effets trophiques médiés par des facteurs de croissance, modulations géniques par des miR, effets indirects médiés par l'immunomodulation... Tous ces mécanismes ne sont pas exclusifs ; ils perdurent et dépendent de la nature, de l'origine, de la stimulation et de l'environnement de la cellule productrice. Les exosomes pourraient finalement représenter le chaînon mécanistique manquant pour expliquer le bénéfice observé de certaines approches de thérapie cellulaire, dans lesquelles on constate une disparition rapide des cellules après leur injection : les effets seraient médiés par les exosomes libérés durant la présence transitoire des cellules.

Ces traitements à partir d'exosomes ne peuvent remplacer la dystrophine mais limitent les conséquences de son absence. Ils peuvent

représenter des approches adjuvantes ou complémentaires permettant de ralentir la progression de la maladie. Ni tout à fait une thérapie cellulaire, ni même une forme de thérapie génique contrôlée, l'utilisation des exosomes pourrait ainsi représenter un nouveau paradigme thérapeutique, une nouvelle génération de candidats médicamenteux biologiques. ♦

Exosomes: Multi-faceted natural intercellular messengers as new candidates for the treatment of myopathies?

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Leng L, Dong X, Gao X, et al. Exosome-mediated improvement in membrane integrity and muscle function in dystrophic mice. *Mol Ther* 2021 ; 29 : 1459-70.
2. Rogers RG, Fournier M, Sanchez L, et al. Disease-modifying bioactivity of intravenous cardiosphere-derived cells and exosomes in *mdx* mice. *JCI Insight* 2019 ; 4 : e125754.



Global Registry for COL6-related dystrophies

Registre global des dystrophies liées au collagène de type VI

S'inscrire sur : www.collagen6.org

Ou contactez-nous par e-mail à l'adresse : collagen6registry@ncl.ac.uk

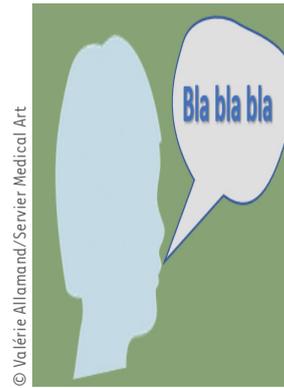
La traduction française sera bientôt disponible sur le site web.



Niveau intellectuel et capacités langagières des enfants atteints d'amyotrophie spinale de type 1

Résumé

Le but de l'étude citée en référence [1] est d'évaluer les fonctions cognitives et langagières d'enfants atteints d'amyotrophie spinale de type 1 (SMA1). Pour cette forme, qui est la plus sévère des SMA, aucune étude n'avait pour l'instant été réalisée dans ce domaine. Dans la SMA1, outre d'importants dysfonctionnements bulbaire, respiratoire et moteur périphérique, les troubles moteurs de la sphère oro-pharyngée touchent l'élocution du langage. Celui-ci est peu fluide et peu compréhensible. La communication s'effectue essentiellement par des mouvements oculaires, des sons gutturaux. Au niveau du langage verbal, sont notés anarthrie, dysarthrie, voix nasonnée et dyslalie. Il s'agit d'une étude rétrospective incluant 22 enfants atteints de SMA1 (10 atteints d'un sous-type 1a-1b : AB et 12 par 1c : C) âgés de 3 à 11 ans dans un état cliniquement stable. Ils pouvaient communiquer en oui-non selon un codage. Les domaines suivants ont été évalués : niveau cognitif (QI ; test de Raven unidimensionnel, RCPM) ; troubles de la parole (ALS Severity Score, ALSSS) ; compréhension morphosyntaxique du langage (*Brown Bellugy*, TCGB) ; atteintes neuromusculaires (test infantile de troubles neuromusculaires de l'hôpital pour enfants de Philadelphie, CHOP-INTEND). Le QI médian est de 120 quel que soit le type de SMA1 (AB ou C). La compréhension morphosyntaxique est normale. L'atteinte de la parole est à 5 (échelle de 1 [non vocal] à 10 [parole normale]), elle est corrélée au niveau d'atteintes neuromusculaires (scores CHOP-INTEND) mais pas aux QI ni au niveau de compréhension morphosyntaxique (reconnaissance des mots, de leur terminaison, de leur agencement dans une phrase...). Conclusion : le niveau cognitif global se situe dans la plage normale et même légèrement supérieure de la



© Valérie Allamand/Servier Medical Art

¹AFM-Téléthon, Évry, France.
²Centre de Référence Maladies Neuromusculaires, CHU Henri Mondor, Créteil, France.
³Université de Tours, France. creveillere@afm-telethon.fr

population générale, la compréhension du langage est préservée, seule l'atteinte motrice oro-pharyngée induit le déficit de parole et entrave le langage verbal sur un plan expressif.

Commentaire

Cet article est important [1] car il complète un autre article de revue systématique de la littérature de 2019 traitant de ce même thème « SMA et cognition » et qui mentionnait que « si la cognition semble bien préservée dans la SMA de type II et III, avec parfois des observations d'enfants hyper-performants, le doute subsiste pour la SMA de type I » [2]. Effectivement, les données étant manquantes dans la SMA1, il est très intéressant de constater qu'en dépit d'un manque d'interactions neuro-motrices avec l'environnement, le niveau intellectuel de ces enfants lourdement handicapés se développe normalement et que la compréhension du langage n'est pas non plus affectée (et ce, quel que soit le type de SMA1). Seule la parole est, de manière indépendante, touchée par le déficit neuro-musculaire. Cet article renseigne sur l'histoire naturelle de cette maladie cliniquement homogène, et fournit des repères cognitifs et langagiers pour les essais cliniques médicamenteux qui pourraient modifier la trajectoire clinique de la SMA1. La qualité de la parole dépendant de la gravité la maladie, il est en effet possible d'espérer qu'une efficacité sur la symptomatologie neuro-motrice et oro-pharyngée améliore la performance de la parole.

Concernant la vie au quotidien et la prise en charge de ces enfants avec de lourds handicaps physiques et de parole, ces premières connaissances sont utiles pour prévenir le risque de sous-estimer les capacités cognitives et de compréhension langagières. Ces dernières demandent à être stimulées et entretenues car elles sont positivement associées aux apprentissages, à la participation active à l'école, en



situation de vie sociale, familiale..., et cela ne peut qu'être favorable à la qualité de vie des ces enfants. Du côté des parents, leurs perceptions et émotions sont forcément affectées par le caractère très visible des déficits neuro-moteurs et de parole, et leurs conséquences en termes de dépendance. Cela ne peut être que soutenant pour eux de leur communiquer les résultats des évaluations de ces domaines cognitifs qui sont préservées. Il sera aussi important de leur donner des conseils de communication verbale et non verbale et dans ce dernier domaine, de penser à des modes de communication alternative. ♦

Intellectual skills and speech abilities in children with SMA type 1

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Zappa G, Lo Mauro A, Baranello G, et al. Intellectual abilities, language comprehension, speech, and motor function in children with spinal muscular atrophy type 1. *J Neurodev Disord* 2021 ; 13 : 9. doi: 10.1186/s11689-021-09355-4.
2. Polido GJ, de Miranda MMV, Carvas N, et al. Cognitive performance of children with spinal muscular atrophy: a systematic review. *Dement Neuropsychol* 2019 ; 13 : 436-43.

www.myobase.org

Catalogue en ligne disponible gratuitement sur Internet publié par l'AFM-Téléthon.
Retrouvez facilement toutes les références bibliographiques sur les maladies neuromusculaires, les situations de handicap qu'elles génèrent et leurs aspects psychologiques.

Myobase donne un accès libre à 75 % du fonds documentaire collecté depuis 1990, représentant plus de 40 000 références spécifiques du domaine des maladies neuromusculaires.

UN OUTIL ERGONOMIQUE, UNE INTERFACE BILINGUE

- Laissez-vous guider par les **tutoriels**
- Lancez une **recherche** et affinez votre sélection grâce aux filtres

TOUT MYOBASE

Rechercher...

Recherche avancée

Historique

FILTRES

Type de document

- Article [3443]
- Publication AFM [176]
- Thèse/Mémoire [107]
- Brève [102]

UN ACCÈS facile et simple

Rechercher avec des opérateurs :

- guillemets pour une expression "**maladie de pompe**"
- + pour signifier **ET**, et retrouver tous les documents contenant les deux mots "**fauteuil +électrique**"
- - pour signifier **NON** et enlever le mot de la recherche : "**autonomie -établissement**"

Fils RSS
Les Fils RSS vous permettent de suivre quotidiennement les nouveautés de Myobase, mais aussi ...

Alertes Myobase
Les Alertes rassemblent une sélection des dernières acquisitions de Myobase et paraissent deux fois...

Veille Neuromusculaire
Publiée tous les 15 jours par le Service de documentation de l'AFM-Téléthon, La "V..."

- > **articles** de la littérature biomédicale et psycho-sociale
- > **livres, thèses**
- > **guides** d'associations et **rapports** institutionnels d'agences internationales
- > **brèves en français**, synthèses des articles médico-scientifiques internationaux les plus pertinents
- > **publications AFM-Téléthon** destinées aux professionnels de santé ou aux personnes atteintes de maladie neuromusculaire et à leur entourage

- **Partagez** les résultats de votre recherche

- Cliquez sur l'**onglet thématique** qui vous convient (haut de la page d'accueil)
- Créez vos alertes personnalisées en ouvrant un **compte personnel**
- Téléchargez la **Veille Neuromusculaire**
- Abonnez-vous aux **flux RSS**

MLIP : un nouveau gène de rhabdomyolyse

Résumé

Les rhabdomyolyses résultent d'un déséquilibre entre les besoins métaboliques et l'homéostasie énergétique de la cellule musculaire. Les causes génétiques de rhabdomyolyse sont liées à de multiples gènes. Abath-Neto *et al.* [1] rapportent sept individus (issus de six familles d'origines ethniques diverses) porteurs de variants bialléliques, tous tronquants, dans le gène *MLIP* codant la protéine MLIP, à expression majoritairement musculaire et cardiaque interagissant avec les lamines A/C. Cliniquement, le début est précoce (entre 9 mois et 3 ans) avec des myalgies/crampes à l'exercice, des épisodes de rhabdomyolyse sans facteur déclenchant dans la plupart des cas, une persistance de CPK élevées à l'état basal (300- 3000 UI/L) et une faiblesse musculaire discrète à prédominance proximale aux membres inférieurs, en dehors des épisodes rhabdomyolytiques. L'imagerie musculaire est subnormale. La biopsie musculaire a montré des aspects myopathiques non-spécifiques chez deux patients et une dystrophie d'intensité variable chez quatre autres patients. Les résultats des études fonctionnelles réalisées sur les muscles de trois patients sont décevants. Alors qu'on s'attendrait à des anomalies de la localisation de MLIP et une haploinsuffisance du fait des mutations tronquantes, il a été noté une localisation nucléaire/nuéoplasmique et une quantité de MLIP comparables aux contrôles. En revanche, les auteurs ont observé une réduction nette de l'ARN total de l'isoforme principal de MLIP dans le muscle de trois patients.

Commentaire

Les rhabdomyolyses sont génétiquement hétérogènes et dues à des mutations de nombreux gènes qui peuvent être par ailleurs responsables de glycoséoses ou de lipidoses musculaires, de mitochondriopathies, de myopathies congénitales ou de dystrophies musculaires [2]. Abath-Neto *et al.* rapportent pour la première fois l'implication d'une protéine nucléaire dans les rhabdomyolyses. Les variants du gène *MLIP* identifiés par étude d'exome sont pour la plupart tronquants. La démonstration de leur



© Inserm/IGBMC

Centre de référence maladies neuromusculaires Nord/Est/Île de France, Centre de recherche en myologie, Cellule Base de données, Institut de myologie, GH Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France. r.benyaou@institut-myologie.org

pathogénicité repose sur leur fréquence allélique très faible et la réduction de l'ARN musculaire de MLIP. La localisation et la quantité de protéine MLIP sont comparables aux contrôles. Le phénotype semble homogène débutant dans la petite enfance avec, en plus des rhabdomyolyses, une myopathie sous-jacente suggérée par la persistance d'une faiblesse musculaire et des CPK élevées en dehors des épisodes rhabdomyolytiques. L'aspect histologique évoque une dystrophie musculaire chez la plupart des patients. L'imagerie musculaire montre quelques hypersignaux musculaires. Par ailleurs, il semble qu'il n'y a pas d'atteinte cardiaque chez ces patients. Les auteurs recommandent cependant un suivi cardiologique régulier du fait de l'expression cardio-musculaire de MLIP, du développement d'une cardiomyopathie en réponse au stimuli mécanique dans la souris déficiente en MLIP et de l'association entre un polymorphisme de *MLIP* et le risque de développer une cardiomyopathie. Le spectre des affections musculaires dues à des mutations *MLIP* est appelé à s'élargir. En effet, un patient présentant une myopathie distale à début adulte associée à des myalgies/crampes a été rapporté lors du dernier congrès de la WMS [3]. ♦

MLIP: a novel gene causing rhabdomyolysis

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Abath Neto OL, Medne L, Donkervoort S, *et al.* MLIP causes recessive myopathy with rhabdomyolysis, myalgia and baseline high serum creatine kinase. *Brain* 2021 Sep 28;awab275. doi: 10.1093/brain/awab275.
2. Scalco RS, Gardiner AR, Pitceathly RD, *et al.* Rhabdomyolysis: a genetic perspective. *Orphanet J Rare Dis* 2015 ; 10 : 51.
3. Mezreani J, Martin F, Audet S, *et al.* Isoform specific variant in MLIP as a potential cause of adult-onset distal myopathy. *Neuromuscul Dis* 2021 ; 31 : S71.



À la recherche de facteurs génétiques modificateurs dans les cardiomyopathies

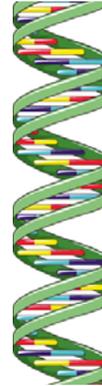
Résumé

Les cardiomyopathies sont associées à un large spectre phénotypique, selon leur profil évolutif et les atteintes cliniques associées. L'expression des gènes de cardiomyopathies est régulée par des régions promotrices et/ou amplificatrices (*enhancers*), et la présence de variations génétiques au sein de ces régions pourrait contribuer à cette variabilité. Dans l'étude citée en référence, McNally *et al.* ont analysé les profils épigénétiques et la conformation de la chromatine de cardiomyocytes et de tissus cardiaques, disponibles dans différentes bases de données, afin d'identifier les régions régulatrices de deux gènes majeurs de cardiomyopathies, *MYH7* et *LMNA* [1]. La recherche de variants dans ces régions a permis d'identifier un polymorphisme, le rs875908, localisé dans un *enhancer* de *MYH7* qui perturbe la fixation du facteur de transcription TBX5. La présence de ce variant a également été associée à une augmentation de l'expression du gène *MYH7* dans des cardiomyocytes et à un phénotype plus sévère chez les patients. Leur approche a permis d'identifier un modificateur génétique de cardiomyopathie, et pourrait s'appliquer à d'autres pathologies.

Commentaire

La recherche de facteurs génétiques modificateurs prend une place de plus en plus importante dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques des maladies monogéniques. La réalisation de stratégies pangénomiques pour les identifier engendre une quantité importante de données dont la majorité reste difficilement interprétable, s'agissant de variants non codants (intergéniques ou introniques, par exemple).

© Servier Medical ART



Sorbonne Université, Inserm,
Centre de Recherche
en Myologie,
Institut de Myologie,
Paris, France.
louise.benarroch@inserm.fr

Dans son étude, l'équipe d'Elizabeth McNally a mis en place un pipeline d'analyses, accessible à tous, en utilisant les données de bases de données publiques afin d'identifier et d'annoter des variants non codants. Pour cela, ils ont notamment utilisé la base de données Encode, détaillant l'ensemble des éléments fonctionnels de l'ADN ; la base de données GnomAD, regroupant plus de 200 millions de variations identifiées par séquençage de génome et/ou d'exome et leurs fréquences dans la population générale et également GTEx, une base de données d'expression de gènes. Ils ont ainsi identifié un variant non codant au sein d'une région régulatrice d'un gène de cardiomyopathie (*MYH7*, codant une des chaînes lourdes de la myosine) qui altère son expression. Ils ont également validé l'effet de ce variant par l'utilisation de la technologie CRISPR-Cas9, et montré son association au degré de sévérité de l'atteinte cardiaque, en réalisant une étude rétrospective des données cliniques de patients. L'avantage de cette stratégie est qu'elle peut être appliquée à un grand nombre de pathologies et de gènes, permettant l'identification de facteurs génétiques modificateurs qui pourront aider à une meilleure stratification des essais cliniques mais aussi, *in fine*, à la prise en charge des patients, afin que celle-ci soit plus adaptée et personnalisée. ♦

Looking for genetic modifying factors in cardiomyopathies

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCE

1. Gacita AM, Fullenkamp DE, Ohiri J, Pottinger T, Puckelwartz MJ, Nobrega MA, McNally EM. Genetic variation in enhancers modifies cardiomyopathy gene expression and progression. *Circulation* 2021 ; 143 : 1302-16.

Introduction

La nosographie des maladies neuromusculaires héréditaires est rendue complexe du fait d'une grande hétérogénéité et de nombreux recouvrements tant au niveau phénotypique que génotypique. Qui plus est, la distribution de ces pathologies est souvent inégale dans les différentes populations du globe. Cette classification évolue de manière permanente et est concomitante d'un développement sans précédent de thérapies innovantes ciblées et d'un repositionnement de certaines molécules.

Les pays du Maghreb se caractérisent par un patrimoine génétique en grande partie commun mais aussi par une grande diversité socio-culturelle. Des mutations fondatrices propres à l'Afrique du Nord ont d'ailleurs été rapportées dans de nombreuses myopathies ou neuropathies autosomiques récessives. L'Algérie, à l'instar de beaucoup de pays émergents, rencontre énormément de difficultés pour confirmer en biologie moléculaire le diagnostic de nombreuses maladies neuromusculaires héréditaires, y compris les plus communes. Ceci est d'autant plus frustrant qu'un nombre grandissant de professionnels de santé algériens s'intéresse à ce groupe de maladies longtemps considérées, désormais à tort, comme incurables. C'est dans ce contexte que les collaborations entre équipes algériennes et françaises impliquées en myologie se sont renforcées ces dernières années, avec le soutien de l'AFM-Téléthon, de Filnemus (la filière française neuromusculaire) mais aussi de l'industrie pharmaceutique implantée en Algérie.

Le concept de travail en réseau reste plus que d'actualité dans le domaine des maladies rares comme l'illustre l'observation familiale qui suit. Cette dernière est le résultat d'une fructueuse mise en relation d'experts entre trois pays : l'Algérie, la France et l'Australie.

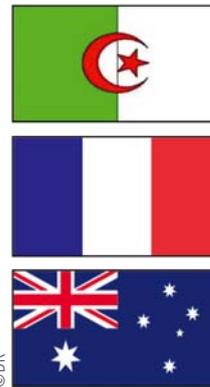
Observation

Cas 1

Le cas index, une femme âgée de 38 ans, vit à Paris et est originaire de Tizi Ouzou, dans l'Est algérien. La patiente est la septième enfant d'une fratrie de treize enfants issue de parents consanguins. Une sœur et deux frères sont également atteints. Depuis l'âge de 25 ans, la patiente rapporte une fatigabilité à l'effort, puis

Un cas de myasthénie congénitale des ceintures résolu grâce à une collaboration tripartite

Sonia Nouioua¹, Edoardo Malfatti², Gianina Ravenscroft³, Sihem Hellal⁴, Meriem Tazir⁵, J. Andoni Urtizbera⁶



¹Service de Neurologie, EHS El Maham Cherschell, Tipaza, Algérie.

²Centre de référence neuromusculaire, APHP, Hôpital Henri Mondor, Université Paris Est, U955 INSERM, IMRB, France.

³Harry Perkins Institute of Medical Research, University of Western Australia, Nedlands, Australia.

⁴Laboratoire Central, CHU Mustapha, Alger, Algérie.

⁵Service de Neurologie, CHU Mustapha, Université Youcef Benkhedda, Alger Algérie.

⁶Institut de Myologie, Paris, France. edoardo.malfatti@aphp.fr

un déficit lentement progressif des muscles proximaux à l'origine de difficultés à la course, à la montée des escaliers et à la marche sur de longues distances. Dans le Centre de Référence neuromusculaire Nord-Est-Île-de-France dans lequel elle est initialement explorée, on suspecte une myopathie congénitale bénigne devant la faiblesse musculaire proximale, la présence d'une discrète dysmorphie faciale, et la normalité des CPK. L'électromyogramme (EMG) met toutefois en évidence un décrétement net évoquant aussi un possible syndrome myasthénique congénital (SMC) post-synaptique. Une biopsie du muscle vaste latéral réalisée à l'âge de 35 ans avait montré une petite des fibres musculaires de type 1 et de nombreux noyaux internalisés. L'imagerie musculaire du corps entier a objectivé une infiltration fibro-adipeuse diffuse et symétrique prédominant sur les muscles distaux et paraspinaux, sans pattern spécifique. Les bilans cardiaque et respiratoire étaient strictement normaux. Une première étude sur le panel de gènes de SMC de l'époque (étude en NGS, laboratoire de génétique du Dr Damien Sternberg à la Salpêtrière) s'est avérée non concluante. Il est alors décidé d'élargir les recherches en envoyant l'ADN du cas index au laboratoire de génétique de Perth, en Australie occidentale avec lequel une collaboration scientifique était en cours. Parallèlement, il est décidé de contacter des homologues algériens en



vue d'explorer les autres membres atteints de la famille et réaliser des prélèvements d'ADN en vue d'études génétiques complémentaires. Il a ainsi été possible, malgré le contexte pandémique de 2020, de réaliser une consultation aux domiciles respectifs des personnes atteintes, ces visites étant retransmises en direct grâce à l'application Whatsapp®. Les prélèvements d'ADN ont suivi peu après et ont été envoyés en France où ils ont fait l'objet d'études complémentaires de ségrégation.

Cas 2

La sœur aînée atteinte, 45 ans, est universitaire sans emploi et est mère de deux filles en bonne santé. Elle a présenté une hypotonie congénitale et la marche a été acquise tardivement à trois ans. Adolescente, elle s'est toujours plainte d'une lenteur et de difficultés à la course. La montée des escaliers est devenue laborieuse à partir de 20-25 ans. Elle ne pouvait plus se relever du sol vers l'âge de 30 ans. Des difficultés pour se retourner et se relever du lit sont apparues vers l'âge de 35 ans. La patiente rapporte par ailleurs une dyspnée occasionnelle lors de grands efforts. Elle reste fatigable, de manière chronique, mais sans véritable fluctuation. Elle ne sort pratiquement plus de chez elle. L'examen neurologique révèle une discrète raideur du cou et un déficit moteur symétrique et à prédominance proximale aux membres supérieurs. L'omoplate droite est décollée et les épaules sont tombantes. On note une amyotrophie proximale globale, avec abolition des réflexes ostéotendineux. Aux membres inférieurs, le déficit moteur est global, en moyenne autour de 3. Il existe un signe du tabouret et le relevé du sol est impossible. Il existe une amyotrophie jambière marquée avec rétractions des chevilles et pieds plats en valgus (Figure 1). La démarche est dandinante en hyperlordose, avec impossibilité de marcher sur les talons et sur la pointe des pieds, et tendance au steppage.

Cas 3

Le frère aîné, âgé de 58 ans, est le deuxième membre de la fratrie. Le début des troubles remonte à la deuxième décennie avec une fatigue ressentie au membre inférieur droit puis des difficultés à la montée des escaliers. L'évolution a été lentement progressive avec apparition de difficultés à porter des charges lourdes et à soulever les bras. Se relever du sol est quasi-impossible pour le patient. Il vaque néanmoins à toutes ses occupations quotidiennes. Son périmètre de marche est dans la norme. L'examen neurologique montre un déficit moteur des muscles prédominant en région proximale aux membres supérieurs et global (proximal et distal) aux membres inférieurs. On note une amyotrophie globale surtout au niveau des mollets d'allure pseudo-neuropathique et des pieds plats (Figure 2). La démarche est dandinante en hyperlordose avec des difficultés pour se mettre sur les talons et la pointe des pieds.

Résultats

Après avoir analysé les phénotypes des trois personnes atteintes, les cliniciens des deux côtés de la Méditerranée ont retenu l'hypothèse d'un tableau de déficit musculaire des ceintures, sans élévation des CPK, avec un début relativement précoce, une hérédité vraisemblablement autosomique récessive, un trouble de la jonction neu-



Figure 1. Amyotrophie jambière chez la sœur atteinte.

romusculaire (chez le cas index), et une fatigabilité marquée. C'est finalement l'étude conduite à Perth, en Australie, sur un panel beaucoup plus étendu de gènes neuromusculaires, qui a permis de sortir de l'impasse diagnostique dans laquelle se trouvait cette famille. Le laboratoire a en effet identifié une mutation homozygote non-sens, c.63dupC p.(Arg22Glnfs 88), dans le gène *TOR1AIP1*. La co-ségrégation du variant avec la



Figure 2. Amyotrophie jambière chez un des frères atteints.

maladie a été confirmée par la technique Sanger chez tous les patients atteints et un membre sain de la famille. Au vu de ces résultats, le cas index a été mis sous traitement anti-cholinestérasique (60 mg de pyridostigmine trois fois par jour) avec un bénéfice substantiel sur la fatigabilité et la durée de la station debout.

Discussion

Le gène *TOR1AIP1* a été associé à plusieurs phénotypes neuromusculaires mais aussi cardiaques et multisystémiques, certains d'entre eux étant très invalidants [1-4]. Ce gène a été rapporté comme causal dans la dystrophie musculaire des ceintures de type 2Y (LGMD 2Y) de 2014 jusqu'en 2018 [1], date à laquelle la révision de la nomenclature internationale des LGMD est intervenue [5]. Ceci s'explique par la plus grande stringence de la nouvelle nomenclature des LGMD, notamment pour ce qui concerne le nombre de familles minimal nécessaire, le type de lésions histologiques et les taux des CPK.

Cette co-existence de signes et symptômes évoquant à la fois un déficit des ceintures et une myasthénie congénitale n'est pas nouvelle. Popularisé notamment par E. Gardner-Medwin [6], le terme de *limb-girdle myasthenia* a longtemps fait florès bien que décrié par certains. Une telle association est particulièrement fréquente dans les SMC avec mutations dans les gènes *DOK7*, *GFPT1* ou *GMPBB* [7], ce dernier étant considéré comme à l'origine d'une authentique LGMD (R19) même dans la nouvelle classification [5]. Le gène *TOR1AIP1* (pour *torsin A-interacting protein 1*) code LAP1, une protéine localisée dans la membrane nucléaire interne se liant aux lamines de type A et B. Cette protéine est impliquée dans la régulation de la torsine A ATPase (TOR1A; OMIM 605204) et existe sous trois isoformes : LAP1A, LAP1B et LAP1C. L'hétérogénéité phénotypique des TOR1AIP1(n)opathies pourrait être liée à la localisation des mutations qui touchent de façon variable les différentes isoformes. Une perte fonctionnelle affectant les deux isoformes de LAP1 provoque une envelopathie nucléaire de type multisystémique [3], tandis que les variants impactant uniquement LAP1B provoquent un phénotype exclusivement musculaire [1]. Pour autant, le rôle de LAP1 dans le dérèglement de la jonction neuromusculaire reste mal connu. Un modèle murin déficient en *Lap1* a montré un élargissement et une fragmentation de la jonction neuromusculaire avec augmentation considérable des noyaux sous-synaptiques, le tout étant associé à un déficit musculaire avec fatigabilité et décrétement à la stimulation nerveuse répétitive [8].

Conclusion

Cette observation illustre la nécessité de rechercher des mutations du gène *TOR1AIP1* devant tout tableau associant des signes ou symptômes myasthéniques et un déficit des ceintures avec fatigabilité marquée. Il est impératif que ce gène, dont la découverte est relativement récente, soit dorénavant inclus dans les panels de gènes de SMC et mais aussi dans ceux des gènes de LGMD. La découverte d'un variant pathogène dans ce gène peut avoir des implications positives dans la prise en charge médicamenteuse du patient, comme illustré

dans notre observation. De manière générale, ce travail est exemplaire de la nécessité de collaborations internationales très étendues lorsqu'il s'agit de réduire l'errance diagnostique chez certains malades. La myologie s'est depuis longtemps affranchie des frontières, fort heureusement. ♦

A case of congenital limb girdle myasthenia solved through a tripartite collaboration

NDLR

Une partie de ces données ont déjà été publiées dans l'article cité en référence [9].

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Kayman-Kurekci G, Talim B, Korkusuz P, et al. Mutation in *TOR1AIP1* encoding *LAP1B* in a form of muscular dystrophy: a novel gene related to nuclear envelopathies. *Neuromuscul Disord* 2014 ; 24 : 624-33.
2. Ghaoui R, Benavides T, Lek M, et al. *TOR1AIP1* as a cause of cardiac failure and recessive limb-girdle muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2016 ; 26x: 500-3.
3. Fichtman B, Zagairy F, Biran N, et al. Combined loss of LAP1B and LAP1C results in an early onset multisystemic nuclear envelopathy. *Nat Commun* 2019 ; 10 : 605.
4. Feng X, Wu J, Xian W, et al. Muscular involvement and tendon contracture in limb-girdle muscular dystrophy 2Y: a mild adult phenotype and literature review. *BMC Musculoskelet Disord* 2020 ; 21: 588.
5. Straub V, Murphy A, Udd B, LGMD workshop study group. 229th ENMC international workshop: limb girdle muscular dystrophies - Nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 17-19 March 2017. *Neuromuscul Disord* 2018 ; 28 : 702-10.
6. Gardner-Medwin D. Clinical experience with the genetic myasthenias. In: Fejerman N, Chamoles NA, eds. *New trends in pediatric neurology: proceedings of the 6th congress of the International Child Neurology Association*. Amsterdam : Excerpta Medica, 1993 : 117-22
7. Nicolau S, Kao JC, Liewluck T. Trouble at the junction: when myopathy and myasthenia overlap. *Muscle Nerve* 2019 ; 60 : 648-57.
8. Cossins J, Webster R, Maxwell S, et al. Congenital myasthenic syndrome due to a *TOR1AIP1* mutation: a new disease pathway for impaired synaptic transmission. *Brain Commun* 2020 ; 2 : fcaa174.
9. Malfatti E, Catchpool T, Nouioua S et al. A *TOR1AIP1* variant segregating with an early onset limb girdle myasthenia—Support for the role of LAP1 in NMJ function and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2021 ; Jun 23. doi: 10.1111/nan.12743.

TIRÉS À PART

E. Malfatti

I-Motion Adultes est une plateforme d'essais cliniques ayant pour principal objectif la mise en place et la gestion de tout type de recherche clinique ciblant des patients adultes atteints de maladies neuromusculaires.

La plateforme a été créée fin 2019 sur le modèle de la plateforme d'essais cliniques pédiatriques I-Motion déjà opérationnelle à l'Hôpital Trousseau à Paris. Elle est partie intégrante de l'Institut de Myologie et travaille en collaboration étroite avec le service de neuro-myologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris.

I-Motion Adultes est née de la nécessité de s'adapter au développement exponentiel des traitements innovants ciblant différents types de maladies neuromusculaires chez l'adulte. Sur cette base, un besoin clair a été identifié afin de garantir aux patients l'accès à ces traitements innovants tout en respectant les exigences de qualité et d'organisation inhérents à toute recherche clinique. L'expérience précédente et le succès de la plateforme I-Motion Enfants avaient déjà mis en évidence l'intérêt et la nécessité d'un modèle de plateforme d'essais cliniques ciblé sur le patient et permettant d'organiser les essais sur un lieu unique et spécifiquement dédié à la recherche clinique. De telles plateformes favorisent la prise en charge d'un plus grand nombre d'essais et donc de patients, ainsi que la mise en place d'un système qualité de haut niveau comme demandé par les promoteurs industriels et académiques.

La plateforme I-Motion Adultes joue un rôle central dans la prise en charge de toutes les phases de la recherche clinique, de la promotion (démarches réglementaires, rédaction du protocole, montage de l'essai), jusqu'à l'organisation des visites protocolaires et des actions nécessaires au contrôle qualité. Le travail se fait en synergie avec les autres services et pôles de l'Institut de Myologie. Ceci permet à la plateforme de bénéficier des différentes expertises médicales et scientifiques de ce centre de référence sur le muscle, des ressources de la Myobank, de l'évaluation musculaire et de l'imagerie, ou encore du savoir-faire de kinésithérapeutes experts dans l'évaluation des malades neuromusculaires. De plus, la plateforme s'appuie sur les compétences médicales des différents services et équipes de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière qui s'intéressent également aux maladies du muscle. La

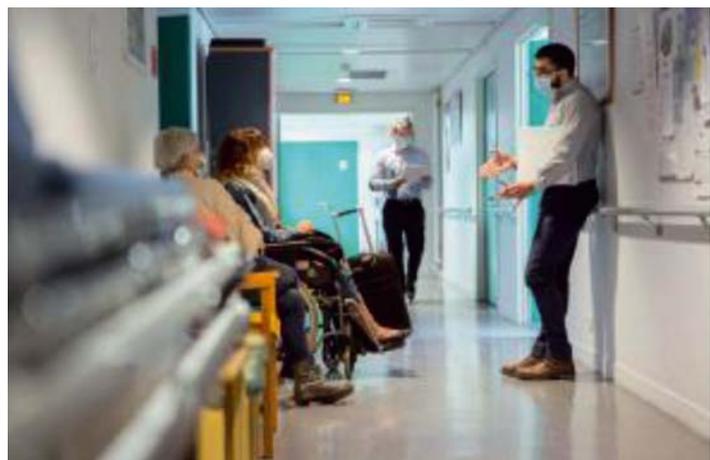
La plateforme I-Motion Adultes Organisation, objectifs et perspectives

Giorgia Querin



I-Motion Adultes,
Institut de Myologie,
Groupe Hospitalier
Pitié-Salpêtrière,
Paris, France.
g.querin@institut-myologie.org

localisation de la plateforme au sein même d'un réseau d'excellence dans le domaine du neuromusculaire permet à I-Motion Adultes de se positionner comme le partenaire de référence pour les études ou essais cliniques, qu'ils soient industriels ou académiques. I-Motion Adultes participe à plusieurs essais multicentriques nationaux et internationaux en collaboration avec d'autres centres de référence neuromusculaires, français ou étrangers. De plus, la plateforme appartient à plusieurs réseaux médico-scientifiques dont le réseau RESOLVE pour ce qui concerne la myopathie facio-scapulo-humérale, et collabore de façon directe avec les réseaux européens de référence dédiés à la recherche clinique tel EURO-NMD pour la pathologie neuromusculaire. Au cours de ces deux premières années d'activité, un travail important d'organisation et de structuration de la plateforme a été mené. Actuellement, la plateforme est constituée d'un médecin responsable, de chefs de projets, d'assistants de recherche clinique et d'un ingénieur en charge de la qualité. Des infirmiers dédiés et formés à la recherche clinique sont également disponibles sur le site. Le recrutement de deux médecins supplémentaires est en cours afin de prendre



Acronyme	Titre	Promoteur	Maladie	Nb de patients inclus	Inclusions en cours	RIPH
Essais industriels						
GNT-015-FKRP	Prospective longitudinal study of the natural history and functional status of patients with LGMD 2I	Généthon	LGMD 2I	15	Oui	RIPH2
IgPro20	A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of IgPro20 (Subcutaneous Ig) in Dermatomyositis	CSL Behring	DM	0	Oui	RIPH1
UBC MG0003	A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating efficacy and safety of Rozanolixizumab in adult patients with generalized myasthenia gravis.	UCB Pharma	MG	6	Non	RIPH1
UBC MG0004	A randomized, open-label extension study to investigate the long term safety, tolerability and efficacy of Rozanolixizumab in adult patients with generalized myasthenia gravis.	UCB Pharma	MG	5	Non	RIPH1
UBC MG0007	A Phase 3, open-label extension (OLE) study to evaluate 6-week treatment cycles of Rozanolixizumab in study participants with gMG.	UCB Pharma	MG	5	Non	RIPH1
CLN -PXT3003-06 (PREMIER)	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of PXT3003 in Charcot-Marie-Tooth type 1A (CMT1A)	Pharmext	CMT 1A	3	Oui	RIPH1
Essais académiques						
JAIN_COS_2	An International Clinical Outcome Study of dysferlinopathy	AIM	LGMD 2B	7	Oui	RIPH2
Registre Français SMA	French Register of Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA)	APHP	SMA	35	Oui	RIPH3
SMAPAR	Consequences of a progressive genetic disease, spinal muscular atrophy, on the representations of parenthood and parental overload	AIM	SMA	60	Oui	RIPH2
Registre Français des Dystrophinopathies	Registre Français des Dystrophinopathies	AFM-Téléthon	DMD et DMB	3	Oui	RIPH3
SMOB	Natural History Of Spinal Muscular Atrophy type III and IV: Outcome measures and Biomarkers	APHM	SMA type III et IV	1	Oui	RIPH2
STRONG	Mesure de l'expression de la protéine GDF5 dans des biopsies musculaires et le sérum de sujets sains jeunes et âgés	AIM	Sarcopénie	0	Oui	RIPH2

Tableau 1. Liste des essais industriels et académiques en cours à la plateforme I-Motion Adultes.

Abréviations : AFM : Association Française contre les myopathies, AIM : Association Institut de Myologie, APHP : Assistance Publique Hôpitaux de Paris, APHM : Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, DMB : Becker Muscular Dystrophy, CMT : Charcot-Marie-Tooth, DMD : Duchenne Muscular Dystrophy, DM : Dermatomyositis, LGMD : Limb-Girdle Muscular Dystrophy, MG : myasthenia gravis, RIPH : Recherche impliquant la personne humaine, SMA : Spinal Muscular Atrophy.



en charge un nombre toujours croissant de patients neuromusculaires dans les mois et années à venir. La présence d'un ingénieur qualité joue un rôle déterminant de contrôle et d'amélioration de la qualité de la prise en charge des essais.

Le mode d'organisation actuel permet à la plateforme I-Motion Adultes d'initier et de mener à bien, quelle que soit la phase de l'étude, des essais à promotion industrielle mais aussi des essais financés et proposés par des promoteurs académiques (pour un total de douze essais interventionnels sur l'année 2020). L'objectif principal est que la plateforme soit identifiée par les promoteurs industriels comme porte d'entrée et partenaire expert dans le déroulement d'essais de toutes phases (1 à 4).

En parallèle, la plateforme se veut une structure facilitatrice dans l'organisation et la gestion de projets scientifiques à promotion académique, qu'il s'agisse d'études à partir de collections d'échantillons biologiques, de protocoles d'histoire naturelle ou d'essais thérapeutiques proprement dit. Dans ce cadre, une compétence spécifique en bio-statistique, en gestion des données et en montage de protocole est mise à disposition des promoteurs et des investigateurs. L'activité de recherche clinique, qu'elle soit académique ou industrielle, est rendue possible par l'interaction avec différents interlocuteurs au sein de l'Institut de Myologie et plus généralement de l'hôpital de



la Pitié-Salpêtrière. La collaboration constante avec le Service de neuro-myologie permet d'avoir accès à d'importantes cohortes de patients atteints de différentes maladies neuromusculaires rares parfaitement documentées et bien suivies. I-Motion collabore également avec d'autres services de l'hôpital et notamment avec les services de neurologie, de neuroréanimation et de neurophysiologie. La collaboration avec des investigateurs venant de ces services donne la possibilité à la plateforme de prendre en charge des essais qui couvrent une large partie de maladies neuromusculaires, des myopathies génétiques aux neuropathies héréditaires en passant par les maladies neuromusculaires auto-immunes.

Actuellement, la plateforme gère six essais interventionnels industriels et six essais académiques (*Tableau 1*). Plusieurs essais non interventionnels sont également en cours, incluant des bases de données et des registres. L'objectif est d'accompagner la montée en puissance de l'équipe et d'incrémenter le nombre d'essais et donc le nombre de patients qui pourront avoir accès à des traitements expérimentaux innovants. Ceci s'adresse tout autant à des pathologies relativement fréquentes (comme la myasthénie auto-immune) qu'à des pathologies plus rares. Le but est d'améliorer les chances de ces patients de recevoir un traitement potentiellement efficace dans les meilleurs délais et dans des conditions optimales de sécurité.

L'augmentation de l'activité de promotion scientifique pour des essais académiques est aussi prévue, avec comme objectif la participation active au développement des connaissances et des stratégies d'évaluation et de traitement des maladies neuromusculaires en général, en lien avec les autres acteurs et experts de l'Institut de Myologie et de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. ♦

The Adult I-Motion platform: organisation, objectives and perspectives

CRÉDITS PHOTOS

AFM-Téléthon, photographe Christophe Hargoues.

LIENS D'INTÉRÊT

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

TIRÉS À PART

G. Querin



La lutte contre l'errance et l'impasse diagnostiques

Une priorité commune à Filnemus et à l'AFM-Téléthon

Carole André¹, Lucie Pisella², Christian Cottet¹, Sandrine Segovia-Kueny¹, Annamaria Molon², Paloma Moreno-Elgard¹, Marie-Christine Bellot¹, Shahram Attarian²

En dépit de l'amélioration continue des techniques de diagnostic dans les maladies rares, un grand nombre de malades restent sans diagnostic, en particulier dans le domaine des maladies neuromusculaires. Et ce, malgré la nécessité constante de poser, préciser et réviser le diagnostic en vue de bénéficier de la meilleure prise en charge possible.

En 2017, près de la moitié des personnes atteintes d'une maladie rare ne disposaient pas d'un diagnostic précis, et la recherche du diagnostic dépassait quatre ans pour plus d'un quart des personnes selon les chiffres de l'IRDIRC (*International Rare Diseases Consortium*) de février 2017.

Cette situation a conduit dès 2016 à la mise en œuvre d'un plan d'action commun entre la filière neuromusculaire Filnemus et l'AFM-Téléthon. Ce plan, intitulé « un diagnostic pour chacun », vise des bénéfices directs pour les personnes atteintes de maladies neuromusculaires sans diagnostic précis.

En 2018, des axes prioritaires ont également été fixés par la troisième version du Plan National Maladies Rares (PNMR3) ambitionnant de réduire l'errance et l'impasse diagnostiques. Le PNMR3 a confié aux vingt-trois filières nationales maladies rares existantes la mission de mettre en place un observatoire du diagnostic. Charge à elles de constituer, avec l'aide de la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR), un registre national dynamique des personnes en errance et impasse diagnostique (actions 1.4 et 1.7 du PNMR3). Grâce aux actions déjà engagées par l'AFM-Téléthon et Filnemus (voir plus haut), la filière neuromusculaire a été sélectionnée d'abord pour la réalisation d'un projet pré-pilote (2019) ayant pour objectif de déterminer la faisabilité à petite échelle de ce



© Inserm/IGBMC

¹AFM-Téléthon, Évry, France.

²Filière nationale de santé neuromusculaire Filnemus, Marseille, France.

type d'action, puis d'un projet pilote (2020) ayant pour objectif de déterminer la faisabilité à l'échelle d'une filière tout entière. Satisfaite par la réussite de ces deux projets, la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) a ensuite étendu ce projet à l'ensemble des vingt-trois filières de santé maladies rares. Depuis juin 2021, Filnemus a entrepris une phase de consolidation de l'observatoire.

L'ensemble de ces actions (plan « un diagnostic pour chacun » et « observatoire du diagnostic ») se poursuivront en 2021 et 2022 afin d'offrir les meilleures chances aux patients aujourd'hui en errance ou impasse diagnostiques d'aboutir à un diagnostic précis (Figure 1).



Figure 1. Les grandes étapes des actions de lutte contre l'errance et l'impasse diagnostiques.



Les objectifs du plan « Un diagnostic pour chacun » (Figure 2)

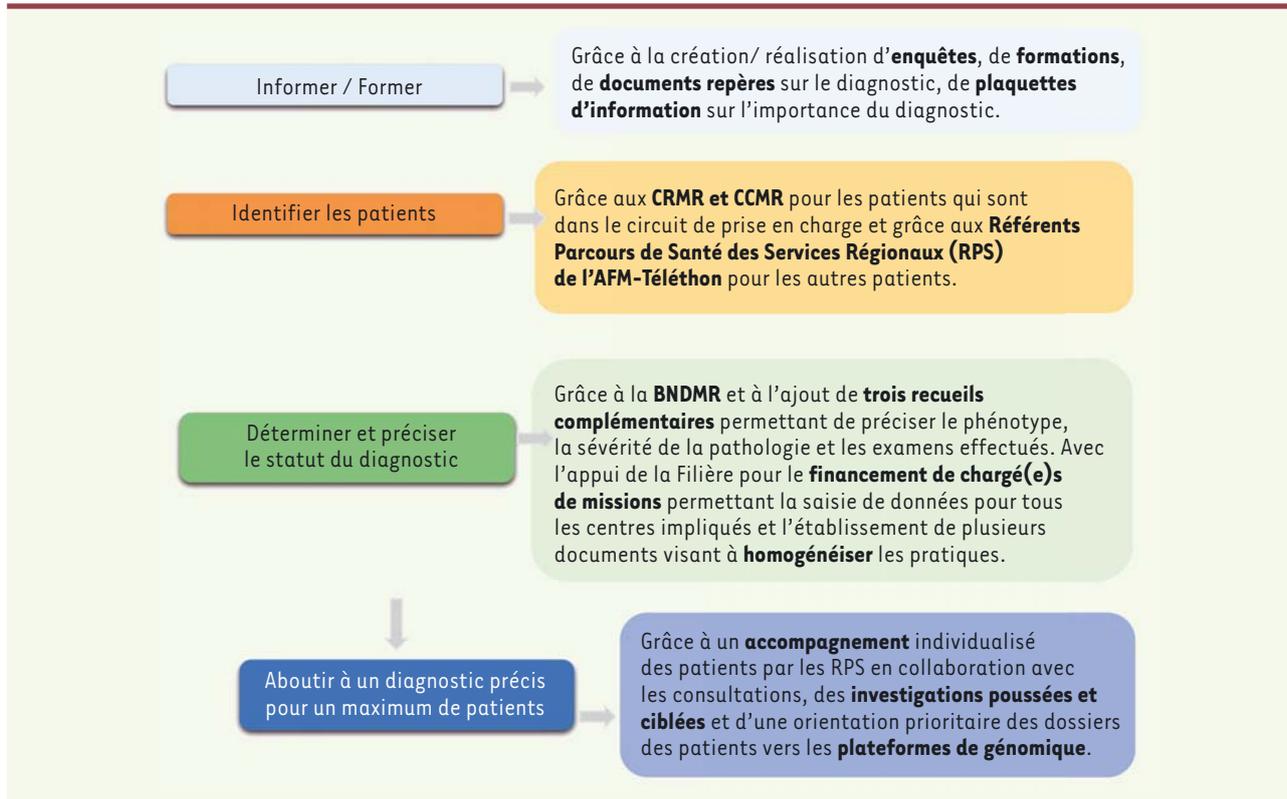


Figure 2. Les objectifs du plan.

Le plan d'action « un diagnostic pour chacun »

L'objectif de ce plan d'action initié par l'AFM-Téléthon et réalisé en collaboration avec la filière Filnemus est de lutter contre l'errance et l'impasse diagnostiques des malades atteints de maladies neuromusculaires, à l'heure du déploiement à grande échelle du séquençage à haut débit.

La première étape a permis de mettre à jour la situation diagnostique de l'ensemble des malades accompagnés par les services régionaux de l'AFM-Téléthon. Près de 14 000 dossiers ont ainsi été repris et mis à jour par les Référents Parcours de Santé (RPS) permettant une identification et une priorisation des malades en fonction de leur situation diagnostique.

Des outils dédiés au diagnostic ont été créés (plaquettes d'information, fiche d'aide à la consultation, guide d'accompagnement) (Figure 3) en partenariat avec les consultations afin de former, sensibiliser, informer et accompagner au mieux les malades potentiellement concernés par cette question.

Aujourd'hui, cet accompagnement individualisé se poursuit en collaboration directe avec l'ensemble des centres de référence neuromusculaires afin d'aboutir à un diagnostic précis pour un maximum de malades et de leur permettre enfin de mettre un nom sur leur maladie, d'avoir accès à un conseil génétique approprié, d'accéder aux essais cliniques en cours et d'avoir des projets de vie.

L'observatoire du diagnostic : la construction d'un registre dynamique

Cet observatoire a pour objectif d'identifier les patients actuellement en errance et impasse diagnostiques, et de préciser leur niveau d'assertion du diagnostic, tout en reconsidérant régulièrement le dossier des personnes sans diagnostic pour aboutir à un diagnostic précis. Il pourra être utilisé comme outil de soin permettant entre autres de cibler les investigations diagnostiques qui pourraient être plus poussées, et d'identifier une file active de patients sans diagnostic qui pourront être priorisés pour l'analyse génomique dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025. Il sera aussi utilisé comme outil de recherche permettant d'identifier de nouveaux gènes.

Un projet pré-pilote a été lancé en avril 2019 avec la participation de trois CRMR coordonnateurs Nord-Est-Île-de-France neuromusculaires (Marseille, Bordeaux, Paris Pitié-Salpêtrière) pour une période de six mois. Pendant cette période, 750 patients sans diagnostic précis ont été repérés et saisis dans la base de données BaMaRa avec une saisie rétrospective (sur 1 à 2 ans) et une saisie

prospective au fil de l'eau. Pour la saisie des données, deux recueils complémentaires concernant les myopathies et les neuropathies ont été mis en place. Ces recueils ont permis de caractériser le niveau de précision du diagnostic et de vérifier si tout avait été mis en œuvre pour améliorer ou préciser le diagnostic du patient à la lumière des nouvelles connaissances du domaine. Suite à ce projet, un troisième recueil de données complémentaires concernant les maladies mitochondriales a été mis en œuvre. Le projet pilote a démarré le 1^{er} septembre 2020 et s'est clôturé le 30 juin 2021. Il a impliqué la très grande majorité des CRMR de Filmemus (31) et quelques CCMR (9). Tous ces centres ont bénéficié d'une aide financière permettant le recrutement d'un(e) attaché(e) de recherche clinique (ARC) à temps partiel en fonction du niveau de participation du centre. L'objectif de ce projet pilote était d'identifier les patients sans diagnostic précis sur une période rétrospective de deux à trois ans et de compléter leurs recueils de données. Pour cela, les centres ont analysé les dossiers de patients présents dans la base de données BaMaRa, lorsque celle-ci était activée et opérationnelle, ou dans les bases de données locales constituées par les centres. Lors de ce projet pilote, 28 519 dossiers de patients ont été analysés et 5 358 recueils complémentaires ont été complétés. Parmi les dossiers analysés, plusieurs ont vu leur diagnostic mis à jour et plusieurs erreurs de codage ont été corrigées (Figure 3).

En conclusion

Ce projet pilote aura permis :

- de confirmer la faisabilité d'un tel projet à l'échelle d'une filière entière.
- de corriger les erreurs de codages et mettre à jour l'ensemble des dossiers ;
- d'identifier les personnes en errance et impasse diagnostiques des centres participants ;
- de remplir des recueils complémentaires permettant de préciser le phénotype, les examens effectués et la sévérité de la pathologie des personnes n'ayant pas de diagnostic précis ;
- de reprendre le parcours diagnostique pour les malades qui le souhaitent grâce à une parfaite collaboration entre le réseau AFM d'accompagnement et les cliniciens de la filière ;
- d'identifier les vraies situations d'impasse diagnostique et de commencer à flécher les malades pour lesquels un séquençage du génome complet serait pertinent.

Le pilotage d'un tel projet a nécessité une coordination nationale afin d'homogénéiser les pratiques. Pour cela, une communication constante a été maintenue entre les centres et le bureau de Filmemus permettant d'établir des règles en matière de codage et de remplissage des recueils.

Les difficultés rencontrées

Malgré l'importance et la réussite indéniables des actions entreprises, certaines difficultés sont apparues et des obstacles ont dû être levés. La mise à jour de la situation diagnostique des malades accompagnés par les RPS a été parfois confrontée à une méconnaissance des malades eux-mêmes concernant leur diagnostic ou la quête de celui-



Figure 3. Outils dédiés.

ci. Certains ne se souvenaient plus exactement du degré de précision diagnostique qu'on leur avait donné. Pour d'autres, en errance ou impasse de diagnostic depuis longtemps, les premières consultations à visée diagnostique remontaient à plusieurs années. D'autre part, un certain nombre de malades avaient abandonné l'idée que l'on puisse un jour leur apporter une réponse définitive. De ce fait, beaucoup n'étaient plus suivis en centre de référence et, parfois même, ne voyaient pas l'intérêt de poursuivre la recherche.

C'est tout le travail d'information, de sensibilisation, d'explication et d'accompagnement qui a dû être fait et doit être poursuivi pour convaincre et offrir les meilleures chances aux malades de bénéficier des progrès actuels en vue de l'obtention d'un diagnostic précis.

L'identification des patients sans diagnostic par les centres experts s'est heurtée à plusieurs obstacles. En effet, au démarrage du projet, le logiciel BaMaRa (qui alimente la BNDMR) n'était pas utilisé par tous les centres. Les patients suivis par ces centres n'étaient donc pas tous référencés dans cette base de données nationale et les statuts du diagnostic n'étaient pas toujours mis à jour. Grâce à la BNDMR et à la mobilisation des centres, BaMaRa est aujourd'hui présent et fonctionnel dans l'ensemble des centres ayant participé au projet pilote, les erreurs de codages ont été corrigées, les mises à jour effectuées, et les patients sans diagnostic ont pu être identifiés.

Une autre difficulté était d'avoir les ressources humaines suffisantes pour pouvoir mener à bien ce projet d'envergure. Malgré le financement attribué par Filmemus à l'ensemble des centres participants, il a parfois été difficile de recruter des ARCs sur le terrain. La

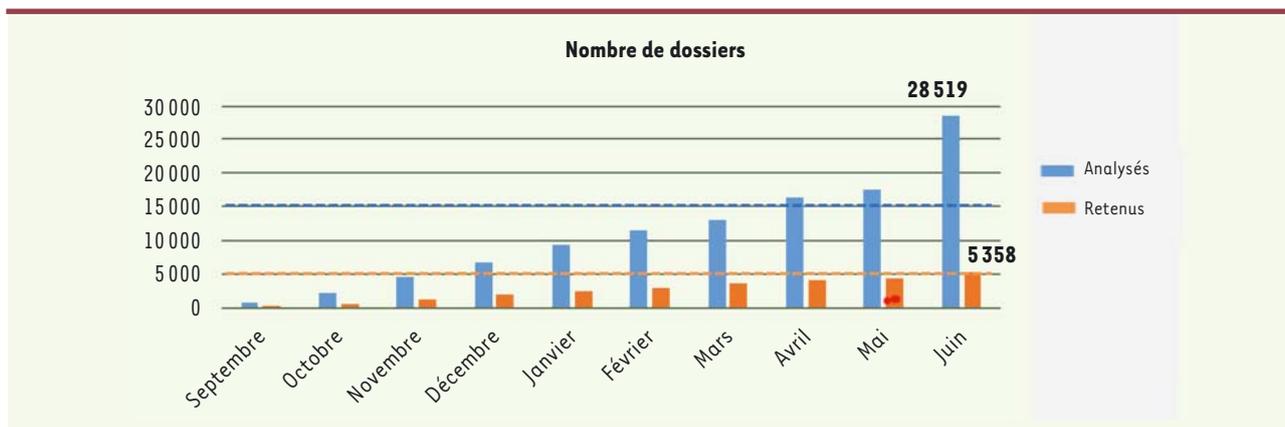


Figure 4. Dossiers de patients analysés.

mutualisation entre les centres et les actions entreprises ont toutefois permis à l'ensemble des centres participants d'intégrer le projet.

Les perspectives

Au-delà des actions et projets déjà entrepris, les efforts doivent être poursuivis afin de permettre à ce plan de remplir son objectif principal de lutte contre l'errance diagnostique et à un maximum de malades d'avoir un diagnostic précis.

C'est pourquoi l'accompagnement individualisé des malades se poursuit en 2021 et 2022, accompagnement pour lequel une collaboration entre l'AFM-Téléthon et les consultations neuromusculaires est indispensable et doit se poursuivre de manière aussi efficace qu'aujourd'hui.

D'autre part, comme le prévoit le PNMR3, une actualisation de l'observatoire du diagnostic sera faite régulièrement au cours des prochaines années. Pour cela, une phase de consolidation de l'observatoire a d'ores et déjà débuté en septembre 2021. Cette actualisation permettra :

- d'intégrer, comme le souhaite la DGOS, l'ensemble des Centres Filnemus au projet de lutte contre l'errance diagnostique, centres de compétence compris ;
- d'évaluer les dossiers de tous les patients suivis par un centre expert Filnemus ;
- d'intégrer les nouveaux patients ;
- de réévaluer les dossiers et le statut diagnostique des patients préalablement identifiés comme n'ayant toujours pas de diagnostic précis.

Cette action permettra d'évaluer au fil du temps la réduction de l'errance diagnostique et des situations d'impasse diagnostique au sein de la population française concernée par les maladies neuromusculaires et mitochondriales.

Grâce à ce travail, les patients pourront bénéficier d'une meilleure prise en charge, avec l'établissement d'un diagnostic plus précoce. Au-delà de réduire l'errance diagnostique, l'ambition est également d'harmoniser les pratiques en construisant un réel outil permettant d'améliorer la pertinence des investigations diagnostiques grâce au travail collaboratif entre les équipes des centres de référence et de compétences. Dans une vision prospective, le registre constitué prépare l'insertion des maladies neuromusculaires et mitochondriales dans le champ du séquençage à très haut débit dans le contexte du plan France Génomique 2025. Enfin, les informations colligées permettent de faire avancer les connaissances *via* des études épidémiologiques, la recherche de nouveaux variants pathogènes et l'identification de nouveaux gènes. ♦

Tackling diagnostic odysseys: a priority shared by Filnemus and AFM-Téléthon

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Retrouvez toutes les Actualités de la Myologie sur les sites de :

la **Société Française de Myologie**
www.sfmyologie.org



la filière de santé neuromusculaire **FILNEMUS**
www.filmemus.fr



A g e n d a

2 0 2 1

Journées de la Société Française de Myologie (JSFM)

24-26 novembre 2021
(Saint-Étienne, France) www.jsfmyologie2021.com

8th translational research meeting on peripheral neuropathies

2 décembre 2021
(ICM, Paris, France) crm.n@chu-limoges.fr

Euro-NMD translational “summer” school in winter

6-10 décembre 2021
(Leiden, Pays-Bas) www.ern-euro-nmd.eu

Journée thématique de la filière Filnemus : bases de données

16 décembre 2021
(Cité Universitaire, Paris, France) www.filnemus.org

8^{es} Journée annuelle de la filière Filnemus

17 décembre 2021
(Cité Universitaire, Paris, France) www.filnemus.org

2 0 2 2

Journée thématique de la filière Filnemus : éducation thérapeutique des patients

13 janvier 2022
(Paris, France) www.filnemus.org

26^{es} Journées de la Société Francophone du Nerf Périphérique (SFNP)

20-21 janvier 2022
(Paris, France) www.journees-sfnp.fr

11^{es} Assises de Génétique Humaine et Médicale

1-4 février 2022
(Rennes, France) www.assises-genetique.org

Congrès annuel de la Société Française de Neuropédiatrie

2-4 février 2022
(Angers, France) www.sfneuroped.fr

American Academy of Neurology annual meeting

2-8 avril 2022
(Seattle, USA) www.aan.com

Journées de Neurologie de Langue Française (JNLF)

12-15 avril 2022
(Strasbourg, France) <https://www.jnlf.fr>

Congrès du TREAT-NMD

15-17 juin 2022
(Vancouver, Canada) www.treat-nmd.org

17th International Congress on Neuromuscular Diseases (ICNMD)

5-9 juillet 2022
(Bruxelles, Belgique) www.icnmd.org

Congrès Myology 2022 couplé à Mito-Nice

12-17 septembre 2022
(Nice, France) www.afm-telethon.fr

Congrès annuel de la World Muscle Society

11-15 octobre 2022
(Halifax, Canada) www.wms2022.com

GRÂCE À LA THÉRAPIE GÉNÉRIQUE, MA FILLE VIT

LE TÉLÉTHON A TOUT CHANGÉ

3-4 DÉC. 2021
35^e Téléthon

DONNEZ-NOUS LA FORCE DE GUÉRIR

3637 service gratuit
+ prix appel telethon.fr

AFMTÉLÉTHON



france•tv

radiofrance



oak - Crédit photo: Oram S. Dammethier - AFM21002

7th international congress
of myology

MYOLOGY 2022

Sept. [12-15]

NICE Acropolis - FRANCE

MYOLOGY Presidents:

Shahragim Tajbakhsh

Elizabeth McNally

Information

Registration

Call for poster

myology2022.org

© GENETHON - J.COSETTE

AFMTELETHON
CURE THROUGH INNOVATION

