



NOVEMBRE 2023

Hors série n° 1

p 1 > 76

volume 39

> www.medecinesciences.org

Les cahiers de **myologie**



AFMTELETHON
DONNEZ-NOUS LA FORCE DE GUÉRIR



SI JE
DEVIENS
PLUS FORT
QUE MA
MALADIE,
**CE SERA
GRÂCE À VOUS.**

LE TÉLÉTHON PEUT CHANGER MA VIE

france•tv

telethon.fr
service gratuit
+ prix appel **3637**

8-9 DÉC. 2023



oká - Crédit photo: Mathieu Génom/Oká



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



@ms_MedSci

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Didier Samuel
Président-Directeur général
de l'Inserm

RÉDACTION

RÉDACTEUR EN CHEF
Jean-Luc Teillaud (Paris)

RÉDACTEUR EN CHEF ADJOINT
Thierry Jouault (Paris-Lille)

**SECRÉTAIRE GÉNÉRAL
DE LA RÉDACTION**
François Flori (Paris)

ADJOINT À LA RÉDACTION
Jean-Pierre Hardelin (Paris)

CONSEILLER SCIENTIFIQUE
Hervé Chneiweiss (Paris)

DIRECTRICE ÉDITORIALE
Martine Krief-Fajnzylberg

**CONSEILLER ET REPRÉSENTANT
DE L'INSERM**
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

SOMMAIRE

EDITORIAL

- 5 La Société Française de Myologie fête ses vingt ans !
Guilhem Solé

MISE AU POINT

- 6 La myopathie centronucléaire liée au gène de la dynamine 2
Marc Bitoun

PRIX SFM

- 11 Histones méthyltransférases et myogenèse régénérative. Un focus sur SETDB1
Pauline Garcia, Fabien Le Grand
- 15 Et si l'origine des progéniteurs fibro-adipeux contribuait à leur hétérogénéité dans le muscle ?
Maxime Mathieu, Amandine Girousse, Coralie Sengenès
- 22 Les omiques au service de la myologie
Alix Simon
- 28 Le rôle inattendu des gouttelettes lipidiques dans la régulation du destin des cellules souches musculaires
Delia Ciccirello, Isabella Sciolti

MISES AU POINT

- 32 Une cible thérapeutique prometteuse dans la myopathie myotubulaire
Marie Goret, Xènia Massana-Muñoz, Vasugi Nattarayan, David Reiss, Jocelyn Laporte
- 37 Le syndrome de Schwartz-Jampel
J. Andoni Urtizberea, Gianmarco Severa, Juliette Ropars, Edoardo Malfatti
- 47 GDF5 : un candidat thérapeutique dans la lutte contre la sarcopénie
France Piétri-Rouxel, Sestina Falcone, Massiré Traoré
- 54 Réseau microtubulaire et fonctionnalité du muscle strié squelettique
Léa Castellano, Vincent Gache

CAS CLINIQUE

- 58 Les syndromes myasthéniques congénitaux avec anomalies cinétiques du récepteur à l'acétylcholine
Mohamed Islam Kediha, Meriem Tazir, Damien Sternberg, Bruno Eymard, Lamia Ali Pacha

LU POUR VOUS

Génétique

- 64 Nanopore et télomères
Stéphanie Tomé



COMITÉ ÉDITORIAL

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

COMITÉ ÉDITORIAL

« JEUNES POUSES »

Nolween Adam (Paris)
Laurent Aussel (Marseille)
Régis Blaise (Paris)
Agnès Bonnot (Paris)
Boubacar Mohamed (Paris)
Sophie Sibénil (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)
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

Thérapie

- 65 CRISPR-Cas9 : une stratégie thérapeutique pour les laminopathies ?
Louise Benarroch

PARTENARIAT FILNEMUS

- 66 Un nouveau groupe de travail recherche Filnemus. GT-MEC
Valérie Allamand, Gisèle Bonne

PARTENARIAT AFM

- 67 Les journées caribéennes des maladies rares et orphelines 2022
Rémi Bellance, Ignacio Antolín Sanféliz, Sophie Duclos, Anna-Gäelle Guiget-Valard, Jocelyn Inamo, Aïssatou Signaté, Oriane Allard-Saint-Albin, Mael Cantacouzène, Nicolás Garófalo Gómez, Elisabeth Sarrazin

HOMMAGE

- 72 Hommage à Jeanette Erdmann
Valérie Allamand

74 AGENDA

PHOTO DE COUVERTURE : Immunomarquage de la dynamine 2 dans une fibre musculaire isolée (DR, Marc Bitoun).





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

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 The French Society of Myology celebrates its 20th birthday!
Guilhem Solé

FOCUS

- 6 The dynamin-2-gene related centronuclear myopathy
Marc Bitoun

SFM AWARDS

- 11 Histone methyltransferases and regenerative myogenesis: A focus on SETDB1
Pauline Garcia, Fabien Le Grand
- 15 What if the origin of FAPs was contributing to their heterogeneity in muscle?
Maxime Mathieu, Amandine Grousse, Coralie Sengenès
- 22 Omics to serve myology
Alix Simon
- 28 The unexpected role of lipid droplets in the regulation of muscle stem cells fate
Delia Ciccirello, Isabella Scionti

FOCUS

- 32 PI3KC2 β : A promising therapeutic target in myotubular myopathy
Marie Goret, Xènia Massana-Muñoz, Vasugi Nattarayan, David Reiss, Jocelyn Laporte
- 37 The Schwartz-Jampel syndrome
J. Andoni Urtizbera, Gianmarco Severa, Juliette Ropars, Edoardo Malfatti
- 47 GDF5: a therapeutic candidate for combating sarcopenia
France Piétri-Rouxel, Sestina Falcone, Massiré Traoré
- 54 Microtubular network and functionality of the striated skeletal muscle
Léa Castellano, Vincent Gache

CASE REPORT

- 58 Congenital myasthenic syndromes with kinetic abnormalities of the acetylcholine receptor
Mohamed Islam Kediha, Meriem Tazir, Damien Sternberg, Bruno Eymard, Lamia Ali Pacha

LITERATURE REVIEW

Genetics

- 64 Nanopore and telomeres
Stéphanie Tomé

Therapy

- 65 CRIPSR-Cas9: A therapeutic strategy for laminopathies?
Louise Benarroch



FILNEMUS PARTNERSHIP

- 66 A new Filnemus research working group: GT-MEC
Valérie Allamand, Gisèle Bonne

AFM PARTNERSHIP

- 67 Caribbean Meeting on Orphan Diseases 2022 Edition
Rémi Bellance, Ignacio Antolín Sanféliz, Sophie Duclos,
Anna-Gäelle Guiget-Valard, Jocelyn Inamo, Aïssatou Signaté,
Oriane Allard-Saint-Albin, Mael Cantacouzène, Nicolás Garófalo Gómez,
Elisabeth Sarrazin

TRIBUTE

- 72 A tribute to Jeannette Erdmann
Valérie Allamand

74 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
reprographie à des fins de vente,
de location, de publicité
ou de promotion réservés
à l'éditeur.
Commission paritaire n° 1127T81597
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
Bénédicte Chazaud
Guilhem Solé

Ont participé à ce numéro

Lamia Ali Pacha
Valérie Allamand
Oriane Allard-Saint-Albin
Ignacio Antolín Sanféliz
Rémi Bellance
Louise Benarroch
Marc Bitoun
Gisèle Bonne
Mael Cantacouzène

Léa Castellano
Delia Ciccirello
Sophie Duclos
Bruno Eymard
Sestina Falcone
Vincent Gache
Pauline Garcia
Nicolás Garófalo Gómez
Amandine Girousse
Marie Goret
Anna-Gäelle Guiget-Valard
Jocelyn Inamo
Mohamed Islam Kediha
Jocelyn Laporte
Fabien Le Grand
Eduardo Malfatti
Xènia Massana-Muñoz
Maxime Mathieu

Vasugi Nattarayan
France Piétri-Rouxel
David Reiss
Juliette Ropars
Élisabeth Sarrazin
Isabella Scionti
Coralie Sengenès
Gianmarco Severa
Aïssatou Signaté
Alix Simon
Guilhem Solé
Damien Sternberg
Meriem Tazir
Stéphanie Tomé
Massiré Traoré
J. Andoni Urtizberea

COVER PHOTO : Immunostain of dynamin-2 on an isolated muscle fiber (DR, Marc Bitoun).



Éditorial

La Société Française de Myologie fête ses vingt ans !

Guilhem Solé



► Cette année, la Société Française de Myologie (SFM) organise ses 20^{es} Journées. Que de chemin parcouru depuis qu'une petite équipe de pionniers s'est réunie autour de Michel Fardeau pour donner naissance à cette société savante d'un genre nouveau à l'orée des années 2000 !

Depuis sa création, la diversité de ses acteurs est un marqueur fort de la société qui regroupe les équipes de recherche et les professionnels de santé impliqués, de près ou de loin, dans l'étude du tissu musculaire, sain ou pathologique. Sont ainsi concernées une multitude de disciplines médicales (neurologie, pédiatrie, cardiologie, pneumologie, génétique, médecine interne, rééducation fonctionnelle, imagerie, réanimation et bien d'autres) et de nombreuses disciplines biologiques comme la biologie cellulaire et moléculaire, la biochimie, l'histopathologie musculaire, la physiologie, etc. La lecture de cette simple liste à la Prévert illustre bien la pluridisciplinarité de notre communauté. Dès les premières Journées de la SFM (JSFM) à Caen en 2003, la société s'est donnée pour but de fédérer toutes ces équipes venues d'horizons si divers afin d'accroître les échanges et augmenter ainsi la visibilité de la Myologie à l'échelle nationale et internationale.

Les JSFM sont progressivement devenues LE temps fort annuel où les myologues ont pris l'habitude de se retrouver grâce au travail sans relâche des présidentes et présidents successifs de la SFM : Michel Fardeau, Claude Desnuelle, Françoise Chapon, Gisèle Bonne et Emmanuelle Salort-Campana et leurs bureaux respectifs.

En 20 ans, les JSFM ont gagné en maturité et chaque comité local d'organisation a apporté sa pierre à l'édifice avec en soutien des partenaires industriels, institutionnels mais aussi associatifs dont celui de l'AFM-Téléthon. Le congrès annuel est désormais structuré autour de temps forts attendus par tous : les journées d'enseignement (en partenariat avec FILNEMUS), la session de cas cliniques (avec le concours du Groupe d'Études en Myologie ou GEM), sans oublier les sessions de myologie fondamentale. Ces dernières ont pris le relais du « Club Myogénèse » depuis les JSFM de Grenoble en 2012, et permettent de mettre plus en valeur les jeunes chercheurs en myologie ainsi que leurs travaux. Le soutien tout particulier apporté aux jeunes est une des grandes forces de la SFM. Il s'exprime aussi à travers la politique de prix décernés chaque année par la SFM : prix Master, prix Coup de pouce, prix Impulsion, prix Communications orales et affichées dont le prix Isabelle Penison-Besnier (en mémoire d'une de nos plus regrettées consœurs

myologues). Nous sommes particulièrement fiers de plusieurs lauréats du prix Master qui, depuis 2007, ont poursuivi une carrière remarquable dans le domaine de la Myologie et qui représentent, à l'évidence, l'avenir de notre discipline. Beaucoup d'entre eux sont d'ailleurs des contributeurs réguliers des *Cahiers de Myologie*. Fédérer les énergies, c'est aussi s'ouvrir aux autres. Les JSFM accueillent régulièrement d'autres sociétés savantes comme les sociétés italiennes AIM (Association italienne de Myologie) et IIM (Interuniversity Institute of Myology) à Marseille, ou la Société Française de Neuropédiatrie à Toulouse. Cette année, les JSFM de La Baule seront adossées au congrès international d'ENMG pédiatrique. La SFM est aussi un membre fondateur et actif du CoSSAF, le Collège des Sociétés Savantes Académiques de France. Le lien avec l'AFM-Téléthon est ancien, solide et appelé à durer : c'est notamment grâce à cette collaboration que sont régulièrement édités *Les Cahiers de Myologie* que vous tenez entre vos mains.

De nombreux liens d'amitié se sont créés aux JSFM et, pour cela, rien ne vaut un moment de convivialité. Tous ceux qui y ont participé gardent sûrement un souvenir ému de quelques grands temps forts de nos journées : un dîner sous le regard de statues parfois intimidantes à Angers en 2011, une danse à l'Opéra de Montpellier en 2013, un tour de manège ancien à Paris en 2014 ou une déambulation en milieu aquatique à Brest en 2018. Que les autres organisateurs ne m'en veuillent pas pour cette énumération forcément subjective et incomplète. Cet esprit de convivialité s'est encore renforcé avec la création du *Muscle Quiz* qui permet de tester, certes, les connaissances des jeunes (mais aussi des moins jeunes) myologues, mais aussi et surtout d'apprendre de nombreux mots et expressions en marseillais, en gaga ou en occitan. Gageons que nous parlerons *brezhoneg* comme de vieux loups de mer à l'issue des présentes Journées bauloises de la SFM.

Je suis sûr que le bon vent venu de l'Atlantique poussera les voiles de la SFM sous les meilleurs auspices pour s'engager dans les vingt prochaines années.

Myologiquement vôtre. ♦

The French Society of Myology celebrates its 20th birthday!

LIENS D'INTÉRÊT

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



Guilhem Solé

CHU de Bordeaux

Coordinateur du Centre de Référence neuromusculaire AOC

Président en exercice de la SFM depuis 2022.

guilhem.sole@chu-bordeaux.fr

TIRÉS À PART

G. Solé

La myopathie centronucléaire liée au gène de la dynamine 2

Marc Bitoun

► La myopathie centronucléaire autosomique dominante (AD-CNM) est une myopathie congénitale rare caractérisée par une faiblesse musculaire et par la présence de noyaux centraux dans les fibres musculaires en absence de tout processus de régénération. L'AD-CNM est due à des mutations du gène *DNM2* codant la dynamine 2 (DNM2), une volumineuse GTPase impliquée dans le trafic membranaire intracellulaire et un régulateur des cytosquelettes d'actine et de microtubules. Les mutations de la *DNM2* sont associées à un large éventail clinique allant de formes sévères néonatales à des formes moins graves à début plus tardif. La signature histopathologique inclut une centralisation nucléaire, une prédominance et une atrophie des fibres lentes, ainsi que des travées sarcoplasmiques en rayons de roue. Pour expliquer la dysfonction musculaire, plusieurs mécanismes physiopathologiques affectant des étapes clés de l'homéostasie musculaire ont été identifiés. Ils incluent des défauts du couplage excitation-contraction, de la régénération musculaire, des mitochondries ou de l'autophagie. Plusieurs approches thérapeutiques sont en développement, en particulier la modulation de l'expression de la *DNM2* pan-allélique ou ne ciblant que l'allèle muté, ouvrant ainsi la porte à des essais cliniques dans cette pathologie. ◀



© Norma Beatriz Romero

Sorbonne Université, Inserm, Institut de Myologie, Centre de Recherche en Myologie, UMRS974, Institut de Myologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France. marc.bitoun@inserm.fr

et collaborateurs [1] qui l'ont nommée initialement myopathie myotubulaire en référence à la présence de noyaux centraux comme observé au stade de développement embryonnaire du muscle. Par la suite, trois formes distinctes de CNM ont été identifiées lesquelles correspondent à trois modes différents de transmission génétique. La forme récessive liée au chromosome X (également appelée myopathie myotubulaire, XLMTM) se caractérise par une hypotonie sévère et une faiblesse musculaire généralisée à la naissance. L'issue est souvent fatale dans les premières années de vie du fait de l'insuffisance respiratoire. Le gène *MTM1* responsable de la XLMTM code la myotubularine (MTM1), une phosphoinositide phosphatase clé du métabolisme des phosphoinositides et du trafic membranaire [2, 3]. Les formes autosomiques sont quant à elles associées à un éventail clinique plus large allant de formes néonatales sévères à des formes tardives moins sévères. La CNM autosomique dominante (AD-CNM) est due à des mutations dans le gène *DNM2* codant la dynamine 2 (DNM2), une protéine principalement impliquée dans l'endocytose et le trafic membranaire intracellulaire. Des mutations dans le gène *BINI* codant l'amphiphysine 2 (BIN1), un partenaire de la *DNM2* dans l'endocytose, ont été initialement décrites dans des familles atteintes de la forme autosomique récessive [4] mais également dans la forme dominante [5]. Beaucoup plus rarement, des mutations dans les gènes *MTMR14* [6], *RYR1* [7,8], *SPEG* [9] et *TTN* [10] ont été rapportées chez des patients avec un diagnostic compatible avec une CNM. La prévalence avant 18 ans a été estimée à moins de 1 sur 100 000, avec une contribution différente en fonction du gène incriminé : *MTM1* (45 %), *DNM2* (15 %), *RYR1* (10-15 %) et *BINI* (< 5%) [11]. Environ 20 % des patients resteraient encore sans diagnostic moléculaire.

Les myopathies centronucléaires (CNM) appartiennent au groupe des myopathies congénitales et sont caractérisées par l'incidence élevée de noyaux anormalement placés au centre des fibres musculaires, et ce en l'absence de tout processus de régénération. Ces maladies neuromusculaires ont été décrites pour la première fois en 1966 par Spiro

Vignette : Microscopie électronique d'une fibre musculaire d'un patient atteint de CNM autosomique dominante où on l'observe la centralisation nucléaire.



La myopathie centronucléaire liée au gène codant la dynamine 2

Plusieurs phénotypes cliniques associés aux mutations de la DNM2 ont été rapportés chez les patients AD-CNM. Ils vont de formes légères chez l'adulte à des formes sévères néonatales. Le phénotype classique correspond cliniquement aux formes légères et tardives de l'enfance ou de l'adulte dans lesquelles les premières mutations de la DNM2 ont été identifiées [12]. En général, après une grossesse et un accouchement sans particularités, les acquisitions motrices sont typiquement retardées, en particulier la marche puis la montée des escaliers et la course. La faiblesse des muscles squelettiques touche principalement les muscles du visage et des membres, l'atteinte étant souvent plus prononcée dans les muscles distaux que dans les muscles proximaux [13, 14]. La faiblesse musculaire est lentement progressive et une perte d'autonomie peut survenir après la cinquantaine. L'association avec un ptosis et une ophtalmoplégie est fréquente, ainsi que des rétractions du tendon d'Achille et une diminution des réflexes tendineux. Chez la grande majorité des patients, les fonctions respiratoire et cardiaque sont préservées.

Les mutations de la DNM2 causent aussi des formes sporadiques de CNM sévère à début néonatal [15]. Les enfants présentent généralement un déficit musculaire généralisé, une hypotonie, un visage plus ou moins atone avec béance buccale, un ptosis et une ophtalmoplégie. Des rétractions du tendon d'Achille, une scoliose, une ouverture réduite de la mâchoire, une atrophie prononcée des mollets peuvent compléter le tableau clinique, à l'exception de toute atteinte cardiaque [15,16]. La faiblesse musculaire est au premier plan dans les membres inférieurs où les muscles distaux sont plus sévèrement affectés que les muscles proximaux. L'évolution peut être fatale [17] ou lentement progressive [16, 18] avec parfois le développement d'un syndrome respiratoire restrictif à un âge plus avancé [15, 18]. Entre la CNM tardive à évolution lente et la forme néonatale plus sévère, les mutations de la DNM2 conduisent aussi à des formes intermédiaires comme des phénotypes plus tardifs que les formes néonatales, mais plus sévères et avec une progression plus rapide qu'observé dans la forme tardive [19].

Les biopsies musculaires des patients présentent trois caractéristiques morphologiques : 1) une disposition radiale des travées sarcoplasmiques conférant l'aspect dit « en rayons de roue » par les techniques histo-chimiques oxydatives (Figure 1A), 2) une centralisation nucléaire, et 3) une prédominance et une hypotrophie des fibres musculaires de type I. Cette triade histopathologique a été presque exclusivement trouvée dans la CNM associée à la DNM2. Les coupes longitudinales révèlent des chaînes de noyaux situées au centre des fibres. Cependant, chez les jeunes enfants, cette association caractéristique peut être absente ou quantitativement moins importante [15]. Une augmentation du tissu interstitiel peut être présente mais sans nécrose ni régénération associées.

Dynamine 2, mutations et physiopathologie

La dynamine 2 est une GTPase de haut poids moléculaire (Figure 1B) [20] composée de : 1) un domaine GTPase responsable de l'hydrolyse

du GTP, 2) un domaine central (*middle domain*) impliqué dans l'auto-assemblage de la DNM2 et dans le changement de conformation induit par l'hydrolyse du GTP, 3) un domaine d'homologie à la pleckstrine (PH) interagissant avec les phosphoinositides membranaires, en particulier le phosphoinositide 4,5-bisphosphate, 4) un domaine effecteur de GTPase (GED) participant à l'auto-assemblage de la DNM2 et agissant comme un activateur de GTPase, et 5) un domaine riche en proline (PRD) contenant plusieurs motifs SH3 d'interaction protéine-protéine [21]. La DNM2 s'oligomérisise en spirale au cou de vésicules membranaires naissantes pour permettre la scission de la membrane et la libération des vésicules. Au niveau de la membrane plasmique, la DNM2 est ainsi impliquée dans l'endocytose dépendante et indépendante de la clathrine. La DNM2 joue ce rôle également dans la formation de vésicules à partir de compartiments intracellulaires. Par ailleurs, plusieurs études ont mis en évidence le rôle de la DNM2 comme régulateur des cytosquelettes d'actine et de microtubules [20].

C'est en 2005 que les premières mutations dominantes du gène *DNM2* ont été identifiées, d'abord dans une variante de maladie de Charcot-Marie-Tooth [22] puis dans la CNM autosomique dominante (AD-CNM) quelques mois plus tard [12]. Depuis, le spectre des mutations de la DNM2 s'est étendu à 35 mutations dominantes pour la CNM (Figure 1B) et 10 pour la maladie de Charcot-Marie-Tooth. Par ailleurs, une mutation de la DNM2 (p.Arg719Trp) a été décrite dans la paraplégie spastique héréditaire autosomique dominante [23] ainsi qu'une mutation homozygote (p.Phe379Val) dans un syndrome congénital léthal [24]. Un niveau normal de DNM2 est mesuré dans les cellules et les muscles de patients AD-CNM [12, 24-26] et les souris n'exprimant que 50 % de dynamine 2 (souris *knock-out* hétérozygotes) ne développent pas de phénotype évident [27]. Ces résultats montrent d'une part que les protéines mutées sont stables et normalement exprimées, et d'autre part que les mutations de la DNM2 ne sont pas associées à une haploinsuffisance. De plus, la surexpression de DNM2 dans le muscle de souris entraîne un phénotype mimant une CNM causée par la surexpression de protéines mutées [28]. Des protéines mutantes purifiées présentent une plus grande capacité à s'auto-assembler et une augmentation de l'activité GTPase basale [29, 30] en accord avec un effet gain de fonction des mutations. Par ailleurs, les mutations de la DNM2 peuvent conduire à une oligomérisation aberrante de la DNM2 à des sites cellulaires anormaux, ou empêcher le désassemblage de l'hélice de DNM2 après hydrolyse du GTP, suggérant l'existence d'un effet dominant négatif pour ces mutations [29, 31, 32].

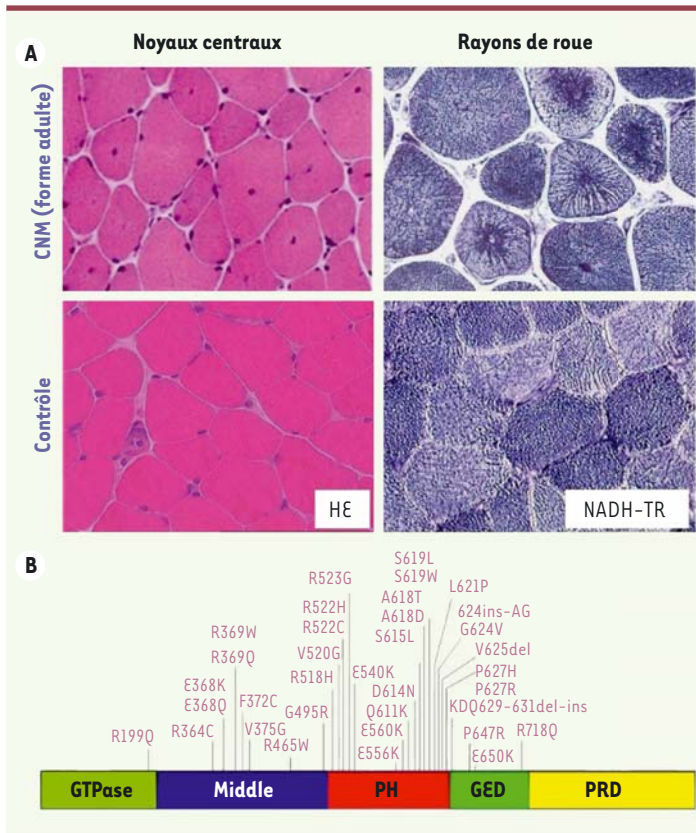


Figure 1. Caractéristiques histopathologiques et mutations de la DNM2 dans la myopathie centronucléaire autosomique dominante. **A.** Caractéristiques histopathologiques de biopsies musculaires de patients adultes. Coloration histochemique représentative des muscles deltoïdes de patients et de témoins sains. HE : Hématoxyline-éosine. NADH-TR : Nicotinamide adénine dinucléotide-tétrazolium réductase. **B.** Représentation des 5 domaines protéiques de la DNM2 et des 35 mutations causant la CMN. PH : *Pleckstrin homology*. GED : *GTPase effector domain*. PRD : *Proline-rich domain* (images de l'Unité de Morphologie Neuromusculaire de l'Institut de Myologie, Paris).

Dans les fibres musculaires, la DNM2 est principalement localisée au niveau de la bande I du sarcomère mais est aussi présente à la jonction neuromusculaire, dans la région périnucléaire. Elle co-localise partiellement avec le réseau de microtubules et le réticulum sarcoplasmique longitudinal [28, 29] suggérant une implication de la DNM2 dans un large éventail de processus cellulaires et donc un impact potentiel étendu de ses mutations sur la fonction musculaire. C'est précisément ce qu'ont montré les études physiopathologiques dans des modèles animaux, des cellules de patients ou par surexpression de DNM2 mutantes *in vitro* et *in vivo*. On peut également citer des altérations de l'homéostasie du calcium [33, 34], de la jonction neuromusculaire [35,36], du couplage excitation-contraction [37], de l'organisation spatiale des noyaux [38], du nombre de cellules satellites et de la capacité régénérative du muscle [38, 39], de l'autophagie [40, 41], du cytosquelette d'actine et du trafic actine-dépendant [42], du cytosquelette de desmine [43, 44] et des

mitochondries [45, 46]. L'impact sur les microtubules des mutations à l'origine de la CNM n'a pas été étudié en détail mais on notera toutefois le défaut de localisation de mutants de la DNM2 au centrosome, le centre majeur d'organisation des microtubules [12]. Les résultats concernant l'endocytose dépendante de la clathrine restent controversés, certaines études montrant une altération [47, 48] quand d'autres montrent une absence d'effet [49, 50], tout ceci suggérant un effet dépendant du type cellulaire, de la mutation étudiée ou de son niveau d'expression.

Approches thérapeutiques

À ce jour, il n'y a pas de traitement pour l'AD-CNM liée au gène codant la dynamine 2 mais plusieurs approches sont en cours d'exploration. La présence de symptômes similaires à ceux rencontrés dans certains syndromes myasthéniques congénitaux a conduit à évaluer l'efficacité d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase chez cinq patients [35]. Un bénéfice fonctionnel a été obtenu mais le traitement a été interrompu ou la dose réduite chez plusieurs patients en raison d'effets secondaires gastro-intestinaux. La possibilité de reprogrammer l'ARN messager de la DNM2 par trans-épissage a été démontrée dans le muscle de souris adultes mais à un taux trop faible pour pouvoir espérer un impact fonctionnel dans un muscle pathologique [51].

L'absence d'haploinsuffisance a ouvert la voie au développement d'approches thérapeutiques par réduction de l'expression de la DNM2. Une approche d'inactivation allèle-spécifique par ARN interférence a été développée afin d'éteindre spécifiquement l'expression de l'allèle muté sans affecter l'allèle sauvage. Le triple avantage de cette approche est de combiner : 1) la spécificité de l'ARN interférence permettant de discriminer entre deux séquences ne différant que par un nucléotide, 2) l'efficacité de l'ARN interférence assurant un haut niveau d'inactivation, et 3) la sécurité de l'approche allèle-spécifique qui permet de maintenir un niveau d'expression nécessaire au bon fonctionnement cellulaire en épargnant l'allèle sauvage. Une preuve de concept a été obtenue pour la mutation DNM2 la plus fréquente (p.Arg465Trp) dans des fibroblastes cutanés issus de patients et, à l'aide d'un vecteur viral adéno-associé (AAV) dans un modèle murin [52]. Le rétablissement d'un phénotype normal est complet chez les jeunes souris du modèle knock-in-*Dnm2*^{R465W/+} et partiel chez les souris plus âgées présentant un phénotype musculaire plus prononcé, ceci en raison d'une efficacité réduite de la transduction du muscle par le vecteur viral [52]. L'effet bénéfique obtenu chez la souris jeune est



toujours présent un an après l'injection unique de l'AAV thérapeutique [53]. Par ailleurs, des siRNA polyvalents capables d'invalider les ARNm mutés, quelle que soit la mutation, ont été développés et ont montré leur efficacité dans des fibroblastes de patients. Ces siRNA ne ciblent pas directement la mutation mais sont dirigés contre deux polymorphismes (SNP) non pathogènes du gène *DNM2* qui sont fréquemment hétérozygotes dans la population. Le principe de cette approche est de déterminer si l'un des SNP est hétérozygote chez un patient donné et d'utiliser alors le siRNA dirigé contre la version du SNP située sur l'ARNm muté. Un ciblage spécifique de l'allèle muté a également été obtenu au niveau génomique en utilisant la technologie CRISPR/Cas9 dans des myoblastes du modèle murin knock-in-*Dnm2*^{R465W/+} et dans des cellules de patients [54].

En prenant en compte l'hyperactivation de la DNM2 causée par ses mutations, l'intérêt d'une réduction globale ciblant les deux allèles de la DNM2 a également été démontré. Un bénéfice thérapeutique a été obtenu par une réduction d'environ 50 % de la DNM2, grâce à des shRNA ou des oligonucléotides antisens conduisant à la dégradation des ARN messagers à la fois dans le modèle murin knock-in-*Dnm2*^{R465W/+} [55] et dans le modèle knock-in-*Dnm2*^{S619L/+}, ce dernier, mimant la forme la plus sévère de CNM autosomique dominante [45]. Ces résultats ont ouvert la voie à un essai clinique pour transférer cette approche thérapeutique aux patients. Malheureusement, cet essai clinique utilisant des oligonucléotides antisens a été interrompu pour des problèmes de tolérance, soulignant l'importance de poursuivre l'optimisation des molécules thérapeutiques et les études physiopathologiques. En plus de ces approches visant à réduire l'expression de la DNM2, la surexpression de l'amphiphysine 2 (BIN1) par un vecteur AAV a également montré son efficacité dans le modèle de souris knock-in-*Dnm2*^{R465W/+} [56] apportant un nouvel exemple de thérapie croisée ou la modulation d'un gène muté dans une forme de CNM améliore le phénotype d'une autre forme de CNM [57-61].

Conclusion

Après la description initiale de la myopathie centronucléaire en 1966, plusieurs études importantes, non rapportées ici, ont permis de mieux caractériser les aspects cliniques et histopathologiques de la maladie, indispensables au diagnostic et au suivi des patients. Aujourd'hui, la suspicion diagnostique de CNM dépend largement de l'analyse histopathologique associée à des caractéristiques cliniques et aux données de l'IRM musculaire. Pour la forme de CNM autosomique dominante, une étape importante a été franchie en 2005 avec l'identification du gène responsable de la maladie par l'équipe de Pascale Guicheney (Institut de Myologie, Paris) [12]. L'identification des mutations responsables dans le gène *DNM2* a ouvert une nouvelle voie. Depuis 2005, des modèles animaux (souris, poisson zèbre) de la CNM liée à des mutations de la DNM2 ont été développés et caractérisés, plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été identifiés et des stratégies thérapeutiques sont en cours de développement. Même si le premier essai clinique a été interrompu, l'ère des essais cliniques dans les CNM n'en est pas pour autant close, bien au contraire. ♦

SUMMARY

The dynamin-2-gene related centronuclear myopathy

Autosomal dominant centronuclear myopathy (AD-CNM) is a rare congenital myopathy characterized by muscle weakness and centrally located nuclei in muscle fibers in the absence of any regeneration. AD-CNM is due to mutations in the *DNM2* gene encoding dynamin 2 (DNM2), a large GTPase involved in intracellular membrane trafficking and a regulator of actin and microtubule cytoskeletons. DNM2 mutations are associated with a broad clinical spectrum ranging from severe neonatal to less severe late-onset forms. The histopathological signature includes nuclear centralization, predominance and atrophy of type I myofibers and radiating sarcoplasmic strands. To explain the muscle dysfunction, several pathophysiological mechanisms affecting key mechanisms of muscle homeostasis have been identified. They include defects in excitation-contraction coupling, muscle regeneration, mitochondria or autophagy. Several therapeutic approaches are under development by modulating the expression of DNM2 in a pan-allelic manner or by allele-specific silencing targeting only the mutated allele, which open the era of clinical trials for this pathology. ♦

REMERCIEMENTS

L'auteur remercie l'ensemble des équipes de l'Institut de Myologie d'hier et d'aujourd'hui, en particulier l'équipe « Organisation de la cellule musculaire et thérapie de la myopathie centronucléaire autosomique dominante » du Centre de Recherche en Myologie et l'Unité de Morphologie Neuromusculaire. L'auteur remercie également l'Inserm, Sorbonne Université, l'AFM-Téléthon et l'Association Institut de Myologie qui soutiennent ses recherches.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Spiro AJ, Shy GM, Gonatas NK. Myotubular myopathy. Persistence of fetal muscle in an adolescent boy. *Arch Neurol* 1966 ; 14 : 1-14.
2. Laporte J, Hu LJ, Kretz C, et al. A gene mutated in X-linked myotubular myopathy defines a new putative tyrosine phosphatase family conserved in yeast. *Nat Genet* 1996 ; 13 : 175-82.
3. Laporte J, Bedez F, Bolino A, et al. Myotubularins, a large disease-associated family of cooperating catalytically active and inactive phosphoinositidase phosphatases. *Hum Mol Genet* 2003 ; 12 (spécial n° 2) : R285-92.
4. Nicot AS, Toussaint A, Tosch V, et al. Mutations in amphiphysin 2 (BIN1) disrupt interaction with dynamin 2 and cause autosomal recessive centronuclear myopathy. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 1134-9.
5. Bohm J, Biancalana V, Malfatti E, et al. Adult-onset autosomal dominant centronuclear myopathy due to BIN1 mutations. *Brain* 2014 ; 137 : 3160-70.
6. Tosch V, Rohde HM, Tronchere H, et al. A novel PtdIns3P and PtdIns(3,5)P2 phosphatase with an inactivating variant in centronuclear myopathy. *Hum Mol Genet* 2006 ; 15 : 3098-106.
7. Bevilacqua JA, Monnier N, Bitoun M, et al. Recessive RYR1 mutations cause unusual congenital myopathy with prominent nuclear internalisation and large areas of myofibrillar disorganisation. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011 ; 37 : 271-84.

RÉFÉRENCES

8. Jungbluth H, Zhou H, Sewry CA, et al. Centronuclear myopathy due to a de novo dominant mutation in the skeletal muscle ryanodine receptor (RYR1) gene. *Neuromuscul Disord* 2007 ; 17 : 338-45.
9. Agrawal PB, Pierson CR, Joshi M, et al. SPEG interacts with myotubularin, and its deficiency causes centronuclear myopathy with dilated cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2014 ; 95 : 218-26.
10. Ceyhan-Birsoy O, Agrawal PB, Hidalgo C, et al. Recessive truncating titin gene, TTN, mutations presenting as centronuclear myopathy. *Neurology* 2013 ; 81 : 1205-14.
11. Bohm J, Biancalana V, Dechene ET, et al. Mutation spectrum in the large GTPase dynamin 2, and genotype-phenotype correlation in autosomal dominant centronuclear myopathy. *Hum Mutat* 2012 ; 33 : 949-59.
12. Bitoun M, Maugey S, Jeannot PY, et al. Mutations in dynamin 2 cause dominant centronuclear myopathy. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 1207-9.
13. Fischer D, Herasse M, Bitoun M, et al. Characterization of the muscle involvement in dynamin 2-related centronuclear myopathy. *Brain* 2006 ; 129 : 1463-9.
14. Hanisch F, Muller T, Dietz A, et al. Phenotype variability and histopathological findings in centronuclear myopathy due to DNM2 mutations. *J Neurol* 2011 ; 258 : 1085-90.
15. Bitoun M, Bevilacqua JA, Prudhon B, et al. Dynamin 2 mutations cause sporadic centronuclear myopathy with neonatal onset. *Ann Neurol* 2007 ; 62 : 666-70.
16. Susman RD, Quijano-Roy S, Yang N, et al. Expanding the clinical, pathological and MRI phenotype of DNM2-related centronuclear myopathy. *Neuromuscul Disord* 2010 ; 20 : 229-37.
17. Jungbluth H, Callup T, Lillis S, et al. Centronuclear myopathy with cataracts due to a novel dynamin 2 (DNM2) mutation. *Neuromuscul Disord* 2010 ; 20 : 49-52.
18. Melberg A, Kretz C, Kalimo H, et al. Adult course in dynamin 2 dominant centronuclear myopathy with neonatal onset. *Neuromuscul Disord* 2010 ; 20 : 53-6.
19. Bitoun M, Bevilacqua JA, Eymard B, et al. A new centronuclear myopathy phenotype due to a novel dynamin 2 mutation. *Neurology* 2009 ; 72 : 93-5.
20. Gómez-Oca R, Cowling BS, Laporte J. Common pathogenic mechanisms in centronuclear and myotubular myopathies and latest treatment advances. *IJMS* 2021 ; 22 : 11377.
21. Durieux AC, Prudhon B, Guicheney P, et al. Dynamin 2 and human diseases. *J Mol Med* 2010 ; 88 : 339-50.
22. Zuchner S, Noureddine M, Kennerson M, et al. Mutations in the pleckstrin homology domain of dynamin 2 cause dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 289-94.
23. Sambuughin N, Goldfarb LG, Sivtseva TM, et al. Adult-onset autosomal dominant spastic paraplegia linked to a GTPase-effector domain mutation of dynamin 2. *BMC Neurol* 2015 ; 15 : 223.
24. Koutsopoulos OS, Kretz C, Weller CM, et al. Dynamin 2 homozygous mutation in humans with a lethal congenital syndrome. *Eur J Hum Genet* 2013 ; 21 : 637-42.
25. Echaniz-Laguna A, Nicot AS, Carre S, et al. Subtle central and peripheral nervous system abnormalities in a family with centronuclear myopathy and a novel dynamin 2 gene mutation. *Neuromuscul Disord* 2007 ; 17 : 955-9.
26. Kierdaszuk B, Berdyski M, Karolczak J, et al. A novel mutation in the DNM2 gene impairs dynamin 2 localization in skeletal muscle of a patient with late onset centronuclear myopathy. *Neuromuscul Disord* 2013 ; 23 : 219-28.
27. Cowling BS, Chevremont T, Prokic I, et al. Reducing dynamin 2 expression rescues X-linked centronuclear myopathy. *J Clin Invest* 2014 ; 124 : 1350-63.
28. Cowling BS, Toussaint A, Amoasii L, et al. Increased expression of wild-type or a centronuclear myopathy mutant of dynamin 2 in skeletal muscle of adult mice leads to structural defects and muscle weakness. *Am J Pathol* 2011 ; 178 : 2224-35.
29. Wang L, Barylko B, Byers C, et al. Dynamin 2 mutants linked to centronuclear myopathies form abnormally stable polymers. *J Biol Chem* 2010 ; 285 : 22753-7.
30. Kenniston JA, Lemmon MA. Dynamin GTPase regulation is altered by PH domain mutations found in centronuclear myopathy patients. *EMBO J* 2010 ; 29 : 3054-67.
31. James NG, Digman MA, Ross JA, et al. A mutation associated with centronuclear myopathy enhances the size and stability of dynamin 2 complexes in cells. *Biochim Biophys Acta* 2014 ; 1840 : 315-21.
32. Faerber K, Gao S, Held M, et al. Oligomerization of dynamin superfamily proteins in health and disease. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2013 ; 117 : 411-43.
33. Durieux AC, Vignaud A, Prudhon B, et al. A centronuclear myopathy-dynamin 2 mutation impairs skeletal muscle structure and function in mice. *Hum Mol Genet* 2010 ; 19 : 4820-36.
34. Fraysse B, Desaphy JF, Rolland JF, et al. Fiber type-related changes in rat skeletal muscle calcium homeostasis during aging and restoration by growth hormone. *Neurobiol Dis* 2006 ; 21 : 372-80.
35. Gibbs EM, Clarke NF, Rose K, et al. Neuromuscular junction abnormalities in DNM2-related centronuclear myopathy. *J Mol Med (Berl)* 2013 ; 91 : 727-37.
36. Bragato C, Gaudenzi G, Blasevich F, et al. Zebrafish as a model to investigate Dynamin 2-related diseases. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 20466.
37. Kutchukian C, Szentesi P, Allard B, et al. Impaired excitation-contraction coupling in muscle fibres from the dynamin2(R465W) mouse model of centronuclear myopathy. *J Physiol* 2017 ; 595 : 7369-82.
38. Fongy A, Falcone S, Laine J, et al. Nuclear defects in skeletal muscle from a Dynamin 2-linked centronuclear myopathy mouse model. *Sci Rep* 2019 ; 9 : 1580.
39. F Almeida C, Bitoun M, Vainzof M. Satellite cells deficiency and defective regeneration in dynamin 2-related centronuclear myopathy. *FASEB J* 2021 ; 35 : e21346.
40. Durieux AC, Vassilopoulos S, Laine J, et al. A centronuclear myopathy - dynamin 2 mutation impairs autophagy in mice. *Traffic* 2012 ; 13 : 869-79.
41. Puri C, Manni MM, Vicinanza M, et al. A DNM2 Centronuclear myopathy mutation reveals a link between recycling endosome scission and autophagy. *Dev Cell* 2020 ; 53 : 154-68.e6.
42. Gonzalez-Jamett AM, Baez-Matus X, Olivares MJ, et al. Dynamin-2 mutations linked to Centronuclear Myopathy impair actin-dependent trafficking in muscle cells. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 4580.
43. Franck A, Laine J, Moulay G, et al. Clathrin plaques and associated actin anchor intermediate filaments in skeletal muscle. *Mol Biol Cell* 2019 ; 30 : 579-90.
44. Romero NB, Bitoun M. Centronuclear myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2011 ; 18 : 250-6.
45. Muñoz XM, Kretz C, Silva-Rojas R, et al. Physiological impact and disease reversion for the severe form of centronuclear myopathy linked to dynamin. *JCI Insight* 2020 ; 5 : e137899.
46. Zanotelli E, Vergani N, Campos Y, et al. Mitochondrial alterations in dynamin 2-related centronuclear myopathy. *Arq Neuropsiquiatr* 2009 ; 67 : 102-4.
47. Bitoun M, Durieux AC, Prudhon B, et al. Dynamin 2 mutations associated with human diseases impair clathrin-mediated receptor endocytosis. *Hum Mutat* 2009 ; 30 : 1419-27.
48. Shevchuk AI, Novak P, Taylor M, et al. An alternative mechanism of clathrin-coated pit closure revealed by ion conductance microscopy. *J Cell Biol* 2012 ; 197 : 499-508.
49. Sidiropoulos PN, Mieke M, Bock T, et al. Dynamin 2 mutations in Charcot-Marie-Tooth neuropathy highlight the importance of clathrin-mediated endocytosis in myelination. *Brain* 2012 ; 135 : 1395-411.
50. Liu YW, Lukiyanchuk V, Schmid SL. Common membrane trafficking defects of disease-associated dynamin 2 mutations. *Traffic* 2011 ; 12 : 1620-33.
51. Trochet D, Prudhon B, Jollet A, et al. Reprogramming the Dynamin 2 mRNA by Spliceosome-mediated RNA Trans-splicing. *Mol Ther Nucleic Acids* 2016 ; 5 : e362.
52. Trochet D, Prudhon B, Beuvin M, et al. Allele-specific silencing therapy for Dynamin 2-related dominant centronuclear myopathy. *EMBO Mol Med* 2018 ; 10 : 239-53.
53. Trochet D, Prudhon B, Mekzine L, et al. Benefits of therapy by dynamin-2-mutant-specific silencing are maintained with time in a mouse model of dominant centronuclear myopathy. *Mol Ther Nucleic Acids* 2022 ; 27 : 1179-90.
54. Rabai A, Reisser L, Reina-San-Martin B, et al. Allele-Specific CRISPR/Cas9 Correction of a Heterozygous DNM2 Mutation rescues centronuclear myopathy cell phenotypes. *Mol Ther Nucleic Acids* 2019 ; 16 : 246-56.
55. Buono S, Ross JA, Tasfaout H, et al. Reducing dynamin 2 (DNM2) rescues DNM2-related dominant centronuclear myopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018 ; 115 : 11066-71.
56. Lionello VM, Kretz C, Edelweiss E, et al. BIN1 modulation in vivo rescues dynamin-related myopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2022 ; 119 : e2109576119.
57. Cowling BS, Prokic I, Tasfaout H, et al. Amphiphysin (BIN1) negatively regulates dynamin 2 for normal muscle maturation. *J Clin Invest* 2017 ; 127 : 4477-87.
58. Tasfaout H, Buono S, Guo S, et al. Antisense oligonucleotide-mediated Dnm2 knockdown prevents and reverts myotubular myopathy in mice. *Nat Commun* 2017 ; 8 : 15661.
59. Tasfaout H, Lionello V, Kretz CM, et al. Single intramuscular injection of AAV-shRNA reduces DNM2 and prevents myotubular myopathy in mice. *Mol Ther* 2018 ; 26 : 1082-92.
60. Silva-Rojas R, Nattarayan V, Jaque-Fernandez F, et al. Mice with muscle-specific deletion of Bin1 recapitulate centronuclear myopathy and acute downregulation of dynamin 2 improves their phenotypes. *Mol Ther* 2022 ; 30 : 868-80.
61. Li Q, Lin J, Widrick JJ, et al. Dynamin-2 reduction rescues the skeletal myopathy of SPEG-deficient mouse model. *JCI Insight* 2022 ; 7 : e157336.
62. Childers MK, Joubert R, Poulard K, et al. Gene therapy prolongs survival and restores function in murine and canine models of myotubular myopathy. *Sci Transl Med* 2014 ; 6 : 220ra10.
63. Dudhal S, Mekzine L, Prudhon B, et al. Development of versatile allele-specific siRNAs able to silence all the dominant dynamin 2 mutations. *Mol Ther Nucleic Acids* 2022 ; 29 : 733-48.
64. Cowling BS, Prokic I, Tasfaout H, et al. Amphiphysin (BIN1) negatively regulates dynamin 2 for normal muscle maturation. *J Clin Invest* 2017 ; 127 : 4477-87.

TIRÉS À PART
M. Bitoun

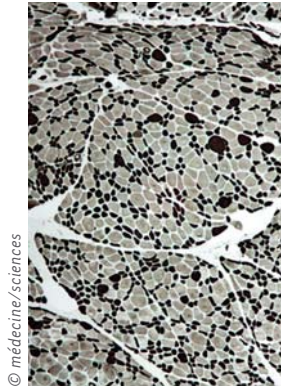
► Le muscle strié squelettique adulte est composé de milliers de fibres (myofibres) capables de se contracter, permettant ainsi les mouvements volontaires. Après une lésion musculaire, les cellules souches musculaires localisées autour des myofibres s'activent, prolifèrent et se différencient pour former de nouvelles myofibres. Ces différentes étapes forment un processus appelé myogenèse. Cette dernière est rendue possible grâce à l'expression séquentielle de facteurs de transcription régulés par des facteurs épigénétiques qui agissent sur la chromatine afin de moduler l'expression génique et ainsi, le devenir de la cellule souche. Les histones méthyltransférases déposent des marques dites méthyl sur certaines histones afin d'induire la répression génique de régions spécifiques. Nous décrivons ici le rôle de SETDB1 au cours de la myogenèse adulte, et plus spécifiquement pendant la différenciation des cellules souches musculaires. ◀

Le muscle strié squelettique adulte est l'organe central impliqué dans les mouvements volontaires, la respiration, la locomotion ou encore le maintien de la posture. Il est composé de milliers de fibres musculaires possédant la capacité unique de se contracter. De façon remarquable, les fibres musculaires endommagées peuvent se réparer en cas de lésion du muscle. Ce processus appelé régénération musculaire ou myogénèse est le fait de plusieurs acteurs cellulaires qui vont interagir entre eux, comme les cellules endothéliales, les cellules fibroblastiques ou encore les cellules de l'inflammation. Mais cette capacité régénérative n'est rendue possible que grâce aux cellules souches musculaires, également appelées cellules satellites. Localisées autour des fibres musculaires et initialement quiescentes, c'est-à-dire sans activité de prolifération, et métaboliquement ralenties, les cellules satellites ont le potentiel de s'activer rapidement après l'induction d'une lésion de la membrane de la fibre musculaire. Une fois activées, elles prolifèrent, se différencient en cellules musculaires (myocytes) puis fusionnent entre

Histones méthyltransférases et myogenèse régénérative

Un focus sur SETDB1

Pauline Garcia, Fabien Le Grand



© médecine/sciences

Institut NeuroMyoGène, CNRS UMR 5261 - INSERM U1315, Université de Lyon - Université Claude Bernard Lyon 1, France. garcia.pauline02@gmail.com

elles afin de former de nouvelles fibres musculaires multinucléées (myofibres) [1]. Dans le même temps, un petit pool de cellules activées retourne à l'état quiescent autour des fibres afin de repeupler le réservoir de cellules souches musculaires. Ce processus biologique de formation de myotubes à partir de cellules souches musculaires et le maintien du nombre de cellules souches musculaires définit la myogenèse adulte (ou myogenèse régénérative).

Ce processus myogénique est en rapport direct avec l'expression de facteurs de transcription spécifiques, tels que Pax7, MyoD et Myogénine. L'expression spatio-temporelle de ces facteurs de transcription doit être précisément orchestrée grâce à l'action de facteurs épigénétiques agissant sur l'ouverture et la fermeture de la chromatine, et donc sur le remodelage de celle-ci. Ces facteurs épigénétiques sont cruciaux pour certains types de cellules souches (comme les cellules souches embryonnaires murines (mESC pour *murine-embryonic stem cells*) en régulant la structure de la chromatine à l'origine de la modulation de l'expression génique dont dépend le devenir des cellules souches. Des dérégulations épigénétiques ont été observées dans de nombreuses pathologies telles que la maladie d'Alzheimer, les maladies d'Alzheimer, de Parkinson et de Huntington, ainsi que la sclérose latérale amyotrophique. Cette dernière, également appelée maladie de Charcot, est une maladie du motoneurone. La disparition des motoneurons entraîne une faiblesse musculaire et une amyotrophie importante. Il est donc nécessaire de comprendre le fonctionnement de ces facteurs épigénétiques afin de pouvoir *in fine* mettre en place des nouvelles stratégies thérapeutiques dans ces maladies.

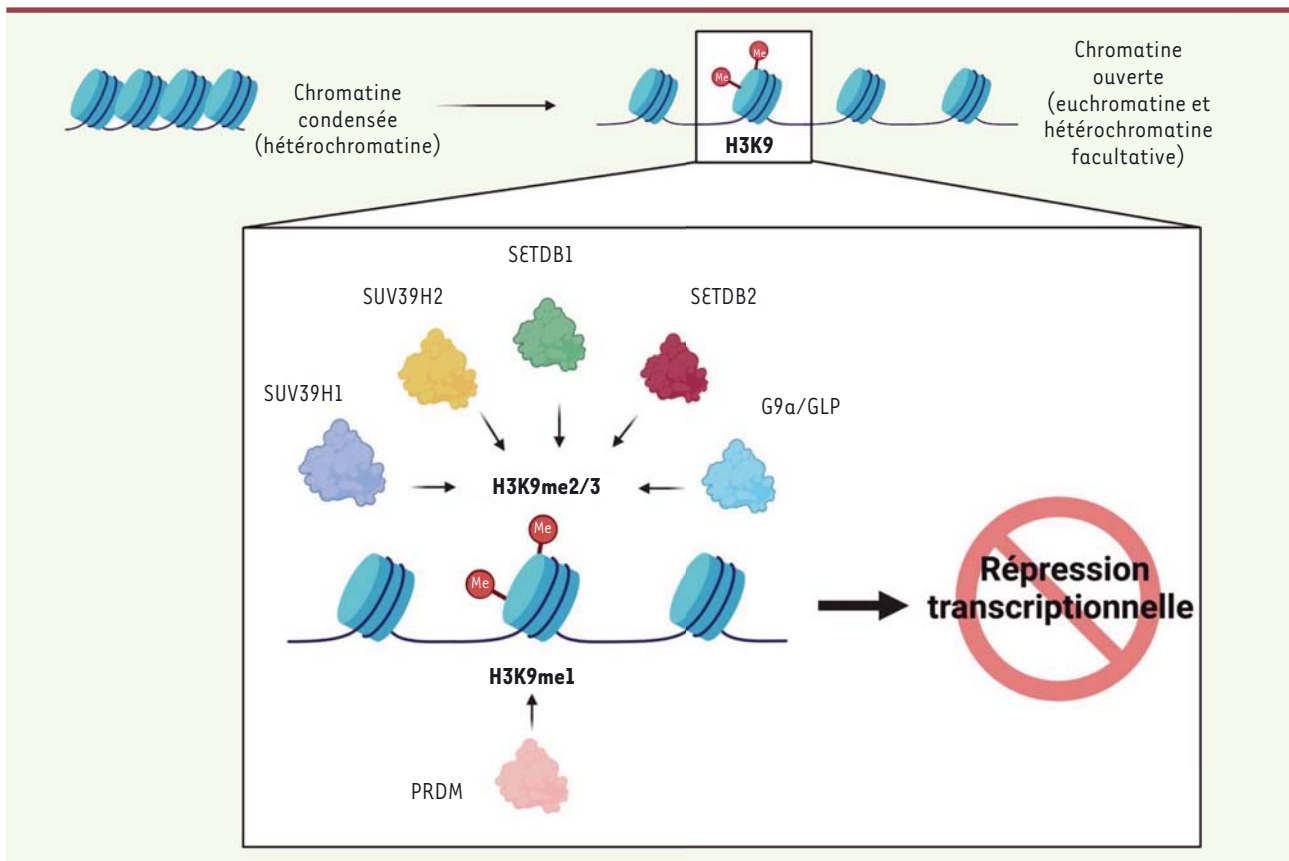


Figure 1. Les histones lysines méthyltransférases : focus sur la famille SUV39.

Les régulateurs clés de la chromatine sont les histones lysines méthyltransférases (KMT) et les déméthylases. Les histones méthyltransférases ont pour fonction de déposer des marques méthyles sur deux types d'acides aminés (les lysines et les arginines) présents sur les histones. Les déméthylases ont la capacité d'enlever ces marques. Parmi les KMT, la famille SUV39 dépose des marques méthyles répressives sur la lysine 9 de l'histone H3. La méthylation de la lysine 9 de l'histone H3 (H3K9) joue un rôle majeur dans l'extinction des gènes, terme désignant la répression transcriptionnelle qui s'exerce sur les zones majoritairement ouvertes de la chromatine, appelées euchromatine et hétérochromatine facultative. Cependant, son rôle reste à approfondir au cours de la myogenèse adulte. Cette famille est composée de six différents acteurs : SUV39H1, SUV39H2, SETDB1, SETDB2, G9a/GLP and PRDM (Figure 1). Tous ne vont pas agir de la même façon ; PRDM, par exemple, a la capacité de poser une marque méthyle sur H3K9. Les quatre autres ont la capacité de di-méthyliser ou tri-méthyliser H3K9. SUV39H1 est la KMT la plus explorée à ce jour. Elle participe à la répression de gènes impliqués dans la prolifération des cellules musculaires lorsque celles-ci se différencient et sortent du cycle cellulaire [2]. A l'inverse, dans les progéniteurs musculaires (myoblastes), SUV39H1 entraîne la répression génique du facteur de transcription myogénine en agissant directement sur son promoteur. La répression de myogénine se fait *via* la voie de signalisation p38- γ qui va ensuite agir sur

SUV39H1, mettant ainsi en lumière les acteurs pouvant agir en amont des KMT. Cette répression permet d'éviter une entrée en différenciation trop précoce des myoblastes [3]. A l'inverse, dans des contextes de régénération musculaire *in vivo*, G9a ne semble pas avoir d'effet sur la myogenèse régénérative [4]. Un travail récent a cependant montré le rôle de HAIRLESS, une déméthylase antagoniste agissant sur la lysine 9 de l'histone 3. HAIRLESS est exprimée spécifiquement dans les cellules satellites quiescentes et sa perte induit une accélération de la perte des cellules souches musculaires avec l'âge [5]. Ces découvertes mettent en évidence le rôle crucial des KMT au cours de plusieurs étapes clés de la myogenèse adulte et pointent la nécessité d'explorer le rôle que peuvent avoir les autres KMT tout au long de ce processus.

Actuellement, notre équipe s'intéresse à SETDB1, (pour *SET domain bifurcated 1*), également appelé ESET ou KMT1E [6]. SETDB1 est crucial pour la régulation de la pluripotence et l'auto-renouvellement des cellules souches embryonnaires chez la souris [7], et également pour la différenciation de divers progéniteurs comme, par exemple, les cellules souches pluripotentes

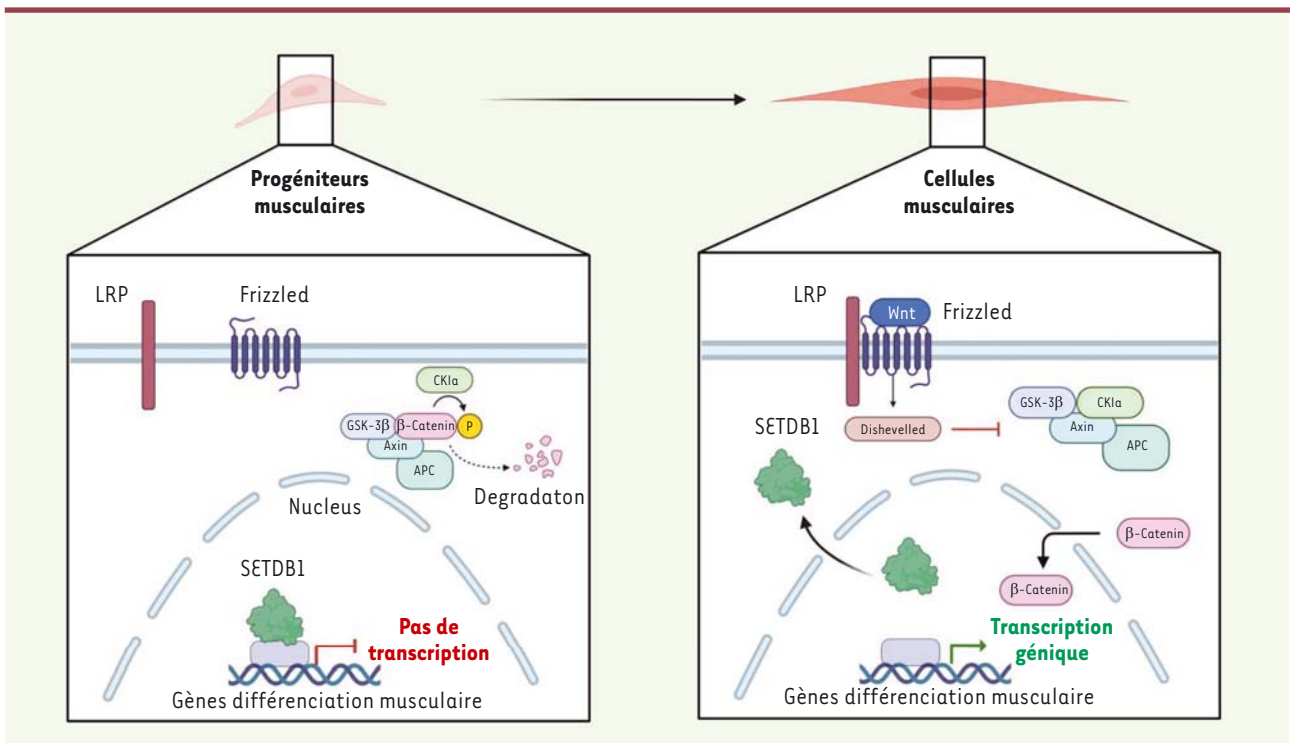


Figure 2. Le rôle de SETDB1 au cours de la différenciation des cellules souches musculaires.

humaines durant le développement [8]. SETDB1 est impliqué dans la triméthylation de la H3K9, au niveau de l'euchromatine et de l'hétérochromatine facultative, deux zones compactées [6]. Ces zones non compactées étant les plus à même d'être transcrites, il est nécessaire d'avoir des processus capables de réprimer la transcription de certaines de ces zones à découvert. L'équipe a montré qu'au sein des myoblastes, la localisation de SETDB1 est principalement nucléaire où il réprime spécifiquement certains gènes impliqués dans leur différenciation [9]. Lorsque le mécanisme de différenciation et de sortie du cycle cellulaire se met en place, SETDB1 est exporté hors du noyau et se retrouve au sein du cytoplasme. Ce transfert est contrôlé par la voie de signalisation Wnt/ β -Caténine canonique (Figure 2). L'accumulation de SETDB1 dans le cytoplasme est corrélée à une diminution de la protéine β -Caténine dans le cytoplasme. A l'inverse, l'absence de SETDB1 au sein du cytoplasme de la cellule est reliée à la présence de β -Caténine. Cette étude a également démontré que l'activation de la voie canonique Wnt3A/ β -Caténine entraîne moins de dépôts de marques répressives H3K9 sur la chromatine au niveau de loci ciblés comprenant *Ankrd1* et *Atxn10*, ceux-ci étant impliqués dans la différenciation des myoblastes. Cette diminution des marques répressives va entraîner un remodelage de la chromatine et son ouverture, induisant la transcription de gènes tels que ceux impliqués dans la différenciation des myoblastes, et ainsi induire leur différenciation précoce. Notre travail actuel se focalise sur le rôle de SETDB1 dans les cellules souches musculaires lors de la régénération musculaire adulte. Pour ce faire, nous avons développé un modèle murin conditionnel permettant

d'invalider l'expression du gène *Setdb1* au sein des cellules souches musculaires de manière spécifique et temporellement contrôlée. Grâce à cet outil, nous pouvons caractériser au niveau histologique et moléculaire *in vivo* les conséquences de la perte de SETDB1 dans les cellules souches musculaires au cours de la myogenèse régénérative. Ces résultats permettront de mieux appréhender l'impact de SETDB1 sur le devenir des cellules souches musculaires murines et d'apporter de nouvelles pièces au puzzle du rôle des KMT au sein du muscle strié squelettique. \diamond

SUMMARY

Histone methyltransferases and regenerative myogenesis: A focus on SETDB1

Adult skeletal muscle is composed of thousands of fibers (also called myofibers) that contract thus allowing voluntary movements. Following an injury, muscle stem cells, surrounding the myofibers, activate, proliferate, and differentiate to form *de novo* myofibers. These steps constitute a process called adult (or regenerative) myogenesis. This process is possible thanks to various transcription factors sequentially expressed and regulated by epigenetic factors that modulate the chromatin and therefore lead to the regulation of gene expression. Gene expression changes consequently affect the fate of

muscle stem cells. Histone Lysine Methyltransferases methylate some histones involved in the repression of gene expression. We describe here the role of SETDB1 during adult myogenesis, notably its role during muscle stem cell differentiation. ♦

PRIX SFM

Ces travaux ont été récompensés par le Prix SFM de la meilleure communication affichée lors des Journées de la SFM 2021.

LIENS D'INTÉRÊT

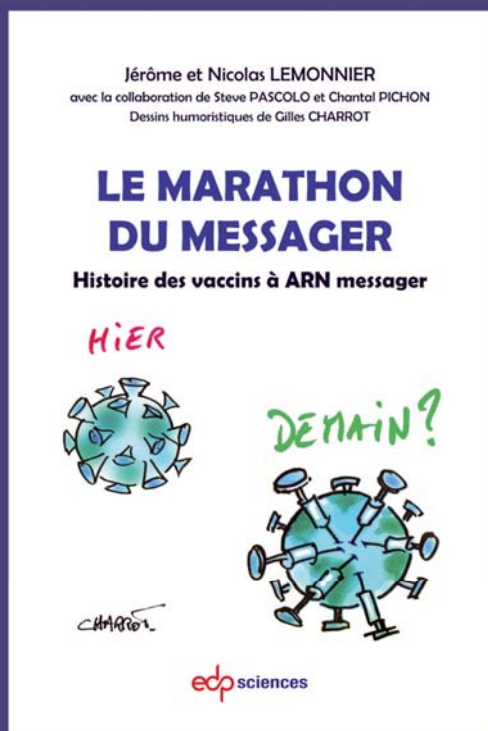
Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Snow MH. Myogenic cell formation in regenerating rat skeletal muscle injured by mincing. II. An autoradiographic study. *Anat Rec* 1977 ; 188 : 201-17.
2. Ait-Si-Ali S, Guasconi V, Fritsch L, et al. A Suv39h-dependent mechanism for silencing S-phase genes in differentiating but not in cycling cells. *EMBO J* 2004 ; 23 : 605-15.
3. Gillespie MA, Le Grand F, Scimè A, et al. p38-γ-dependent gene silencing restricts entry into the myogenic differentiation program. *J Cell Biol* 2009 ; 187 : 991-1005.
4. Zhang RH, Judson RN, Liu DY, et al. The lysine methyltransferase Ehmt2/G9a is dispensable for skeletal muscle development and regeneration. *Skel Muscle* 2016 ; 6 : 22.
5. Liu L, Rodriguez-Mateo C, Huang P, et al. Hairless regulates heterochromatin maintenance and muscle stem cell function as a histone demethylase antagonist. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021 ; 118 : e2025281118.
6. Schultz DC, Ayyanathan K, Negorev D, et al. SETDB1: a novel KAP-1-associated histone H3, lysine 9-specific methyltransferase that contributes to HP1-mediated silencing of euchromatic genes by KRAB zinc-finger proteins. *Genes Dev* 2002 ; 16 : 919-32.
7. Bilodeau S, Kagey MH, Frampton GM, et al. SetDB1 contributes to repression of genes encoding developmental regulators and maintenance of ES cell state. *Genes Dev* 2009 ; 23 : 2484-9.
8. Tan SL, Nishi M, Ohtsuka T, et al. Essential roles of the histone methyltransferase ESET in the epigenetic control of neural progenitor cells during development. *Development* 2012 ; 139 : 3806-16.
9. Beyer S, Pontis J, Schirwis E, et al. Canonical Wnt signalling regulates nuclear export of Setdb1 during skeletal muscle terminal differentiation. *Cell Discov* 2016 ; 2 : 16037.

TIRÉS À PART

P. Garcia



Le livre qui remet le point sur le i de vaccin

La véritable histoire des vaccins à ARNm

Ce livre offre de passionnantes perspectives sur les origines avant tout européennes de l'histoire de ces vaccins.

Des chercheurs allemands et français ont en effet imposé un nouveau concept thérapeutique, en définissant les clés biotechnologiques qui allaient ouvrir la voie à la préparation de l'ARN messager thérapeutique dans la lutte contre les cancers et les infections virales.

Toutefois, revues scientifiques et leaders d'opinion américains taisent cet aspect de l'histoire. Il est grand temps que les Européens rétablissent la vérité, en rappelant le rôle essentiel qui a été le leur dans la mise au point des vaccins à ARN messager.

ISBN : 978-2-7598-2663-6 248 pages - 22 € TTC

En vente sur la boutique edpsciences.org

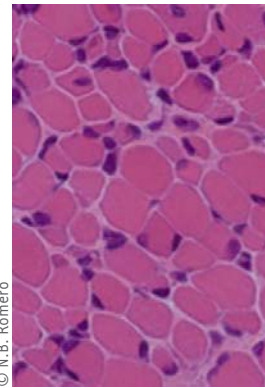
► Les progéniteurs fibro-adipogéniques (FAPs), cellules stromales mésenchymateuses (CSMs) résidentes du muscle squelettique, jouent un rôle crucial dans l'homéostasie et la régénération musculaire via leur activité paracrine. Les avancées technologiques récentes dans le domaine du séquençage de l'ARN en cellule unique ont permis la description de l'hétérogénéité de cette population cellulaire. Dans cet article, nous présenterons les différentes sous-populations de FAPs en condition basale, lésionnelle ou de dégénérescence, ainsi que leurs fonctions associées chez la souris et l'homme. Nous discuterons ensuite de l'origine extra-musculaire possible d'une population de FAPs post-lésionnelle. En effet, nos travaux récents démontrent que des CSMs provenant du tissu adipeux et infiltrées dans le muscle pourraient participer à l'hétérogénéité des FAPs. ◀

En 2010, deux groupes de chercheurs décrivent la présence de progéniteurs fibro-adipogéniques (FAPs) dans des muscles squelettiques de souris [1,2]. Les FAPs appartiennent à la famille des cellules stromales mésenchymateuses (CSMs) définies en 1974 par Friedenstein dans la moelle osseuse [3] et se caractérisent par leur capacité à se différencier en adipocytes, en chondrocytes et en ostéocytes. En outre, les FAPs possèdent une valence fibroblastique [1,2]. Bien que les FAPs aient d'abord été identifiés dans un contexte physiopathologique visant à expliquer les mécanismes cellulaires responsables de l'accumulation ectopique de graisse dans le muscle squelettique malade, un ensemble d'études a mis en lumière depuis 2010 leur rôle bénéfique dans l'homéostasie et la régénération musculaires [4].

Comme la plupart des populations cellulaires, les FAPs présentent une hétérogénéité, soit intrinsèque, soit influencée par le microenvironnement. L'étude de cette hétérogénéité initialement réalisée par des mesures d'expression génique sur FAPs triés et par cytométrie en

Et si l'origine des progéniteurs fibro-adipeux contribuait à leur hétérogénéité dans le muscle ?

Maxime Mathieu, Amandine Girousse, Coralie Sengenès



© N.B. Romero

Institut RESTORE, UMR Inserm 1301 / CNRS 5070, Toulouse, France.
amandine.girousse@inserm.fr

flux, s'est enrichie de technologies plus puissantes de séquençage de l'ARN, sur groupe de cellules, puis en cellule unique. Cette revue a pour objectif de présenter succinctement dans une première partie les différentes sous-populations de FAPs et leurs fonctions identifiées chez la souris et chez l'homme. Dans une seconde partie, nous discuterons de travaux récents mettant en jeu tissu adipeux et muscle squelettique, et qui permettent de proposer aujourd'hui une origine extra-musculaire d'une population de FAPs participant à l'hétérogénéité de cette famille cellulaire.

La fascinante mosaïque des FAPs

D'un point de vue fonctionnel, les FAPs sont décrits pour fournir un environnement de soutien aux cellules myogéniques ; ils représentent la principale source de composants de la matrice extra-cellulaire (MEC), tels que les collagènes (par exemple Col6a1, Col5a1), la laminine (Lama2, Lamb1) et la fibronectine (Fbn1) [5]. Cette structure joue un rôle essentiel dans la transmission de la force musculaire, fonction principale du muscle. Les FAPs permettent ainsi le maintien de l'organisation de la MEC et donc d'assurer la pérennité de la fonction musculaire.

FAPs quiescents : les gardiens de la structure

Une vingtaine d'études fondées sur des analyses de type *omics* sur cellule unique ont permis de documenter l'hétérogénéité de la popu-

lation de FAPs. Chez la souris, Malecova *et al.* ont d'abord rapporté l'existence de deux populations, caractérisées par les marqueurs *tie2* et *vcam1*, la forte expression de *vcam1* étant préférentiellement associée à un profil pro-fibrotique [6]. Par la suite, d'autres études ont décrit la présence de deux populations de FAPs: i) une population de progéniteurs multipotents ayant pour marqueurs *dpp4**, *fbn1** et *cd55** et ii) une population *cxcl14**, *lum**, exprimant des gènes impliqués dans le remodelage de la MEC (Tableau 1) [7-10]. Le secrétome « virtuel » proposé par Negroni *et al.* soutient le rôle fonctionnel de ces deux sous-populations de FAPs dans l'organisation structurelle de la MEC [11].

Chez l'homme, la première description de l'hétérogénéité des FAPs a été réalisée par Rubenstein *et al.* dans une étude incluant des jeunes individus sains [9]. Dans ce travail, ils rapportent la présence de deux populations de FAPs similaires à celles identifiées chez la souris, *i.e.* une population FAPs *lum** et une autre *fbn1** (Tableau 1). Par ailleurs, un atlas représentatif de toutes les populations cellulaires retrouvées au sein du muscle squelettique chez l'homme a été publié [12] et a confirmé la présence de ces sous-populations de FAPs (Tableau 1). Récemment, Fitzgerald et ses collaborateurs ont identifié une population supplémentaire de FAPs exprimant le marqueur *mme** et présentant un profil pro-adipogénique (Tableau 1) [26].

FAPs activés : les émissaires de la régénération musculaire

Afin d'étudier la diversité et l'évolution des populations de FAPs en condition de régénération musculaire, le modèle murin de lésion musculaire induite par des agents myotoxiques tels que la cardiotoxine ou la notexine, est le plus utilisé en laboratoire. Quantitativement, la population de FAPs, mesurée par cytométrie en flux, augmente dès le premier jour post lésionnel (jpl) pour atteindre un maximum autour de 3-4 jpl. Cette augmentation de FAPs est soutenue par une prolifération qui, elle, débute à 2 jpl [1,13], laissant la phase précoce d'amplification des FAPs sans explication (Figure 1). Qualitativement, dans la phase précoce (0.5-2 jpl), différents auteurs décrivent un changement d'expression génique des FAPs caractérisé par l'expression de marqueurs communs, dont de nombreuses cyto/chimiokines (Tableau 1), et qui se traduit par une « activation » des FAPs. On notera que cette population apparaît dès 12 h [7] en post-lésionnel et perdue à 48 h [8,10].

D'un point de vue fonctionnel, l'importance de la production de cytokines par les FAPs nécessaire à une régénération musculaire efficace a été largement démontrée [14-17]. C'est le cas, par exemple, de l'interleukine (IL)-33, majoritairement produite par les FAPs au cours des 12 premières heures après la lésion, et qui permet de stimuler la prolifération des cellules immunitaires Treg [16]. Les FAPs sont aussi connues pour sécréter de l'IL-10 en réponse à une lésion [18], jouant ainsi un rôle important dans le changement phénotypique des macrophages vers un profil anti-inflammatoire et favorisant la régénération musculaire [19]. De plus, les travaux de Negroni *et al.* visant à analyser le « secrétome virtuel » des FAPs, identifient la follistatine, l'IL-6, le Cxcl1 et le Cxcl5 [11] à ce stade de la régénération musculaire. L'IL-6 et la follistatine ont été rapportées comme étant produites au cours de

la régénération [1,17] et favorisent respectivement la prolifération [20] et la fusion [17] des cellules souches musculaires.

En résumé, à ce stade précoce du processus de régénération, les FAPs « quiescents » subissent un changement d'état vers un statut « activé ». Ce profil d'expression génique distinct, orienté vers la sécrétion de cytokines et de chimiokines, permettrait d'établir une communication spécifique avec les cellules environnantes, notamment les cellules satellites et les cellules immunitaires, lesquelles sont essentielles à l'initiation du processus de régénération musculaire. Pour illustrer l'adaptation très rapide des FAPs au changement du microenvironnement induit par la lésion et leur mission support dès l'initiation de la régénération musculaire, nous proposons un statut de FAPs « réactifs » plutôt qu'« activés » comme mentionné dans plusieurs articles de la littérature [7,10].

FAPs de remodelage : les ouvriers de la régénération

La régénération musculaire est considérée comme aboutie lorsque la morphologie et la fonction du tissu sont rétablies, soit généralement à partir de 21-28 jpl dans les modèles murins cités dans la revue de Hardy *et al.* [21]. Dans le processus de régénération chez la souris, le nombre de FAPs atteint un pic autour de 3 jpl pour retrouver le nombre initial autour de 9 jpl [13]. Dans ce contexte, les analyses de type *omics* en cellule unique ont révélé un changement de l'expression des gènes des FAPs « réactifs ». Entre 3 et 10 jpl, une diminution de l'expression des cytokines et chimiokines est observée au profit de l'expression de gènes liés à la modulation de la MEC tels que ceux codant la grande famille des collagènes, les laminines et les fibrillines [7,8,10] (Tableau 1). L'étude d'Oprescu *et al.* définit cette population de FAPs par l'expression dominante du marqueur *wisp1* [7]. À 10 jpl, les FAPs adoptent ensuite un profil qui se caractérise par l'expression majeure de *dlk1* (Figure 1), un marqueur connu des progéniteurs adipogéniques [22]. Ces éléments suggèrent un engagement de cette population vers un profil adipeux dans des temps plus tardifs de la régénération. L'étude menée par Negroni *et al.* va à l'appui de ces observations, mettant en évidence la prédiction de la sécrétion de protéines essentielles à la composition et l'organisation de la MEC [11], un processus nécessaire à la régénération musculaire [23]. Par leurs sécrétions, les FAPs en quantité adéquate agissent transitoirement comme des « ouvriers » capables de restaurer le réseau matriciel ayant été désorganisé suite à une lésion musculaire [24,25].

Tissu	Groupe de FAPs / ASCs	Marqueurs	Espèce	Références
Muscle	FAPs Quiescents (État basal)	F1 : Tie2 ^{low} , Vcam1 ^{low} F2 : Tie2 ^{high} , Vcam1 ^{high}	souris	Malecova et al. 2018
		F1 : Dpp4* , Pi16, Igfbp5, Fbn1, Cd55, Mfap5, Pcolce2 F2 : Cxcl14* , Smoc2, Gsn, Lum, Coll15a1, Col4a1	souris	Opreescu et al. 2020
		F1 : Sfrp4, Igfbp5, Sema3c, Dpp4, Tgfrb2, Wnt2 F2 : Cxcl14, Col4a1, Col4a2, Col6a1, 6a2, 6a3, Coll15a1, Lum, Sparcl1, Podn, Smoc2, Mgp, Bgn	souris	Scott et al. 2019
		F1 : Fbn1* , Cd55, Mfap5, Fstl1 F2 : Lum* , Col4a2, Coll15a1, Cxcl14, Smoc2, Dcn	Souris/ Humain	Rubenstein et al. 2020
		F1 : Fbn1 , Mfap5, Cd55 F2 : Smoc2 , Adh1b, Abc18, Cxcl14 F3 : Coll1a1 , Sfrp4, Serpine1, Ccl2 Adipocytes : Apod, Gpx3, Glul, Cxcl14	Humain	De Michelli et al. 2020
Muscle	FAPs « Activés » / « Réactifs » (0,5 - 1,5 jpl)	F1 : Cd55* , Tnxb, Mfap5, Pcolce2, Fbn1, Prg4 F2 : Mme* , Ptgs, Cxcl14, Smoc2 F3 : Gpc3* , Sfrp2	Humain	Fitzgerald et al. 2023
		Cxcl5 , Cxcl3, Ccl7 , Ccl2	Souris	Opreescu et al. 2020
		Cxcl1 , Cxcl5 , Cxcl2, Cxcl14, Csf1 et Ccl7 Ccl7 , Cxcl5 , Cxcl1	Souris Souris	Scott et al. 2019 De Michelli et al. 2020
Muscle	FAPs Remodelage (3 - 10 jpl)	Wisp* , Col8a1, Coll2a1, Coll16a1, Dlk1* , B830012L14Rik, Meg3, Coll11a1, Tnc, Fbn2 et Adam12 Airn, Peg3, Zim1, H19, et Igf2	Souris	Opreescu et al. 2020
		Col8a2, Coll14a1, Coll15a1, Fbn1, Fbn5, Hspg2, Lama2, Lama4, Lamc1, Lamb2, Nid2, Adam12 , Postn , Lox, Acta2, Colla1 , Colla2	Souris	Scott et al. 2019
		Colla1 , Colla2 , Postn , Bgn, Sparc	Souris	De Michelli et al. 2020
Muscle	FAPs Résolution (7 - 21 jpl)	Dpp4* , Pi16, Wnt2	Souris	Opreescu et al. 2020
		Cxcl14* , Enpp2, Crisp1d2, Hsd11b1	Souris	Scott et al. 2019
		« return to baseline level » « return to baseline level »	Souris Souris	De Michelli et al. 2020
Tissu adipeux	ASCs Quiescents (État basal)	A1 : Dpp4* , Wnt2, Bmp7, Pi16 A2 : Icam1* , Dlk1, Pparg, Fabp4, Cd36 A3 : Cd142* , Clec11a	Souris / Humain	Merrick et al. 2019
		A1 : Cd55, Il13ra1 A2 : Pparg, Fabp4, Prdm16, Adam12 A3 : Cd142 , Abcg1	Souris	Schwalie et al. 2018
		A1 : Pparg, Fabp4 A2 : Cd36 , Plin1 Précurseurs fibro-inflammatoires : Ly6C1, Sfrp4, Pi16, Limch1	Souris	Emont et al. 2022
		A1 : Foxp2, Hes1, Lox, Igf1, Lpb A2 : Cd36 , Lpl, Gata2, Pparg, Fgf10 A3 : Ebf2, Rock2, Zfp521, Bmp6, Ebf1 A4 : Fbn1, Klf4, Klf2, Fn1, Loxl1	Souris	Sárvári et al. 2021
		A1 : Dpp4 , Pi16 A2 : Icam1 , Col4a2, Cav1 Diff. ASC : Lipe , Adipoq, Plin1 , Car3	Souris	Burl et al. 2018

Tableau 1. Liste des gènes exprimés par chaque sous-populations de FAPs et ASCs murines et humaines. En gras, les marqueurs majeurs choisis par les auteurs pour définir la sous-population. Les gènes soulignés sont communs aux différentes études.

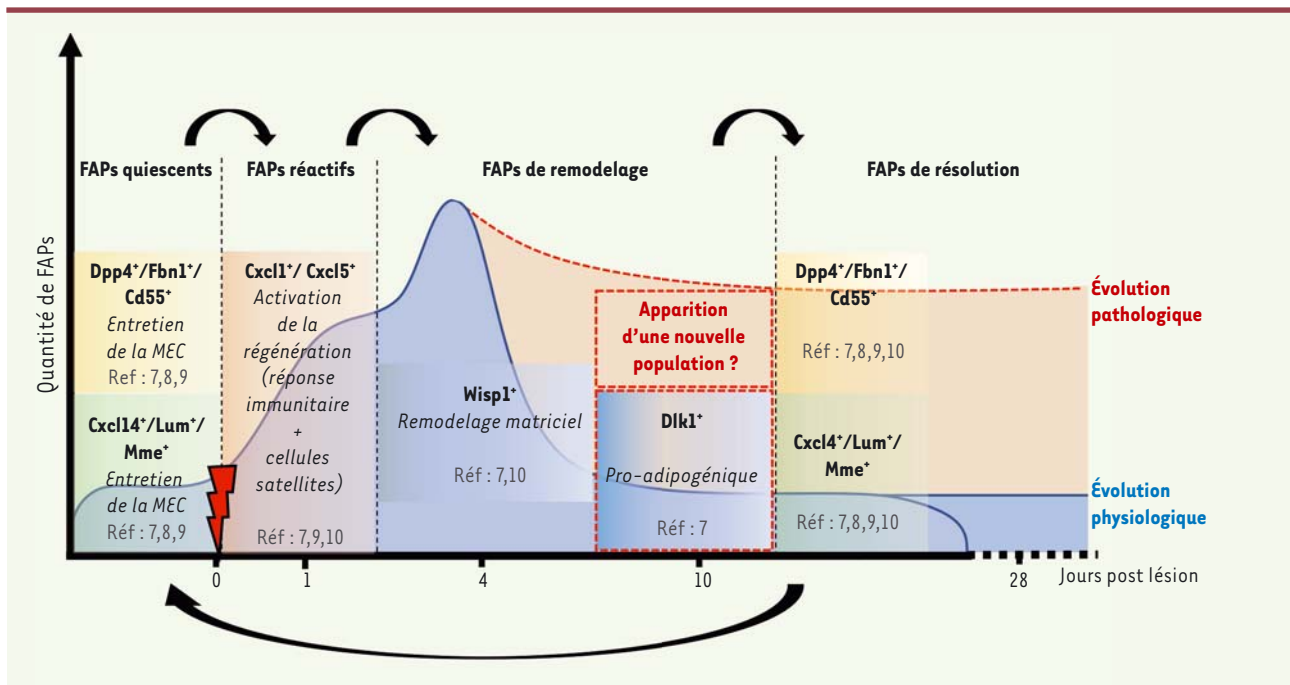


Figure 1. Évolution de l'hétérogénéité des FAPs au cours de la régénération musculaire chez la souris. La courbe bleue correspond à l'évolution de la quantité de FAPs en situation post-lésionnelle (tirée de l'étude de Lemos *et al.* 2015) [13]. Les encadrés correspondent à chaque population de FAPs définie par leur(s) marqueur(s). Les flèches en gras correspondent au changement d'état de chacune des populations conformément à l'hypothèse des différents auteurs.

FAPs de résolution : pour un retour à l'équilibre

Lors des stades ultimes de la régénération musculaire, entre 21 et 28 jpl, Oprescu *et al.* ont identifié une population de FAPs caractérisée par l'expression de *osr1*. Au sein de cette population, l'étude de trajectoire permettant de suggérer le devenir de cette population à partir de l'expression génique, a permis de révéler une divergence de la population *osr1⁺* vers deux sous-populations distinctes marquées par l'expression respective de *dpp4* et *cxcl14*, décrits initialement à l'état basal (Tableau 1). Entre 7 jpl [10] et 14 jpl [8], De Micheli *et al.* et Scott *et al.* décrivent une réapparition des populations de FAPs « quiescents ».

Les FAPs en condition pathologique : émergence ou dérégulation ?

La perte de masse musculaire et son remplacement par des tissus fibreux et adipeux sont des phénomènes fréquemment observés dans de nombreuses maladies musculaires dont la myopathie de Duchenne (DMD). Pour tenter d'expliquer l'origine de ces dépôts anormaux, l'attention s'est portée sur les FAPs du fait de leur capacité à se différencier en adipocytes ou en cellules fibroblastiques [1,2]. Dans ce contexte, l'hétérogénéité des FAPs a également été décrite [26].

Contrairement à une lésion aiguë qui induit une expansion transitoire de la population de FAPs (Figure 1), une augmentation persistante du nombre et de l'hétérogénéité des FAPs est observée dans les muscles dystrophiques murins. Deux sous-populations de FAPs caractérisées par leurs niveaux d'expression des marqueurs de surface *Sca-1* et *Cd34* [27] sont présentes dans les muscles dystrophiques de ces animaux. Un niveau élevé de *Sca-1* est associé à un état prolifératif tandis qu'un

niveau faible semble plutôt pro-adipogénique [27]. Plus récemment, une étude a été réalisée chez l'homme à partir de biopsies de patients ayant subi une arthroplastie de la hanche (THA), une condition également associée à une dégénérescence adipeuse des muscles à proximité. Les auteurs ont identifié et caractérisé fonctionnellement une population particulière de FAPs pro-adipogéniques exprimant le marqueur *mme⁺* ainsi que d'autres gènes comme *ptgds*, *cxcl14* et *smoc2* impliqués dans l'immunorégulation et l'organisation de la MEC [26]. En revanche, cette étude n'apporte pas d'éléments de comparaison avec des sujets sains, ce qui aurait permis de mieux caractériser cette population et surtout de comprendre son évolution au début du processus pathologique. À ce jour, les données de la littérature ne permettent pas de déterminer si la fibrose et/ou l'accumulation adipeuse observée dans des conditions physiopathologiques résulte de l'émergence d'une nouvelle population de FAPs dans le muscle ou de modifications quantitatives et/ou qualitatives d'une population déjà présente à l'état basal (Figure 1).

L'étude des facteurs micro-environnementaux régissant l'engagement fibro-adipeux des FAPs demeure nécessaire à la compréhension globale des myopathies. Différentes études ont illustré le rôle du TGF- β , pro-fibrotique et anti-adipogénique [24] en condition de régénération

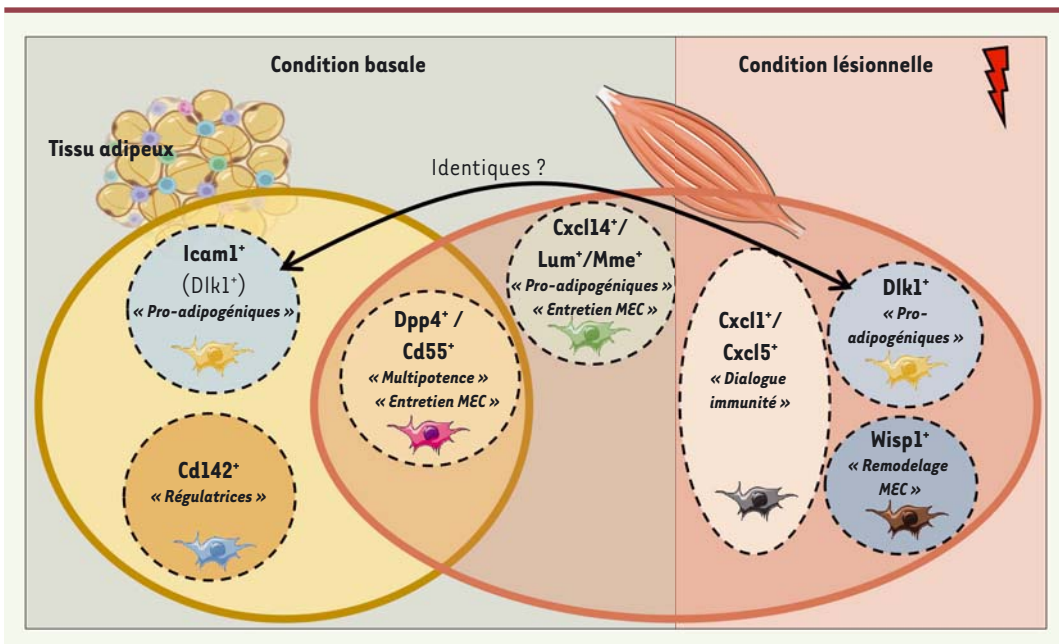


Figure 2. Représentation des différentes populations d'ASCs et FAPs présentes dans le tissu adipeux et le muscle en conditions basales et post-lésionnelles.

défectueuse. D'autre part, la sécrétion de TGF- β par les macrophages inhibe l'apoptose des FAPs et favorise leur sécrétion de MEC mettant ainsi en évidence leur rôle pro-fibrotique dans le muscle dystrophique [13]. Pour résumer, les techniques récentes de séquençage de l'ARN en cellule unique ont permis d'affiner nos connaissances sur les FAPs et de décrire la diversité de cette population cellulaire. Les différents travaux en situation physiologique et suite à une lésion musculaire ont révélé des sous-populations tour à tour « quiescentes », « réactives » et « remodelantes », avec réapparition du profil initial au terme de la régénération. Sur le plan quantitatif, les études montrent une augmentation du nombre de FAPs dès les phases précoces de la régénération (1 jpl), mais paradoxalement sans soutien prolifératif à ce stade. Cette observation soulève l'hypothèse d'une origine extra-musculaire de certaines sous-populations de FAPs apparaissant en condition post-lésionnelle.

Deux mondes en synchronisation : le tissu adipeux et le muscle

Le tissu adipeux : réservoir de progéniteurs hétérogènes

Au sein du tissu adipeux, il existe un type cellulaire étroitement similaire aux FAPs appelé ASCs, pour *Adipose Stromal Cells*. Ces cellules appartiennent également à la famille des CSMs. Si les ASCs ont été caractérisées bien avant les FAPs [28], l'étude de leur hétérogénéité par des méthodes de séquençage de l'ARN sur cellule unique est plus récente. Les travaux ayant analysé les tissus adipeux murins (sous-cutané et viscéral) s'accordent sur l'existence de trois sous-populations d'ASCs en condition basale chez la souris : 1) une population de progéniteurs multipotents avec les marqueurs principaux *dpp4*, *cd55* ou *cd34* (Tableau 1) douée d'une forte activité proliférative, 2) une population de précurseurs engagés dans la voie adipogénique (avec marqueurs principaux *icam1*, *dlk1*, *pparg*) et 3) une population d'ASCs régulatrices (avec marqueurs

principal *cd142*) capables de réprimer l'adipogenèse des autres ASCs via leur activité paracrine [29-33] (Figure 1). Ces populations sont conservées chez l'homme [26,29] en conditions basales et pathologiques [34].

FAPs et ASCs : ressemblances et dissonances ?

Jusqu'à présent, aucun travail n'avait réellement comparé les populations de FAPs du muscle squelettique aux populations d'ASCs du tissu adipeux que ce soit chez l'homme ou chez la souris. Ce n'est qu'en 2023 que les travaux de Fitzgerald *et al.* [26], dans le cadre de l'étude de la dégénérescence graisseuse des muscles fessiers chez des patients subissant des THA, proposent une comparaison de leurs données humaines dans le muscle avec les résultats de Merrick *et al.* obtenus en étudiant le tissu adipeux. La population de FAPs *cd55⁺* est très étroitement apparentée à la population d'ASCs multipotentes exprimant *dpp4* dans le tissu adipeux. En revanche, la population de FAPs pro-adipogénique (caractérisée par le marqueur *Mme*) semble transcriptionnellement distincte de la population d'ASCs *icam⁺/dlk1⁺* douée pourtant, au sein du tissu adipeux, du même potentiel de différenciation. On notera que cette population de précurseurs engagés dans l'adipogenèse du tissu adipeux s'apparente fortement aux populations de FAPs respectivement *dlk1⁺* et *icam1⁺* décrites dans le muscle en post-lésionnel et soupçonnées de contribuer à la formation d'adipocytes ectopiques en situation pathologique. Ceci soulève la question de l'existence de sous-populations de MSCs communes à ces deux tissus (Figure 2). Nos travaux de

séquençage d'ARN sur pools d'ASCs murines de tissu adipeux sous-cutané d'une part et de FAPs de muscle quadriceps d'autre part, avant et 24 h post-lésion musculaire, ont renforcé cette hypothèse. Nous avons en effet observé que le profil transcriptomique des FAPs post-lésion s'apparente plus fortement à celui des ASCs qu'à celui des FAPs avant la lésion [36].

Le tissu adipeux : contributeur à l'hétérogénéité des FAPs ?

Les travaux antérieurs de notre équipe démontrant que le tissu adipeux sous-cutané de souris était capable de libérer des ASCs en réponse à un stress d'origine inflammatoire [37] et métabolique [38], le profil transcriptionnel préférentiel de ces cellules en faveur des mécanismes de migration ainsi que les similitudes entre ASCs et FAPs évoquées précédemment, nous ont permis de proposer l'hypothèse, avancée dans l'article de Sastourné-Arrey *et al.*, selon laquelle le tissu adipeux serait capable de libérer des ACSs qui infiltreraient le muscle suite à une lésion.

Par des approches *in vivo* de traçage des ASCs couplées à des méthodes de cytométrie en flux et d'immunohistochimie, nous avons démontré et quantifié l'infiltration musculaire des ASCs du tissu adipeux sous-cutané dans le muscle à 1 jpl. Sur un plan fonctionnel, l'interruption de cette infiltration affecte négativement la régénération musculaire. Ce travail permet donc de démontrer chez la souris qu'à la suite d'une lésion musculaire, une partie des FAPs du muscle sont en réalité des ACSs provenant du tissu adipeux sous-cutané.

Conclusion

Jusqu'à présent, l'hétérogénéité de la population de FAPs observée dans le muscle était attribuée aux changements d'expression génique induites par un micro-environnement lésionnel permettant aux cellules d'acquies temporairement un profil transcriptionnel nécessaire pour assurer leurs différentes fonctions au cours de la régénération musculaire. Nos récents travaux démontrent que cette hétérogénéité est également alimentée par une origine extra-musculaire d'une partie des FAPs. Le rôle de cette communication inter-organes ainsi que celui de cette population cellulaire infiltrée restent à définir. ♦

SUMMARY

What if the origin of FAPs was contributing to their heterogeneity in muscle?

Fibro-adipogenic progenitors (FAPs) are resident mesenchymal stromal cells (MSCs) of skeletal muscle. They play a crucial role in muscle homeostasis and regeneration through their paracrine activity. Recent technological advances in single-cell RNA sequencing have allowed the characterization of the heterogeneity within this cell population. In this article, we will present the different subpopulations of FAPs under basal, injury, or degenerative conditions, as well as their associated functions in mice and humans. We will then discuss the potential extra-muscular origin of a post-injury FAP population. Indeed, our recent work demonstrates that MSCs from adipose tissue, infiltrating the muscle, could contribute to FAP heterogeneity. ♦

PRIX SFM

Ce travail a fait l'objet du prix de la meilleure communication orale lors du Congrès annuel de la Société Française de Myologie (SFM) à Toulouse en 2022.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Joe AWB, Yi L, Natarajan A, *et al.* Muscle injury activates resident fibro/adipogenic progenitors that facilitate myogenesis. *Nat Cell Biol* 2010 ; 12 : 153-63.
2. Uezumi A, Fukada S, Yamamoto N, *et al.* Mesenchymal progenitors distinct from satellite cells contribute to ectopic fat cell formation in skeletal muscle. *Nat Cell Biol* 2010 ; 12 : 143-52.
3. Friedenstein AJ, Deriglasova UF, Kulagina NN, *et al.* Precursors for fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the in vitro colony assay method. *Exp Hematol* 1974 ; 2 : 83-92.
4. Theret M, Rossi FMV, Contreras O. Evolving Roles of Muscle-Resident Fibro-Adipogenic Progenitors in Health, Regeneration, Neuromuscular Disorders, and Aging. *Front Physiol* 2021 ; 12 : 673404.
5. Chapman MA, Mukund K, Subramaniam S, *et al.* Three distinct cell populations express extracellular matrix proteins and increase in number during skeletal muscle fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2017 ; 312 : C131-43.
6. Malecova B, Gatto S, Etxaniz U, *et al.* Dynamics of cellular states of fibro-adipogenic progenitors during myogenesis and muscular dystrophy. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 1-12.
7. Opreacu SN, Yue F, Qiu J, *et al.* Temporal dynamics and heterogeneity of cell populations during Skeletal Muscle Regeneration. *iScience* 2020 ; 23 : 100993.
8. Scott RW, Arostegui M, Schweitzer R, *et al.* Hic1 Defines Quiescent Mesenchymal Progenitor Subpopulations with Distinct Functions and Fates in Skeletal Muscle Regeneration. *Cell Stem Cell* 2019 ; 25 : 797-813.e9.
9. Rubenstein AB, Smith GR, Raue U, *et al.* Single-cell transcriptional profiles in human skeletal muscle. *Sci Rep* 2020 ; 10 : 229.
10. De Micheli AJ, Laurillard EJ, Heinke CL, *et al.* Single-cell analysis of the muscle stem cell hierarchy identifies heterotypic communication signals involved in skeletal muscle regeneration. *Cell Rep* 2020 ; 30 : 3583-95.e5.
11. Negroni E, Kondili M, Muraine L, *et al.* Muscle fibro-adipogenic progenitors from a single-cell perspective: Focus on their "virtual" secretome. *Front Cell Dev Biol* 2022 ; 10 : 952041.
12. De Micheli AJ, Spector JA, Elemento O, *et al.* A reference single-cell transcriptomic atlas of human skeletal muscle tissue reveals bifurcated muscle stem cell populations. *Skelet Muscle* 2020 ; 10 : 19.
13. 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.
14. Biferali B, Proietti D, Mozzetta C, *et al.* Fibro-adipogenic progenitors cross-talk in skeletal muscle: The social network. *Front Physiol* 2019 ; 10 : 1074.
15. Chargé SBP, Rudnicki MA. Cellular and molecular regulation of muscle regeneration. *Physiol Rev* 2004 ; 84 : 209-38.
16. Kuswanto W, Burzyn D, Panduro M, *et al.* Poor repair of skeletal muscle in aging mice reflects a defect in local, interleukin-33-dependent accumulation of regulatory T cells. *Immunity* 2016 ; 44 : 355-67.
17. Mozzetta C, Consalvi S, Saccone V, *et al.* Fibroadipogenic progenitors mediate the ability of HDAC inhibitors to promote regeneration in dystrophic muscles of young, but not old Mdx mice. *EMBO Mol Med* 2013 ; 5 : 626-39.
18. Lemos DR, Paylor B, Chang C, *et al.* Functionally convergent white adipogenic progenitors of different lineages participate in a diffused system supporting tissue regeneration. *Stem Cells* 2012 ; 30 : 1152-62.
19. Dort J, Fabre P, Molina T, *et al.* Macrophages are key regulators of stem cells during skeletal muscle regeneration and diseases. *Stem Cells Int* 2019 ; 2019 : 4761427.
20. Serrano AL, Baeza-Raja B, Perdiguer E, *et al.* Interleukin-6 is an essential regulator of satellite cell-mediated skeletal muscle hypertrophy. *Cell Metab* 2008 ; 7 : 33-44.
21. Hardy D, Besnard A, Latil M, *et al.* Comparative study of injury models for studying muscle regeneration in mice. *Plos One* 2016 ; 11 : e0147198.

RÉFÉRENCES

22. Sul HS. Minireview: Pref-1: Role in adipogenesis and mesenchymal cell fate. *Mol Endocrinol* 2009 ; 23 : 1717-25.
23. Gillies AR, Lieber RL. Structure and function of the skeletal muscle extracellular matrix. *Muscle Nerve* 2011 ; 44 : 318-31.
24. Contreras O, Rossi FMV, Theret M. Origins, potency, and heterogeneity of skeletal muscle fibro-adipogenic progenitors - time for new definitions. *Skelet Muscle* 2021 ; 11 : 16.
25. Laumonier T, Menetrey J. Muscle injuries and strategies for improving their repair. *J Exp Orthop* 2016 ; 3 : 15.
26. Fitzgerald G, Turiel G, Gorski T, et al. MME+ fibro-adipogenic progenitors are the dominant adipogenic population during fatty infiltration in human skeletal muscle. *Commun Biol* 2023 ; 6 : 111.
27. Giuliani G, Vumbaca S, Fuoco C, et al. SCA-1 micro-heterogeneity in the fate decision of dystrophic fibro/adipogenic progenitors. *Cell Death Dis* 2021 ; 12 : 1-24.
28. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001 ; 7 : 211-28.
29. Merrick D, Sakers A, Irgebay Z, et al. Identification of a mesenchymal progenitor cell hierarchy in adipose tissue. *Science* 2019 ; 364 : eaav2501.
30. Schwalie PC, Dong H, Zachara M, et al. A stromal cell population that inhibits adipogenesis in mammalian fat depots. *Nature* 2018 ; 559 : 103-8.
31. Emont MP, Jacobs C, Essene AL, et al. A single-cell atlas of human and mouse white adipose tissue. *Nature* 2022 ; 603 : 926-33.
32. Sárvári AK, Van Hauwaert EL, Markussen LK, et al. Plasticity of epididymal adipose tissue in response to diet-induced obesity at single-nucleus resolution. *Cell Metab* 2021 ; 33 : 437-53.e5.
33. Burl RB, Ramseyer VD, Rondini EA, et al. Deconstructing adipogenesis induced by β 3-adrenergic receptor activation with single-cell expression profiling. *Cell Metab* 2018 ; 28 : 300-9.e4.
34. Liu X, Yuan M, Xiang Q, et al. Single-cell RNA sequencing of subcutaneous adipose tissues identifies therapeutic targets for cancer-associated lymphedema. *Cell Discov* 2022 ; 8 : 1-20.
35. Biltz NK, Collins KH, Shen KC, et al. Infiltration of intramuscular adipose tissue impairs skeletal muscle contraction. *J Physiol* 2020 ; 598 : 2669-83.
36. Sastourné-Arrey Q, Mathieu M, Contreras X, et al. Adipose tissue is a source of regenerative cells that augment the repair of skeletal muscle after injury. *Nat Commun* 2023 ; 14 : 80.
37. Gil-Ortega M, Garidou L, Barreau C, et al. Native adipose stromal cells egress from adipose tissue in vivo: Evidence during lymph node activation. *Stem Cells* 2013 ; 31 : 1309-20.
38. Girousse A, Gil-Ortega M, Bourlier V, et al. The release of adipose stromal cells from subcutaneous adipose tissue regulates ectopic intramuscular adipocyte deposition. *Cell Rep* 2019 ; 27 : 323-33.e5.

TIRÉS À PART

M. Mathieu

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.filnemus.fr



Les omiques au service de la myologie

Alix Simon

Malgré les efforts de la recherche biomédicale, les mécanismes pathologiques et les cibles thérapeutiques des maladies restent difficiles à identifier. L'essor des technologies à haut débit a conduit au développement de technologies innovantes dites « omiques » (*omics* en langue anglaise). Elles visent à caractériser de manière exhaustive un ensemble de molécules : gènes, ARN, protéines, métabolites, etc. Ces méthodes sans *a priori* permettent une caractérisation moléculaire fine des maladies et une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques complexes. Dans cet article, nous ferons un tour d'horizon des approches omiques, de leur intégration et de leurs applications dans le contexte de la myologie. ◀



© A. Simon

IGBMC – CNRS UMR 7104 – Inserm
U 1258, 1 rue Laurent Fries, BP
10142, 67404 Illkirch Cedex,
France.
simonal@igbmc.fr

À chaque omique, sa méthodologie

Les études omiques sont réalisées à l'échelle du génome, de l'épigénome, du transcriptome, du protéome ou du métabolome. Pour chacune d'entre elles, différentes approches méthodologiques sont à la disposition des chercheurs afin de répondre à des questions biologiques variées (Tableau I).

Génomique

La génomique étudie le génome d'un organisme grâce au séquençage qui détermine l'ordre et la nature des nucléotides dans des molécules d'ADN. Le séquençage par la méthode Sanger a été largement utilisé depuis les années 1980, et est longtemps resté la technique de référence bien que limité au séquençage d'un seul fragment d'ADN à la fois.

Les technologies de séquençage à haut débit (*next generation sequencing*) sont aujourd'hui privilégiées pour l'étude à moindre coût du génome entier (*whole genome sequencing*) ou de l'exome entier (*exome sequencing* : séquençage des parties codantes de l'ADN, soit environ 1 % du génome). Deux types de séquençage à haut débit existent : à courtes lectures (*short read sequencing*) et à longues lectures (*long read sequencing*).

Le premier est une méthode hautement parallèle qui permet de séquencer simultanément des millions de petits fragments d'ADN (50-300 paires de bases). Cette parallélisation est rendue possible par l'amplification *in vitro* des fragments immobilisés sur une surface en deux dimensions, suivie d'un séquençage par synthèse simultanée sur toute cette surface. L'alignement des lectures sur un génome de référence permet de détecter des variations nucléotidiques et du nombre de copies, ainsi que des insertions ou des délétions de moins de 50 paires de bases [1, 2].

Comme son nom l'indique, le séquençage à longues lectures génère quant à lui des lectures de séquences d'ADN plus longues (10 000-1 000 000 paires de bases), sans amplification. Les données obtenues permettent un meilleur assemblage *de novo* des génomes, la caractérisation des chromosomes de télomère à télomère, la résolution de régions hautement répétées et l'identification des variants structuraux complexes (> 50 paires de bases). Certaines technologies de séquençage à longues lectures incluent le séquençage par synthèse SMRT (*Single Molecule Real-Time*) de PacBio et le séquençage Nano-pore d'Oxford Nanopore Technologies [3].

Épigénomique

L'épigénomique étudie les modifications chimiques qui affectent l'expression des gènes sans modifier la séquence de l'ADN. Ce sont principalement la méthylation de cytosines spécifiques de l'ADN, les modifications chimiques des histones et les variations de compaction de la chromatine. Ces modifications peuvent être héritées ou influencées par des facteurs environnementaux.

Pour caractériser la méthylation de l'ADN au niveau du génome entier, la méthode de référence est le séquençage bisulfite. Elle consiste à convertir, avant séquençage, toutes les cytosines non méthylées en

Discipline -omique	Approches méthodologiques	Applications
Génomique	Séquençage à courtes lectures (50–300 paires de bases) <i>Short read sequencing</i>	Identification de variations nucléotidiques, du nombre de copies et de petites insertions/délétions par rapport à un génome de référence
	Séquençage à longues lectures (10 000–1 000 000 paires de bases) <i>Long read sequencing</i>	Assemblage <i>de novo</i> du génome, résolution de régions répétées, identification de variants structuraux complexes
Épigénomique	Séquençage bisulfite	Détermination du profil de méthylation de l'ADN
	ChIP-seq <i>Chromatin ImmunoPrecipitation followed by sequencing</i>	Localisation des modifications chimiques des histones
	ATAC-seq <i>Assay for Transposase-Accessible Chromatin using sequencing</i>	Détermination des régions accessibles de la chromatine
Transcriptomique	Séquençage de l'ARN total <i>Bulk RNA-seq</i>	Quantification relative de l'expression moyenne des transcrits d'un échantillon
	Séquençage de l'ARN sur cellules ou noyaux isolés <i>scRNA-seq, snRNA-seq</i>	Quantification relative de l'expression des transcrits dans des cellules ou des noyaux uniques
	Transcriptomique spatiale	Cartographie de l'expression des transcrits dans un contexte tissulaire
Protéomique	Spectrométrie de masse sur peptides <i>Bottom-up proteomics</i>	Caractérisation globale ou ciblée des protéines dans un échantillon
	Spectrométrie de masse sur protéines intactes <i>Top-down proteomics</i>	Caractérisation globale ou ciblée des protéoformes et de leurs modifications post-traductionnelles dans un échantillon
Métabolomique	Métabolomique « classique »	Détection et quantification de composés hydrophiles (carbohydrates, acides nucléiques, acides aminés)
	Lipidomique	Détection et quantification de composés hydrophobes (acides gras, glycérides, phosphoglycérides, sphingolipides, prénoles, stérols)

Tableau I. Résumé des différentes disciplines omiques et de leurs applications.

uraciles, ce qui permet d'obtenir une résolution au nucléotide près. On peut également choisir de séquencer préférentiellement les régions méthylées de l'ADN en utilisant des enzymes de restriction sensibles à la méthylation ou des anticorps spécifiques des cytosines méthylées. Pour étudier les modifications chimiques sur les histones telles que l'acétylation, la méthylation, la phosphorylation ou l'ubiquitination, la méthode la plus répandue est le ChIP-seq (*Chromatin ImmunoPrecipitation followed by sequencing*). Elle utilise des anticorps spécifiques d'une modification d'intérêt pour isoler et séquencer les fragments d'ADN de la chromatine qui présentent cette modification. Enfin, pour déterminer les régions accessibles de la chromatine, la méthode de référence est l'ATAC-seq (*Assay for Transposase-Access-*

sible Chromatin using sequencing), qui consiste à utiliser la transposase Tn5 pour fragmenter et isoler uniquement les régions ouvertes de la chromatine, avant séquençage [4].

Transcriptomique

La transcriptomique a pour but de caractériser l'ensemble des ARN transcrits à partir du génome d'un organisme. Ceci permet notamment l'identification de gènes ou de transcrits différentiellement exprimés selon plusieurs conditions. En fonction de la question biologique posée, on peut choisir de quantifier l'expres-

sion des ARN messagers par capture des queues polyadénylées ou de caractériser le transcriptome entier par déplétion des ARN ribosomiaux. Les ARN isolés à partir d'un échantillon sont ensuite fragmentés et rétro-transcrits en ADN complémentaires, avant d'être séquencés par des méthodes à courtes ou longues lectures. Ces dernières offrent une meilleure identification des différents isoformes et des variations d'épissage. Les analyses transcriptomiques peuvent être réalisées à plusieurs échelles.

Le séquençage de l'ARN total (*bulk RNA-seq*) quantifie l'ensemble des transcrits présents dans un tissu ou dans une population de cellules. Ceci informe sur les niveaux moyens d'expression des gènes et de leurs différentes isoformes dans un échantillon donné. Cette méthode de séquençage est utile pour la découverte de biomarqueurs et de mécanismes moléculaires globaux dans un contexte pathologique, mais elle ne permet pas l'étude des profils d'expression propres à certaines populations de cellules.

Le séquençage de l'ARN sur cellules ou noyaux isolés (*scRNA-seq* ou *snRNA-seq*) permet de quantifier simultanément les transcrits de plusieurs milliers de cellules ou noyaux individuels. L'hétérogénéité intra-tissulaire est prise en compte et des sous-populations d'intérêt peuvent être mises en évidence et étudiées au sein de ces échantillons [5]. La microfluidique est la technique la plus établie pour isoler et séquencer jusqu'à 20 000 cellules ou noyaux, mais de nouvelles approches basées sur la combinaison de codes-barres (*split-pool barcoding*) permettent aujourd'hui le séquençage de plus de 100 000 cellules ou noyaux à la fois [6].

La transcriptomique spatiale fait le lien entre information spatiale et quantification des transcrits. Par exemple, la technologie Visium, développée par 10X Genomics, consiste à imager une coupe de tissu congelé par microscopie et à la placer sur une lame avec des milliers de régions contenant des codes-barres spatiaux uniques. Après séquençage, les données d'expression génique peuvent ainsi être reliées à un contexte morphologique dans un tissu. Une autre technique de transcriptomique spatiale, le profileur spatial digital (*DSP* pour *Digital Spatial Profiler*) GeoMx[®] de nanoString, consiste à marquer des types cellulaires d'intérêt par fluorescence en vue de sélectionner les régions d'intérêt à séquencer sur coupe de tissu [5].

Protéomique

La protéomique est l'étude des protéines présentes dans un échantillon biologique à un moment donné. La spectrométrie de masse associée à la chromatographie liquide (*LC/MS*) est actuellement la méthode privilégiée pour identifier et quantifier ces protéines. La chromatographie liquide sépare les analytes qui sont ensuite ionisés et fragmentés afin de les isoler en fonction de leur ratio masse/charge par le spectromètre de masse [7]. Les études de protéomique par spectrométrie de masse peuvent être réalisées de manière globale pour quantifier des milliers de protéines, ou ciblée en concentrant l'analyse sur quelques protéines d'intérêt isolées à partir d'un échantillon. La protéomique globale s'inscrit dans une démarche exploratoire et présente des avantages pour la découverte de biomarqueurs. La protéomique ciblée permet la quantification précise et absolue de quelques protéines

d'intérêt avec une meilleure sensibilité. Deux stratégies existent pour réaliser des études ciblées ou globales.

Les approches basées sur la quantification des peptides, dites *bottom-up*, consistent à réaliser une digestion protéolytique des protéines pour obtenir des peptides courts. Ceux-ci sont plus aisément fragmentés que les protéines complètes, ce qui facilite l'analyse par spectrométrie de masse et conduit à une bonne sensibilité. Les protéines sont ensuite identifiées à partir des pics du spectre de masse, chaque pic représentant un fragment de peptide ionisé. Cependant, les approches *bottom-up* ne permettent pas la distinction des différentes protéoformes, qui sont les produits protéiques d'un gène unique résultant des variations génétiques, de l'épissage alternatif des ARN, ou de modification post-traductionnelles (phosphorylation, glycosylation, acétylation, ubiquitination...) [8].

Pour la quantification relative des modifications des protéines, les approches dites *top-down* sont privilégiées. Elles consistent à introduire les protéines intactes dans le spectromètre de masse, ce qui permet une caractérisation complète des protéoformes. Cependant, les protéines intactes sont moins bien ionisées et détectées que les peptides, ce qui restreint leur quantification. Les analyses ciblées ou l'enrichissement des protéines d'intérêt avant l'analyse *top-down* permettent l'obtention de meilleurs résultats [9].

Métabolomique

La métabolomique étudie les métabolites de manière qualitative et quantitative. Les métabolites sont de petites molécules (masse moléculaire < 1 500 Da) qui reflètent les variations génomiques, transcriptomiques, protéomiques et environnementales qui ont eu lieu dans l'organisme, et les relient au phénotype [10, 11]. De plus, les métabolites pouvant être mesurés dans les tissus, mais aussi dans les fluides biologiques tels que le sang et l'urine, ce sont d'excellents candidats pour la recherche de biomarqueurs. Comme pour la protéomique, les études de métabolomique peuvent être réalisées de manière globale ou ciblée. Pour séparer et identifier les différentes classes d'espèces chimiques présentes dans le métabolome, plusieurs outils analytiques complémentaires sont utilisés : la spectrométrie par résonance magnétique nucléaire (RMN), la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier, la spectrométrie de masse associée à la chromatographie liquide ou gazeuse, ou à l'électrophorèse capillaire [10].

La lipidomique est une discipline émergente issue de la métabolomique. Tandis que la métabolomique « classique » vise à quantifier les composés hydrophiles (car-

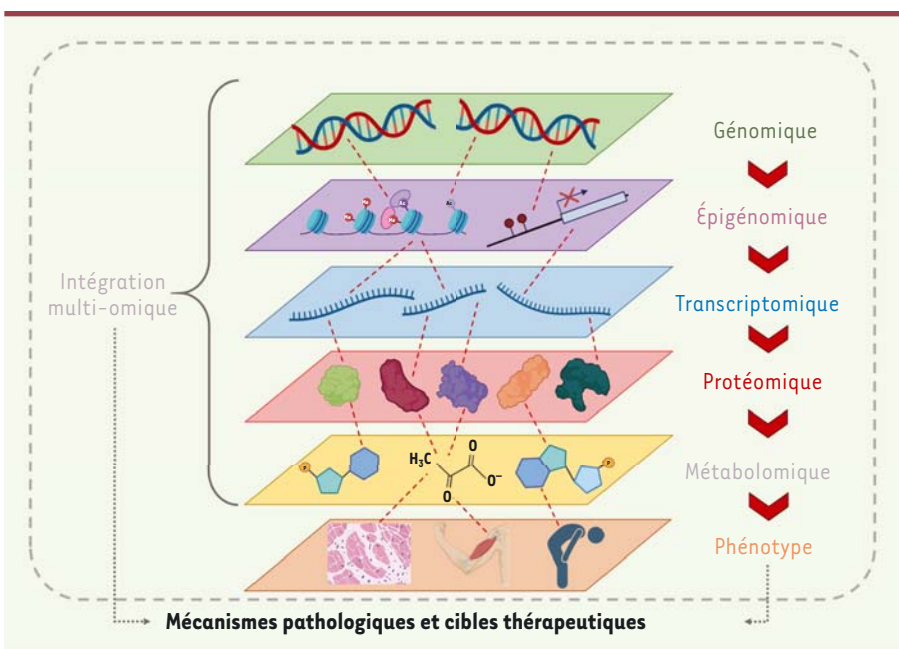


Figure 1. Intégration multi-omique pour l'étude de maladies (créée avec BioRender.com).

L'apprentissage profond ou *deep learning*

Le *deep learning* présente des avantages pour l'intégration de données multi-omiques complexes, en particulier pour réaliser des prédictions et identifier des caractéristiques non linéaires. Les approches non supervisées d'apprentissage profond telles que les auto-encodeurs permettent de réduire la dimensionnalité importante des jeux de données multi-omiques et de sélectionner les caractéristiques sous-jacentes

bohydres, acides nucléiques, acides aminés), la lipidomique cible les composés hydrophobes tels que les acides gras, les glycérides, les phosphoglycérides, les sphingolipides, les prényls et les stérols [12].

L'intégration multi-omique

Chaque omique apporte des informations extrêmement détaillées au niveau moléculaire. Cependant, les *omiques* sont souvent considérés individuellement, ce qui n'est pas suffisant pour comprendre la complexité biologique de la plupart des maladies humaines [13]. Une intégration des différentes couches de données *omiques* – approche dite multi-omique – qui prend en compte les mécanismes reliant génome, épigénome, transcriptome, protéome et métabolome, pourrait améliorer la compréhension du lien entre la mutation causant une maladie et ses conséquences fonctionnelles (Figure 1) [14].

L'intégration multi-omique étant un domaine relativement récent, il n'existe pas encore d'approche de référence. Les principales méthodes d'intégration reposent sur des analyses multifactorielles, l'intelligence artificielle, en particulier les méthodes d'apprentissage profond (*deep learning*), et sur l'intégration des données dans des réseaux biologiques complexes.

Les analyses multifactorielles

Les analyses multifactorielles décomposent les données issues de chaque niveau omique en facteurs permettant de réduire la dimensionnalité des données, tout en capturant les sources majeures de variations. Le modèle MOFA (*Multi-Omics Factor Analysis*) utilise une représentation matricielle des données *omiques* et les probabilités bayésiennes. Ceux-ci peuvent ensuite être utilisés pour l'identification de sous-types de maladies, et des analyses d'enrichissement peuvent relier chaque facteur à des fonctions biologiques pour une meilleure interprétation des résultats. [15]

les plus pertinentes. Ces approches sont particulièrement utiles pour la découverte de sous-types de maladies. Les approches supervisées comme la classification et la régression basées sur des réseaux de neurones profonds, peuvent permettre de prédire des résultats cliniques ou d'estimer la survie dans une population à partir de co-variables. Cependant, ces approches sont limitées par la nécessité d'avoir un jeu de données d'entraînement et de validation de plusieurs milliers d'échantillons, ce qui est peu compatible dans le contexte des recherches sur les maladies rares [16].

L'intégration dans des réseaux biologiques complexes

Les réseaux, quant à eux, sont utilisés pour représenter toutes les interactions pertinentes dans un système biologique. Les molécules (gènes, transcrits, protéines, métabolites) sont représentées par des nœuds. Les interactions moléculaires sont représentées par des arrêtes reliant les nœuds deux à deux. Elles peuvent relier des nœuds de même nature ou relier différents niveaux *omiques* (Figure 2). Pour construire les réseaux biologiques, on identifie les interactions entre nœuds à partir de données expérimentales, en analysant par exemple la co-expression des molécules, mais en intégrant également des connaissances issues de bases de données publiques comme les interactions entre protéines ou encore les voies moléculaires associées. Une fois le réseau construit, il est possible d'identifier des modules de nœuds hyperconnectés reliant différents niveaux *omiques*, ce qui peut conduire à la découverte de nouvelles hypothèses mécanistiques pour le phénotype étudié [17].

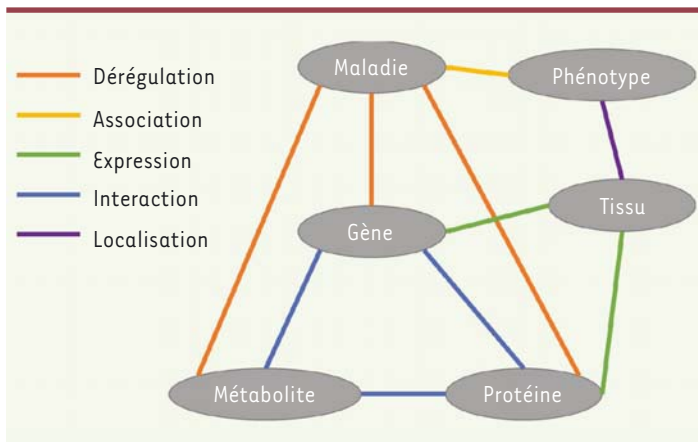


Figure 2. Exemple de réseau biologique complexe intégrant plusieurs niveaux omiques et plusieurs types d'interactions (créée avec BioRender.com).

L'intégration multi-omique en myologie

L'intégration multi-omique a trois champs d'application principaux pour l'étude des maladies : l'identification de sous-types de maladies, la découverte de biomarqueurs et l'exploration des mécanismes pathologiques [14].

Des sous-types de maladies peuvent en effet être identifiés et catégorisés grâce à des profils multi-omiques, en particulier en cancérologie [18], mais aussi pour les myopathies inflammatoires idiopathiques [19]. Ces profils peuvent également permettre l'identification de biomarqueurs dans un but diagnostique et/ou pour le suivi des patients. Des études multi-omiques ont par exemple permis de prédire la réponse de patients atteints de myopathies inflammatoires à différents traitements [20], d'identifier des biomarqueurs dans la dystrophie facio-scapulo-humérale [21], la sclérose latérale amyotrophique [22] et les myopathies centronucléaires [23]. Enfin, l'intégration de différents niveaux omiques peut permettre de mieux comprendre les mécanismes reliant cause génétique et conséquences phénotypiques dans l'étude de la sarcopénie [24], de la dystrophie musculaire de Duchenne [25, 26] ou de la forme sporadique de myosite à inclusions [27].

Conclusion

Les approches omiques offrent des perspectives très prometteuses dans le domaine de la myologie, avec en ligne de mire une compréhension approfondie des mécanismes moléculaires impliqués dans les différentes maladies du nerf et du muscle. L'intégration multi-omique émerge comme une approche puissante pour examiner de manière holistique les multiples niveaux d'informations biologiques tels que le génome, l'épigénome, le transcriptome, le protéome et le métabolome. Ceci permet l'identification précise des biomarqueurs et des voies métaboliques perturbées dans ces maladies, fournissant ainsi des informations précieuses pour le suivi des patients, la compréhension des mécanismes pathologiques et le développement de nouvelles thé-

rapies ciblées. Cependant, il reste encore de nombreux défis techniques et conceptuels à relever. L'intégration et l'analyse des données omiques complexes nécessitent des approches bioinformatiques de pointe et des efforts collaboratifs entre de nombreuses disciplines scientifiques. ♦

SUMMARY

Omics to serve myology

Despite efforts in biomedical research, pathophysiological mechanisms and therapeutic targets of diseases remain difficult to identify. The development of high-throughput techniques led to the advent of innovative technologies called *omics*. They aim at characterizing as exhaustively as possible a set of molecules: genes, RNAs, proteins, metabolites, etc. These *a priori* methods allow a precise molecular characterization of diseases and a better understanding of complex pathophysiological mechanisms. In this paper, we will review most *omics* approaches, their integration and their applications in the context of myology. ♦

PRIX SFM

Ces travaux ont été récompensés par le Prix Master de la Société Française de Myologie décerné lors des JSFM 2021.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- Hu T, Chitnis N, Monos D, et al. Next-generation sequencing technologies: An overview. *Hum Immunol* 2021 ; 82 : 801-11.
- Gorokhova S, Biancalana V, Lévy N, et al. Clinical massively parallel sequencing for the diagnosis of myopathies. *Rev Neurol (Paris)* 2015 ; 171 : 558-71.
- Logsdon GA, Vollger MR, Eichler EE. Long-read human genome sequencing and its applications. *Nat Rev Genet* 2020 ; 21 : 597-614.
- Mehrmohamadi M, Sephiri MH, Nazer N, et al. A comparative overview of epigenomic profiling methods. *Front Cell Dev Biol* 2021 ; 9 : 714687.
- Li X, Wang CY. From bulk, single-cell to spatial RNA sequencing. *Int J Oral Sci* 2021 ; 13 : 36.
- Rosenberg AB, Roco CM, Muscat RA, et al. Single-cell profiling of the developing mouse brain and spinal cord with split-pool barcoding. *Science* 2018 ; 360 : 176-82.
- Aebersold R, Mann M. Mass-spectrometric exploration of proteome structure and function. *Nature* 2016 ; 537 : 347-55.
- Smith LM, Agar JN, Chamot-Rooke J et al. The human proteoform project: Defining the human proteome. *Sci Adv* 2021 ; 46 : eabk0734.
- Rozanova S, Barkovits K, Nikolov M et al. Quantitative mass spectrometry-based proteomics: An overview. *Methods Mol Biol* 2021 ; 2228 : 85-116.
- Aderemi AV, Ayeleso AO, Oyedapo OO, et al. Metabolomics: A scoping review of its role as a tool for disease biomarker discovery in selected non-communicable diseases. *Metabolites* 2021 ; 11 : 418.
- Wishart DS. Metabolomics for investigating physiological and pathophysiological processes. *Physiol Rev* 2019 ; 99 : 1819-75.
- Wang R, Li B, Lam SM, et al. Integration of lipidomics and metabolomics for in-depth understanding of cellular mechanism and disease progression. *J Genet Genomics* 2020 ; 47 : 69-83.

RÉFÉRENCES

13. Karczewski KJ, Snyder MP. Integrative omics for health and disease. *Nat Rev Genet* 2018 ; 19 : 299-310.
14. Subramanian I, Verma S, Kumar S, et al. Multi-omics data integration, interpretation, and its application. *Bioinforma Biol Insights* 2020 ; 14 : 1177932219899051.
15. Argelaguet R, Velten B, Arnol D, et al. Multi-omics factor analysis—a framework for unsupervised integration of multi-omics data set. *Mol Syst Biol* 2018; 14 : e8124.
16. Kang M, Ko E, Mersha TB A roadmap for multi-omics data integration using deep learning. *Brief Bioinform* 2022 ; 23 : bbab454.
17. Bodein A, Scott-Boyer MP, Perin O et al. Interpretation of network-based integration from multi-omics longitudinal data. *Nucleic Acids Res* 2022 ; 50 : e27.
18. Brière G, E. Darbo É, P. Thébault P, et al. Consensus clustering applied to multi-omics disease subtyping. *BMC Bioinformatics* 2021 ; 22 : 361.
19. Eng SWM, Olazagasti JM, Goldenberg A, et al. A clinically and biologically based subclassification of the idiopathic inflammatory myopathies using machine learning. *ACR Open Rheumatol* 2020 ; 2 : 158-66.
20. Danieli MG, Tonacci A, Paladini A, et al. A machine learning analysis to predict the response to intravenous and subcutaneous immunoglobulin in inflammatory myopathies. A proposal for a future multi-omics approach in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2022 ; 21 : 103105.
21. Heier CR, Zhang A, Nguyen NY, et al. Multi-omics identifies circulating miRNA and protein biomarkers for facioscapulohumeral dystrophy. *J Pers Med* 2020 ; 10 : 236.
22. Mitropoulos K, Katsila T, Patrinos GP, et al. Multi-omics for biomarker discovery and target validation in biofluids for amyotrophic lateral sclerosis diagnosis. *OMICS* 2018; 22 : 52-64.
23. Djeddi S, Reiss D, Menuet A, et al. Multi-omics comparisons of different forms of centronuclear myopathies and the effects of several therapeutic strategies. *Mol Ther* 2021 ; 29 : 2514-34.
24. Liu JC, Dong SS, Shen H, et al. Multi-omics research in sarcopenia: Current progress and future prospects. *Ageing Res Rev* 2022 ; 76 : 101576.
25. Mournetas V, Massouridès E, Dupont JB, et al. Myogenesis modelled by human pluripotent stem cells: a multi-omic study of Duchenne myopathy early onset ». *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021 ; 12 : 209-32.
26. Espinosa-Éspinosa J, González-Barriga A, López-Castel A, et al. Deciphering the complex molecular pathogenesis of myotonic dystrophy type 1 through omics studies. *Int J Mol Sci* 2022 ; 23 : 1441.
27. Murakami A, Noda S, Kazuta T, et al. Metabolome and transcriptome analysis on muscle of sporadic inclusion body myositis. *Ann Clin Transl Neurol* 2022 ; 9 : 1602-15.

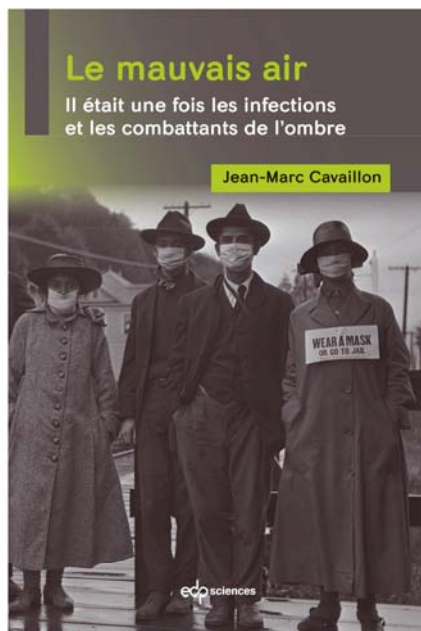
TIRÉS À PART

A. Simon

SFM



PRIX



'Wear a mask or go to jail'

L'histoire du combat contre les infections

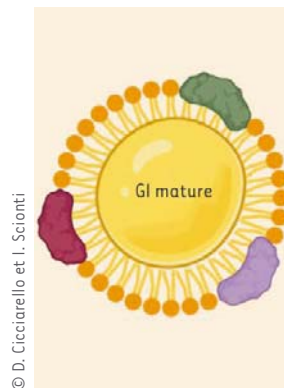
L'auteur relate les efforts des savants tout au long de l'histoire pour lutter contre les infections, offrir les traitements antiseptiques ou antibiotiques, et prévenir les maladies infectieuses. Il rappelle l'usage des masques initié au XVII^e siècle, l'extraordinaire saga de la vaccination accompagnée de la concomitante réticence face aux vaccins. Il met en parallèle de surprenantes analogies entre des événements historiques et des événements associés à la pandémie de COVID-19.

ISBN : 978-2-7598-2678-0 342 pages - 24€ TTC
En vente sur la boutique.edpsciences.org

► Les cellules souches musculaires (CSM) sont des cellules souches résidentes du muscle squelettique responsables de la régénération de ce dernier. Il est de plus en plus évident que la capacité des CSM à s'auto-renouveler ou à se différencier est influencée par le métabolisme cellulaire. Une nouvelle étude a récemment établi que les gouttelettes lipidiques (GL) sont de nouveaux régulateurs du devenir des CSM. En effet, les GL se répartissent différemment selon l'état des CSM au cours du processus de régénération, les CSM avec peu de GL étant plus enclines à s'auto-renouveler tandis que les CSM contenant beaucoup de GL s'engagent dans la différenciation. Ces résultats soulignent que le renouvellement correct des GL est nécessaire pour décider du destin des CSM. Ceci pose la question du mécanisme moléculaire sous-jacent de la régulation du métabolisme des lipides dans la détermination du destin des CSM. ◀

Le rôle inattendu des gouttelettes lipidiques dans la régulation du destin des cellules souches musculaires

Delia Ciccirello, Isabella Scionti



Pathophysiology and Genetics of Neuron and Muscle (PGNM), Institut NeuroMyoGène, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS UMR5261, Inserm U1315, Lyon, France.
isabella.scionti@inserm.fr

Pour préserver un métabolisme énergétique correct et équilibré, toutes les cellules eucaryotes stockent des lipides neutres dans des organites spécifiques appelés gouttelettes lipidiques (GL).

Les GL sont des structures intracellulaires hautement dynamiques, au centre du métabolisme des acides gras (AG) dans les cellules, impliquées dans plusieurs fonctions telles que le stockage des lipides et la synthèse des membranes [1]. Morphologiquement, les GL sont composées d'un noyau central neutre, qui contient principalement du triacylglycérol (TAG) ou des esters de stérol (SE), entouré d'une monocouche de phospholipides elle-même entourée d'une variété de protéines, principalement des périlipines (PLIN) 1-5, qui parsèment la surface des GL. Les GL ne se limitent pas au stockage de l'énergie, elles jouent d'autres rôles pour assurer le bon fonctionnement des cellules en cas de stress. Il est connu que, malgré leur rôle dans les fonctions cellulaires essentielles, une distribution ou un

métabolisme incorrect des lipides peut entraîner des concentrations anormales de lipides qui pourraient devenir toxiques en raison de leur solubilité limitée et de leur nature hydrophile/hydrophobe. Ainsi, le stockage des AG libres vise à réguler leur accumulation excessive dans les cellules afin de prévenir le stress du réticulum endoplasmique, la toxicité des lipides, le stress oxydatif et le dysfonctionnement des mitochondries qui pourraient conduire à la mort cellulaire [2]. De plus, grâce aux progrès récents réalisés dans le domaine de l'imagerie, dans la technologie omique des lipides et de la protéomique, il a été montré que les GL possèdent une plasticité remarquable, régulant leur équilibre biogénèse/catabolisme afin de répondre rapidement aux demandes énergétiques et métaboliques des cellules.

La biogénèse des GL (Figure 1) a lieu dans le réticulum endoplasmique (RE) et comprend trois phases principales :

En premier lieu, la synthèse des lipides neutres et formation du cristal : l'estérification des AG en glycérol ou en stérol produit respectivement des TAG et des SE, qui sont dispersés entre les feuillettes internes et externes de la bicouche du RE. Les enzymes responsables de cette réaction sont les acyl-CoA:cholestérol O-acyltransférases (ACAT1 et ACAT2) pour produire le SE et les diacylglycérol acyltransférases 1 et 2 (DGAT1 et DGAT2) pour former le TAG. Dès que la concentration en lipides neutres augmente, ils se détachent du RE pour former les premiers intermédiaires GL.

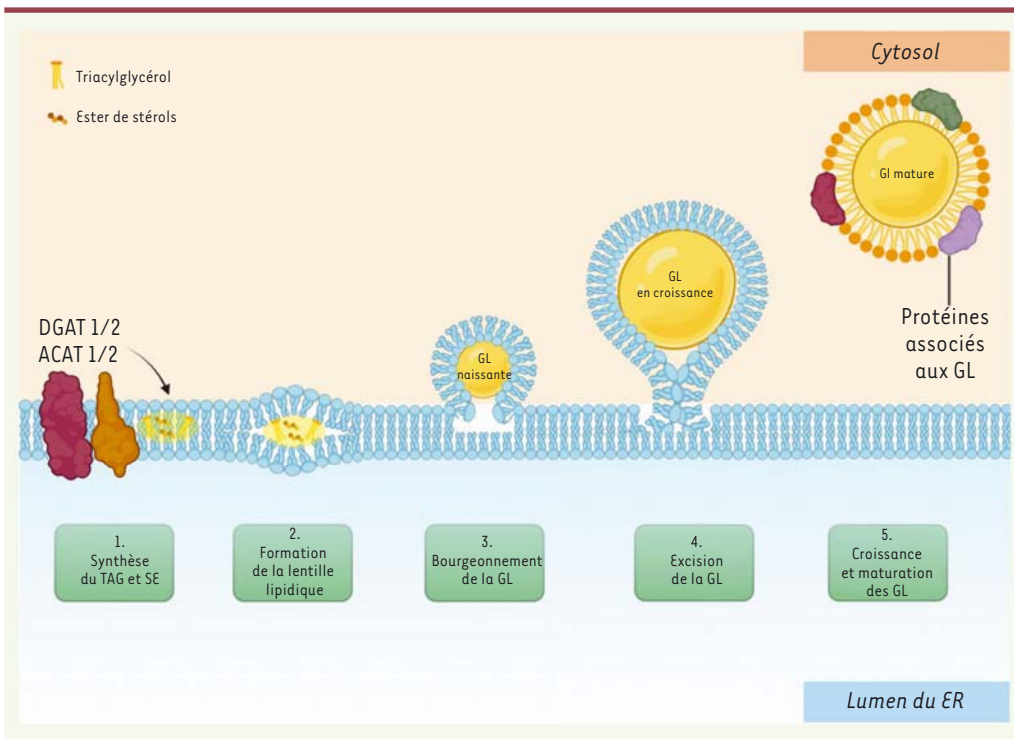


Figure 1. Biogenèse des gouttelettes lipidiques. La biogenèse des LD commence par la synthèse de lipides neutres (TAG et SE) qui sont libérés entre les feuillettes de la bicouche phospholipidique du RE. Les lipides neutres forment une lentille d'huile, qui bourgeonne ensuite vers le cytosol pour former un LD mature recouvert d'une monocouche de phospholipides (d'après [3]).

Survient ensuite le bourgeonnement des GL : une fois que la lentille GL s'est développée, elle se détache de la membrane du RE. Ce processus est facilité par le recrutement sur la structure du cristallin de facteurs spécifiques de biogenèse des GL qui permettront la naissance et la croissance successive des GL.

Enfin, ont lieu la croissance et la maturation des GL : après leur formation, les GL se développent et mûrent pour remplir leurs fonctions en tant qu'organites fonctionnels. Leur expansion est réalisée de différentes manières, telles que la fusion de gouttelettes à gouttelettes ou le transfert de TAG sur la surface de la GL.

D'autre part, les GL peuvent être catabolisées en AG libres pour l'apport d'énergie et la synthèse membranaire par deux mécanismes différents : la lipolyse ou la lipophagie. La lipolyse des GL permet la libération d'AG libres dans le cytoplasme pour permettre leur mobilisation vers les mitochondries afin de générer de l'ATP. Cette réaction est médiée par l'action concertée de trois lipases principales situées sur la membrane des GL : la triglycéride lipase adipeuse (ATGL) ou desnutrine, la lipase sensible aux hormones (HSL) et la monoacylglycérol lipase (MAGL). La lipolyse de la GL est finement régulée par deux capteurs d'énergie, la protéine kinase dépendante de l'AMP cyclique (PKA) [4] et la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) [5]. La PKA et l'AMPK sont respectivement activées lorsque les niveaux d'AMPc/ATP ou le rapport AMP/ATP augmentent dans les cellules. En effet, des niveaux élevés d'AMPc activent la PKA qui, à son tour, phosphoryle les deux enzymes lipolytiques primaires, l'ATGL et l'HSL, une telle modification post-traductionnelle étant essentielle pour initier la voie de la lipolyse. Inversement, des études ont montré qu'à l'état basal, l'AMPK active la lipolyse en phosphorylant l'enzyme limitant la vitesse de la lipolyse, la desnutrine/ATGL [6]. Ainsi, cette modification favorise le

bon déroulement de la lipolyse basale et stimule l'oxydation des acides gras.

La lipophagie des GL est un mécanisme non canonique de lipolyse des GL dans lequel elles sont englouties par les lipo-autophagosomes et transportées vers les lysosomes, où le TAG et d'autres lipides subissent une lipolyse acide par la lipase acide lysosomale (LAL). Des études ont notamment montré que la GL est séquestrée par l'autophagosome par l'intermédiaire des protéines 1A et 1B associées aux microtubules, la chaîne légère 3 (LC3), marqueurs de l'autophagie. En effet, la protéine LC3 interagit avec l'ATGL à travers sa région d'interaction LC3 (LIR) et réduit la localisation de l'ATGL à la surface de la GL. Ce processus permet l'intégration de la GL dans un lipo-autophagosome et sa translocation vers le lysosome pour être finalement détruite [1].

Depuis la découverte du rôle crucial des GL dans les fonctions métaboliques cellulaires, plusieurs études ont mis en évidence un lien entre le métabolisme des GL et le comportement des cellules souches [7]. Les cellules souches adultes ont besoin de différents métabolites, tels que les lipides ou les acides aminés, pour effectuer toutes les réactions nécessaires à leur vie. Parmi les différents types de cellules souches, les cellules souches du muscle squelettique adulte (CSM) sont des cellules souches résidant dans les tissus et responsables de la croissance et de la régénération du muscle squelettique. Dans les conditions physiologiques, les CSM sont localisées entre la lame basale et la myofibre

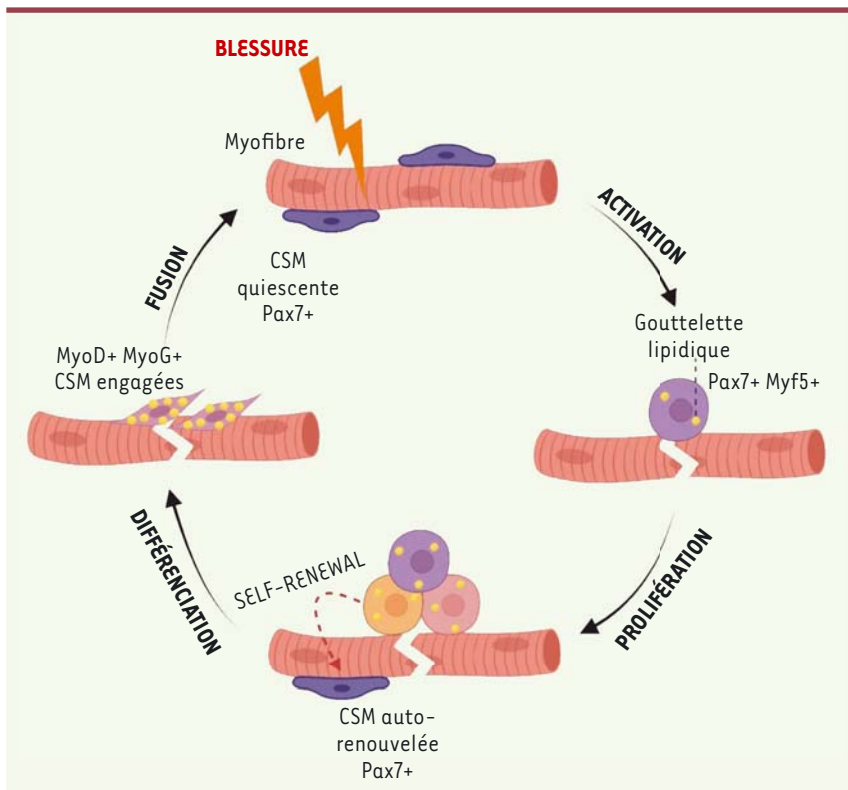


Figure 2. Illustration de la dynamique et du renouvellement des gouttelettes lipidiques au cours de la régénération du muscle squelettique. Après une lésion induite du muscle, les cellules souches musculaires s'activent et commencent à proliférer. C'est à ce moment précis que les GL sont biosynthétisées et atteignent leur concentration maximale dans les cellules souches musculaires engagées. Plus tard, les LD sont dégradées afin de générer de l'ATP pour permettre aux myocytes mononucléés de fusionner en myotubes multinucléés et de réparer le site lésé.

à l'état quiescent. En cas de lésion, les CSM s'activent, prolifèrent et s'engagent dans la différenciation myogénique pour former de nouvelles myofibrilles et réparer les dommages induits. Dans le même temps, un sous-ensemble de CSM échappe au processus de différenciation pour s'auto-renouveler et recharger le réservoir de cellules souches qui seront utiles en cas de lésions futures. Comme tous les autres types de cellules, les CSM ont des besoins énergétiques différents au cours de leur croissance, de leur régénération et en fonction de leur état métabolique. Il a été démontré que les CSM quiescentes présentent une faible activité métabolique, reposant principalement sur l'oxydation des acides gras (FAO). Cependant, une fois que les CSM entrent dans le cycle cellulaire, elles subissent un changement métabolique, de la FAO à la glycolyse, appelé reprogrammation métabolique [8].

Récemment, une étude a montré pour la première fois que la dynamique et le renouvellement des GL modulent le destin des cellules souches musculaires en régulant l'équilibre engagement/auto-renouvellement. En particulier, cette étude met en évidence une dynamique contrôlée de la biogenèse et du catabolisme des GL au cours de la transition du destin des CSM [8]. En effet, dans des conditions physiologiques, les CSM quiescentes et auto-renouvelables sont caractérisées par un faible contenu en GL. Lors de l'activation des CSM, la concentration en GL est extrêmement importante pour déterminer le destin des cellules souches musculaires. En fait, dans les cellules souches musculaires nouvellement divisées, les GL sont inégalement distribuées dans les cellules sœurs présentant des destins cellulaires asymétriques, car la cellule GL^{Low} (à faible contenu en GL) s'auto-renouvelle tandis que la cellule GL^{High} (à fort contenu en GL) s'engage dans la différenciation.

La teneur en GL atteint son niveau maximal lors de l'engagement des CSM dans la différenciation myogénique, et elles sont ensuite catabolisées pour produire l'énergie permettant aux myocytes de fusionner en myotubes multinucléés (Figure 2).

De plus, cette étude a montré que le blocage de la biogenèse des GL favorise le retour des CSM à un état dormant, tandis que l'inhibition de la lipolyse des GL entraîne un engagement et une différenciation prématurés des CSM, accompagnés d'un échec des événements de fusion. En effet, l'inhibition de la lipolyse dans les CSM entraîne une diminution globale de l'activité respiratoire des cellules et une accumulation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Ainsi, toute perturbation du renouvellement des GL, telle qu'une accumulation anormale, peut perturber l'homéostasie du destin cellulaire [9]. Ces résultats mettent en évidence pour la première fois un processus finement contrôlé du métabolisme des GL contrôlant le destin des CSM. Cependant, on ne connaît toujours pas quel est le régulateur en amont qui coordonne la biogenèse et le catabolisme des GL. Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires associés au renouvellement des GL et à la décision du destin des CSM permettra de comprendre comment l'homéostasie lipidique pourrait contribuer à l'homéostasie des CSM et à la régénération des muscles squelettiques. Par conséquent, le décryptage de la

manière dont le renouvellement des lipides régule le devenir des CSM pourrait offrir des perspectives dans la compréhension de la régulation des CSM dans les conditions normales et pathologiques. ◇

SUMMARY

The unexpected role of lipid droplets in the regulation of muscle stem cells fate

Muscle stem cells (MuSCs) are skeletal muscle resident stem cells responsible of skeletal muscle regeneration and tissue integrity maintenance. It is now becoming prominent that the ability of MuSCs either to self-renew or differentiate is affected by cellular metabolism. Recently, a study elucidated that lipid droplets (LDs) are novel key regulators of MuSC fate. Indeed, LDs distribute differently depending on MuSC state during the regeneration process, as LD^{Low} MuSCs are more prone to self-renew while LD^{High} MuSCs commit to differentiation. Therefore, these findings highlight that the LD turnover is necessary for MuSC fate decision, opening the question of the molecular mechanism underlying lipid metabolism regulation of MuSC fate determination. ◇

PRIX SFM

Delia Ciccirello a obtenu le prix meilleure communication orale des JSFM 2021.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Onal G, Kutlu O, Gozuacik D, et al. Lipid droplets in health and disease. *Lipids Health Dis* 2017 ; 16 : 128.
2. Welte MA, Gould AP. Lipid droplet functions beyond energy storage. *Biochim Biophys Acta (BBA) - Mol Cell Biol Lipids* 2017 ; 1862 : 1260-72.
3. Ventura R, Isabel Hernández-Alvarez M. Endoplasmic Reticulum: A Hub in Lipid Homeostasis. *Biochemistry*. IntechOpen, 2022.
4. London E, Bloyd M, Stratakis CA. PKA functions in metabolism and resistance to obesity: lessons from mouse and human studies. *J Endocrinol* 2020 ; 246 : R51-64.
5. Wang Q, Sun J, Liu M, et al. The new role of AMP-activated protein kinase in regulating fat metabolism and energy expenditure in adipose tissue. *Biomolecules* 2021 ; 11 : 1757.
6. Kim S-J, Tang T, Abbott M, et al. AMPK Phosphorylates desnutrin/ATGL and hormone-sensitive lipase To regulate lipolysis and fatty acid oxidation within adipose tissue. *Mol Cell Biol* 2016 ; 36 : 1961-76.
7. Madsen S, Ramosaj M, Knobloch M. Lipid metabolism in focus: how the build-up and breakdown of lipids affects stem cells. *Development* 2021 ; 148 : dev191924.
8. Pala F, Di Girolamo D, Mella S, et al. Distinct metabolic states govern skeletal muscle stem cell fates during prenatal and postnatal myogenesis. *J Cell Sci* 2018 ; 131 : jcs212977.
9. Yue F, Oprescu SN, Qiu J, et al. Lipid droplet dynamics regulate adult muscle stem cell fate. *Cell Reports* 2022 ; 38 : 110267.

TIRÉS À PART

I.Scienti

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/>

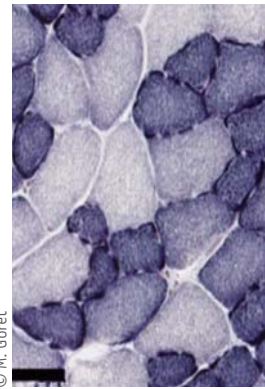


► La myopathie myotubulaire est une maladie rare d'origine génétique caractérisée par une importante faiblesse musculaire entraînant des troubles respiratoires et pour laquelle aucun traitement n'existe aujourd'hui. Dans cet article, nous montrons que l'inhibition de l'activité de l'enzyme PI3KC2 β prévient le développement de cette myopathie dans un modèle murin de la maladie, identifiant ainsi une cible thérapeutique pour traiter la myopathie myotubulaire chez l'homme. ◀

La myopathie myotubulaire liée à l'X (XLCNM) est une maladie congénitale rare affectant principalement les muscles squelettiques. Elle est causée par des mutations dans le gène *MTM1* codant une protéine appelée myotubularine [1]. Cette protéine est requise pour une bonne organisation et pour le fonctionnement des fibres musculaires et sa déficience entraîne une faiblesse musculaire généralisée et une hypotonie. Les symptômes varient d'un patient à l'autre mais comprennent souvent une faiblesse musculaire précoce et sévère, des difficultés respiratoires et une dysphagie. Au niveau cellulaire, la myopathie myotubulaire est caractérisée par une altération de la structure et de la fonction des cellules musculaires avec notamment une hypotrophie des fibres et une centralisation anormale des noyaux (Figure 1A). Au niveau moléculaire, la myotubularine est une phosphatase déphosphorylant certains lipides, notamment le phosphoinositide PtdIns3P (Figure 1B). Les phosphoinositides sont des phospholipides impliqués dans la transduction des signaux et le trafic membranaire [2]. Cette myopathie est liée à une perte de myotubularine et à une augmentation des niveaux de PtdIns3P [3]. Il n'existe actuellement aucun traitement curatif. Récemment, des études [4,5] ont montré que la perte totale de la PtdIns-3-kinase PI3KC2 β , enzyme catalysant la réaction opposée à la myotubularine (Figure 1B) et acteur clé du trafic endosomal et de la signalisation mTORC1 [6], améliore le phénotype d'un modèle de souris de myopathie myotubulaire. Cependant, il reste à démontrer s'il est nécessaire ou suffisant de cibler l'activité kinase de PI3KC2 β pour obtenir un effet thérapeutique.

Une cible thérapeutique prometteuse dans la myopathie myotubulaire

Marie Goret, Xènia Massana-Muñoz,
Vasugi Nattarayan, David Reiss, Jocelyn Laporte



© M. Goret

Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), INSERM U1258, CNRS UMR7104, Université de Strasbourg, Illkirch, France. jocelyn@igbmc.fr

L'inactivation de la kinase PI3KC2 β dans un modèle murin de myopathie myotubulaire

Notre étude s'intéresse à la nécessité, ou non, de cibler l'activité kinase de PI3KC2 β pour améliorer le phénotype des souris mutantes. Pour cela, nous avons inhibé l'activité kinase de PI3KC2 β tout en maintenant le niveau normal d'expression de cette protéine via une mutation ponctuelle du site actif, dans les souris modèles de la myopathie myotubulaire associée à la perte du gène *Mtm1*. Pour générer ces animaux, nous avons croisé une souris présentant une kinase-inactive (*Pik3c2b*^{D1212A}) avec une souris présentant un phénotype proche de la maladie, la souris *Mtm1* knock-out (*Mtm1*^{-/-}) afin d'obtenir des souris doublement mutantes. Les descendants *Mtm1*^{-/-} *Pik3c2b*^{D1212A/D1212A} ont fait l'objet d'un phénotypage approfondi de la fonction et de la structure musculaires à l'âge de cinq semaines.

L'inhibition spécifique de l'activité kinase de PI3KC2 β prolonge la survie et rétablit la force

Nous avons généré et étudié six groupes de souris : un groupe de souris sauvages (WT/WT), un groupe avec une inactivation partielle (mutation hétérozygote) ou totale (mutation homozygote) de *Pik3c2b* pour vérifier l'absence d'effets secondaires majeurs (WT/HE et WT/HO), un groupe malade *Mtm1*^{-/-} (KO/WT) et un groupe *Mtm1*^{-/-} combiné avec une inactivation partielle (KO/HE) ou totale (KO/HO) de *Pik3c2b* afin d'évaluer le potentiel thérapeutique de cette inactivation.

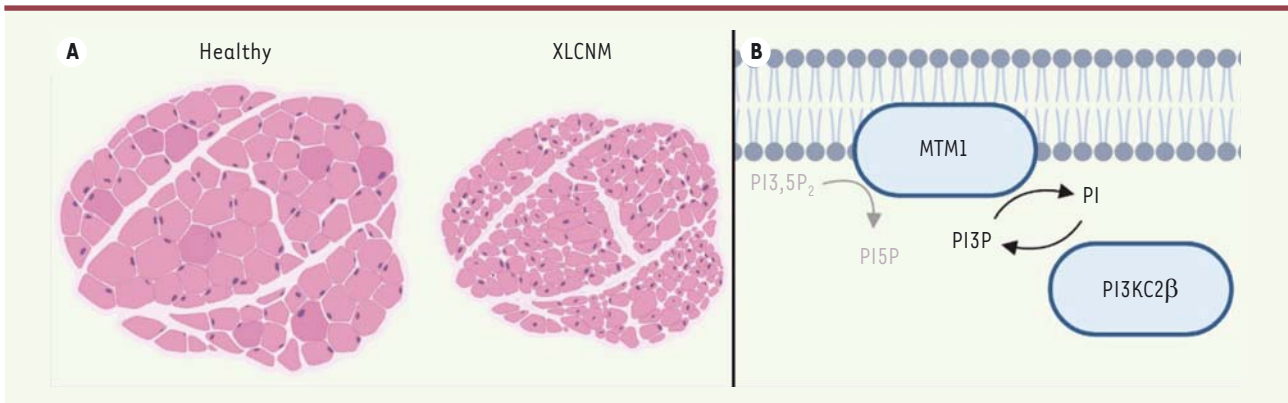


Figure 1. Caractéristiques histologiques et implications moléculaires liées à une perte de myotubularine. **A.** Illustration d'un marquage hématoxyline-éosine sur section musculaire saine (à gauche) et XLCNM (à droite), mettant en évidence l'hypotrophie des fibres dans le cas XLCNM ainsi que la présence de noyaux centraux. **B.** Illustration de la fonction cellulaire de la myotubularine. MTM1 déphosphoryle des phosphoinositides telle que PtdIns3P (figure créée avec BioRender.com).

Comme précédemment montré, les souris KO/WT présentait les principaux symptômes de la maladie, en l'occurrence une myopathie progressive apparaissant à partir de trois semaines et menant au décès avant douze semaines, avec une survie moyenne de sept semaines. L'inactivation totale de la kinase a permis une survie des animaux KO/HO jusqu'à la fin de l'étude, soit 16 semaines. L'inactivation partielle de la kinase a conduit à la survie de 43 % des animaux KO/HE jusqu'à seize semaines. Les souris KO/HO présentaient un comportement similaire à celui des WT/WT. Leur fonction motrice a été testée en évaluant la capacité de l'animal à se suspendre à une grille à l'âge de quatre semaines. Alors que les souris KO/WT avaient des performances réduites (temps de suspension de 16 secondes), les souris KO/HE atteignaient 30 secondes et les souris KO/HO atteignaient le temps maximum testé de 60 secondes, comme le groupe WT/WT (Figure 2A).

Les souris KO/HO présentaient un poids corporel similaire à celui des contrôles, de 28 à 30 grammes, alors que les souris KO/WT et KO/HE ne pesaient pas plus de 15 g. La forte diminution du poids corporel chez les souris KO/WT et KO/HE est principalement due à une atrophie musculaire généralisée. Le poids de plusieurs muscles, comme le tibia antérieur (TA), était diminué chez les souris KO/WT et a été totalement rétabli chez les souris KO/HO (Figure 2B). La force spécifique du muscle tibia isolé est fortement diminuée chez les animaux KO/WT et KO/HE et normalisée chez les souris KO/HO (Figure 2C). Globalement, l'inhibition totale de l'activité kinase de PI3KC2β prolongeait la survie et normalisait l'atrophie et la force musculaire des souris KO/WT atteintes de myopathie myotubulaire.

L'inhibition spécifique de PI3KC2β prévient les défauts histologiques et ultra-structuraux des fibres musculaires

L'inhibition de l'activité kinase de PI3KC2β améliorant l'atrophie et la faiblesse musculaire des souris *Mtm1*^{-/-}, nous avons étudié ces aspects à l'échelle des myofibrilles. A cinq semaines de vie, les souris *Mtm1*^{-/-} présentaient des fibres de taille réduite par rapport

aux contrôles (Figure 3A) ainsi qu'une accumulation anormale de coloration oxydative (Figure 3B), deux caractéristiques histopathologiques similaires à celles observées chez les patients atteints de XLCNM.

Chez les animaux KO/HO, la coloration hématoxyline-éosine (HE) a révélé un aspect et un diamètre normal des myofibrilles (Figure 3A). L'inactivation de la kinase a également permis de prévenir les défauts d'activité oxydative (Figure 3B). Le pourcentage de fibres présentant une accumulation anormale de la coloration de la succinate déshydrogénase (SDH) des mitochondries est passé de 32,4 % chez les KO/WT à 2,3 % chez les KO/HO, contre 0 % chez les WT/WT, reflétant une correction du positionnement des mitochondries. Ces colorations ont également été réalisées chez des souris plus âgées, à seize semaines de vie. Alors qu'aucune souris *Mtm1*^{-/-} ne survit jusqu'à seize semaines, les KO/HO présentaient de légers défauts histologiques notamment une diminution du nombre de fibres à large diamètre et une accumulation centrale de coloration oxydative SDH dans certaines fibres (non montré). Ainsi, l'inactivation homozygote de la kinase PI3KC2β a permis de retarder l'apparition du phénotype histopathologique chez les souris *Mtm1*^{-/-}.

L'inhibition de l'activité kinase de PI3KC2β ayant permis une forte amélioration de l'histologie musculaire, la microscopie électronique a été utilisée pour évaluer de façon plus détaillée l'organisation intracellulaire des myofibrilles (non montré). L'analyse ultrastructurale a révélé une forte désorganisation interne des sarcomères (sous-unités musculaires) chez les souris *Mtm1*^{-/-} avec notamment un décalage des lignes Z et une disparition des bandes A et I. L'inactivation partielle de la kinase PI3KC2β (KO/HE) a permis une amélioration de la structure,

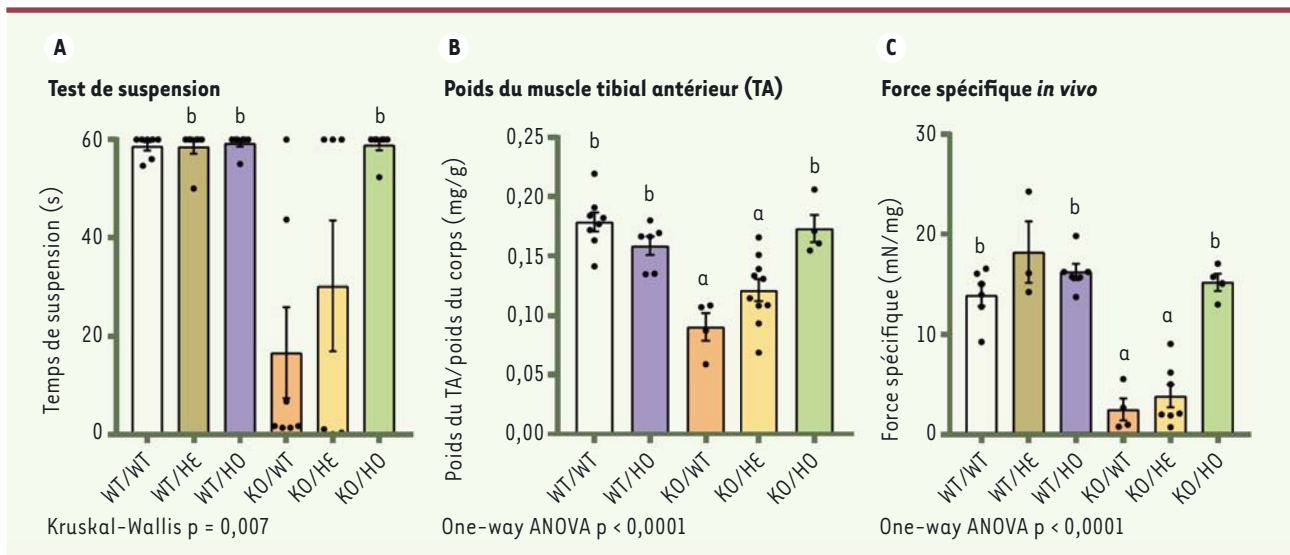


Figure 2. L'inhibition de l'activité kinase de PI3KC2 β prévient la faiblesse musculaire des souris *Mtm1*^{-/-}. **A.** Test de suspension à quatre semaines. La durée de suspension des souris à une grille inversée est mesurée, temps limite = 60s ($6 \leq n \leq 7$). **B.** Poids du muscle Tibial Antérieur (TA) normalisé au poids des souris à cinq semaines ($4 \leq n \leq 10$). **C.** Mesure de la force musculaire développée par le TA, normalisée au poids du muscle ($3 \leq n \leq 7$). a : $< 0,05$ vs WT/WT ; b : $p < 0,05$ vs KO/WT.

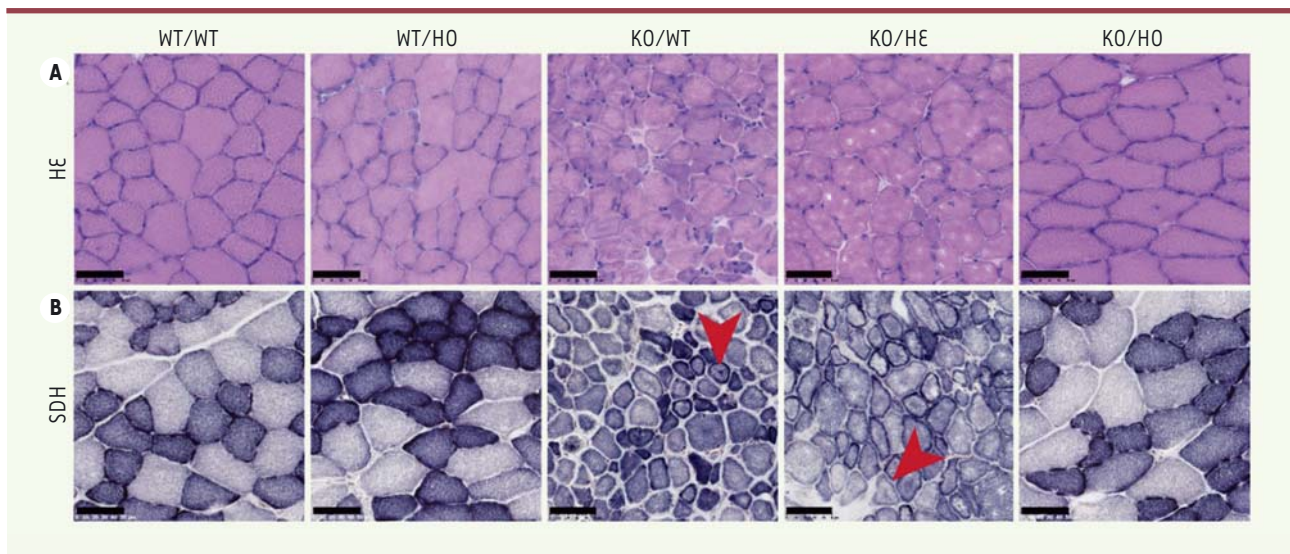


Figure 3. L'inhibition de l'activité kinase de PI3KC2 β prévient les défauts histopathologiques chez la souris *Mtm1*^{-/-}. **A.** Coloration hématoxyline-éosine de coupes musculaires de Tibial Antérieur (TA) à 5 semaines. **B.** Coloration succinate déhydrogénase sur coupes musculaires de TA à 5 semaines. Les myofibres des animaux *Mtm1*^{-/-} présentaient une hypotrophie ainsi qu'une accumulation anormale du marquage SDH (flèches), défauts prévenus par l'inactivation totale de l'activité kinase de PI3KC2 β .

avec cependant une persistance de défauts d'alignements et une augmentation de l'espace inter-myofibrillaire. L'organisation générale était normale chez les souris KO/HO. De façon similaire, les triades, des structures importantes pour le processus d'excitation/contraction présentaient des défauts chez les souris *Mtm1*^{-/-} qui n'étaient plus présents chez les KO/HO. Ainsi, l'inactivation homozygote de la kinase PI3KC2 β a permis de prévenir la désorganisation interne des sarcomères et des triades, alors que l'inactivation hétérozygote a permis une amélioration partielle.

Une amélioration phénotypique corrélée à une normalisation des niveaux de PtdIns3P, de la localisation cellulaire de l'intégrine β 1, et de l'activité de mTORC1

PI3KC2 β et MTM1 étant impliquées respectivement dans la phosphorylation/déphosphorylation du phosphoinositide PtdIns3P, son niveau a été mesuré dans le muscle par méthode ELISA. La myopathie myotubu-

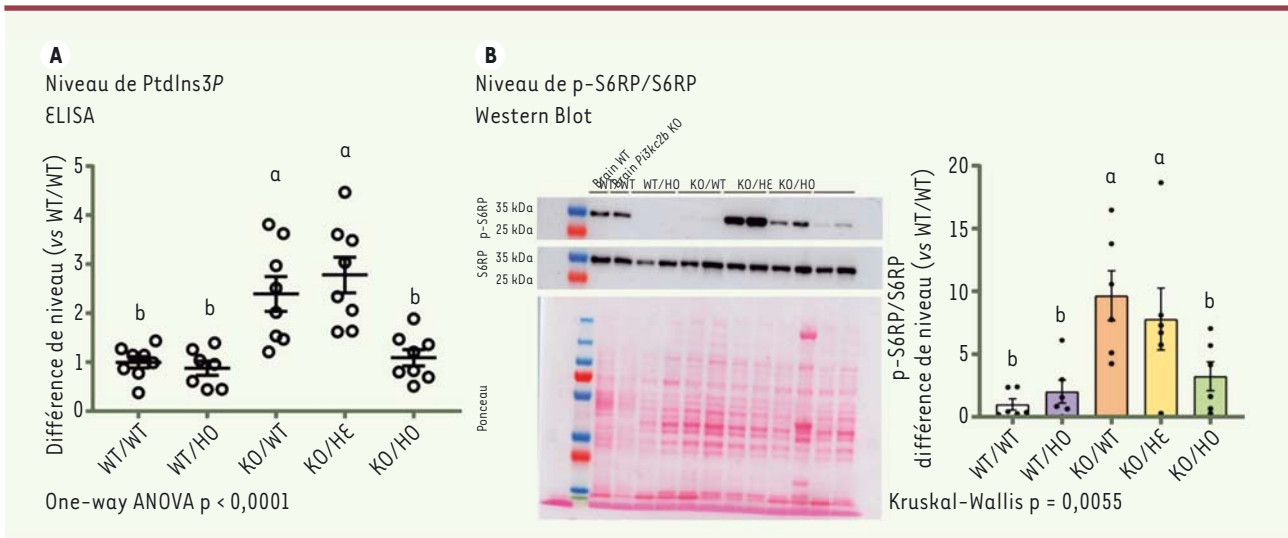


Figure 4. L'inhibition de l'activité kinase de PI3KC2 β normalise les niveaux de PtdIns3P et l'activité de la voie mTORC1 chez les souris *Mtm1*^{-/-}.

A. Quantification des niveaux de PtdIns3P dans le muscle gastrocnémien à 5 semaines par ELISA ($7 \leq n \leq 8$). **B.** Western blot d'extrait de muscle Tibialis Antérieur et de cerveau, marqué avec des anticorps anti-p-S6RP et anti-S6RP, chacun normalisé par rapport à la coloration au ponceau et quantifié en tant que ratio forme phosphorylée/forme totale ($n = 6$). a : $< 0,05$ vs WT/WT ; b : $p < s0,05$ vs KO/WT.

laire est liée à une augmentation de 2,5 fois du niveau de PtdIns3P dans les muscles de souris KO/WT par rapport aux contrôles WT/WT (Figure 4A). Le niveau de PtdIns3P normalisé chez les souris KO/HO suggère que le rééquilibrage du niveau de ce lipide est à la base des améliorations obtenues dans le modèle de myopathie.

PtdIns3P régule le trafic membranaire et la myopathie myotubulaire est associée à des défauts du trafic membranaire. L'intégrine $\beta 1$ est une protéine transmembranaire liant le cytosquelette de la cellule à la matrice extracellulaire. Les myofibres *Mtm1*^{-/-} ont montré une accumulation intracellulaire anormale d'intégrine $\beta 1$. Ces défauts de localisation peuvent expliquer les défauts observés en histologie avec la présence de petites fibres rondes et l'augmentation de l'espace inter-fibres. La diminution du recyclage de l'intégrine $\beta 1$ à la membrane cellulaire semble indiquer une perturbation du recyclage cellulaire. Chez la drosophile, les orthologues, c'est-à-dire les équivalents de PI3KC2 β et MTM1, contrôlent le recyclage de l'intégrine $\beta 1$ dépendamment des phosphoinositides [4]. Les défauts de localisation de cette protéine étaient absents chez les animaux KO/HO (non montré).

PtdIns3P et PI3KC2 β régulant l'autophagie [6, 7], nous avons évalué l'activité de la voie mTORC1 par Western blot en mesurant la phosphorylation (et donc l'activation) de la protéine S6RP, un acteur de la voie situé en aval de mTORC1. La protéine S6RP était davantage phosphorylée, donc davantage activée, chez les souris *Mtm1*^{-/-} que chez les contrôles WT/WT (Figure 4B). L'amélioration de la myopathie était corrélée à une normalisation de l'activité de mTORC1 chez les animaux KO/HO. Ces résultats suggèrent que la prévention du phénotype pathologique est obtenue par normalisation de la voie mTORC1 et du trafic des intégrines, médiée par PtdIns3P.

Conclusion

Cette étude démontre que la suppression de l'activité kinase de PI3KC2 β permet de prévenir les déficiences motrices, l'atrophie et la faiblesse musculaires ainsi que les anomalies histologiques et ultra-structurales caractérisant la myopathie myotubulaire. Cet effet est corrélé à la normalisation du niveau de PtdIns3P dans le muscle, elle-même corrélée à une normalisation de l'activité de la voie mTOR, une voie impliquée dans de nombreux processus cellulaires. Nous émettons l'hypothèse que l'inhibition de l'activité de la kinase PI3KC2 β normalise l'homéostasie du PtdIns3P, l'activité de mTORC1 et le trafic de l'intégrine $\beta 1$ conduisant à l'amélioration des différents défauts cellulaires ainsi que de la structure et de la fonction musculaires. De plus, une inactivation partielle de la kinase PI3KC2 β n'a permis qu'une amélioration partielle du phénotype des souris, mettant en évidence un effet dose-dépendant. Les résultats suggèrent qu'un traitement médicamenteux permettant une inhibition de 50 % de l'activité pourrait déjà apporter une certaine amélioration et qu'une inhibition plus forte de l'activité de la kinase PI3KC2 β sera nécessaire pour atteindre un effet thérapeutique optimal. De plus, l'inhibition de l'activité kinase a montré une absence de toxicité dans les tests étudiés chez les animaux contrôles. En conclusion, ces résultats soutiennent le développement d'inhibiteurs spécifiques de l'activité kinase de PI3KC2 β comme cibles thérapeutiques de la myopathie myotubulaire. \diamond

SUMMARY

PI3KC2 β : A promising therapeutic target in myotubular myopathy

Myotubular myopathy is a rare disease of genetic origin characterized by significant muscle weakness leading to respiratory disorders and for which no treatment exists today. In this paper, we show that inhibition of the activity of the enzyme PI3KC2 β prevents the development of this myopathy in a mouse model of the disease, thus identifying a therapeutic target to treat myotubular myopathy in humans. \diamond

REMERCIEMENTS

Ce travail a été soutenu par les financements suivants : ANR-10-LABX-0030-INRT, ANR-10-IDEX-0002-02, réseau Marie Skłodowska-Curie n°675392 (VN), ANR-17-RAR3-0006, ERARE17-152.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article. Ces travaux ont déjà fait l'objet d'une publication en langue anglaise [8].

RÉFÉRENCES

1. Jungbluth H, Wallgren-Pettersson C, Laporte J. Centronuclear (myotubular) myopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2008 ; 3 : 26.
2. Hammond GR, Burke JE. Novel roles of phosphoinositides in signaling, lipid transport, and disease. *Curr Opin Cell Biol* 2020 ; 63 : 57-67.
3. Dowling JJ, Vreede AP, Low SE, et al. Loss of myotubularin function results in t-tubule disorganization in zebrafish and human myotubular myopathy. *PLoS Genet* 2009 ; 5.
4. Ribeiro I, Yuan L, Tanentzapf G, et al. Phosphoinositide regulation of integrin trafficking required for muscle attachment and maintenance. *PLoS Genet* 2011 ; 7.
5. Sabha N, Volpatti JR, Gonorazky H, et al. PI3K2B inhibition improves function and prolongs survival in myotubular myopathy animal models. *J Clin Invest* 2016 ; 126 : 3613-25.
6. Marat AL, Wallroth A, Lo WT, et al. mTORC1 activity repression by late endosomal phosphatidylinositol 3,4-bisphosphate. *Science* 2017 ; 356 : 968-72.
7. Devereaux K, Dall'Armi C, Alcazar-Roman A, et al. Regulation of mammalian autophagy by class II and III PI 3-Kinases through PI3P synthesis. *PLoS One* 2013 ; 8.
8. Massana-Muñoz X, Goret M, Nattarayan V et al. Inactivating the lipid kinase activity of PI3KC2 β is sufficient to rescue myotubular myopathy in mice. *JCI Insight* 2023 ; 8 : e15193.

TIRÉS À PART

M. Goret



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.

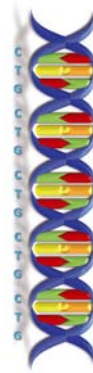


Le syndrome de Schwartz-Jampel

J. Andoni Urtizbera¹, Gianmarco Severa²,
Juliette Ropars³, Edoardo Malfatti²

> Le syndrome de Schwartz-Jampel (SJS, OMIM #255800) est une affection génétique ultra-rare définie par des manifestations myotoniques et des anomalies ostéo-articulaires. Transmis selon un mode autosomique récessif, sa prévalence est plus élevée dans les zones de forte endogamie. La découverte du gène *HSPG2* codant une protéine de la lame basale a permis de mieux en délimiter les contours nosologiques. Le diagnostic est généralement très fortement suspecté cliniquement puis confirmé en biologie moléculaire. Le traitement reste à ce jour essentiellement symptomatique. <

© V. Allamand/Servier Medical Art



¹Institut de Myologie, Paris, France.

²Centre de référence neuromusculaire du CHU Henri-Mondor, Créteil, France.

³Centre de référence neuromusculaire du CHU Morvan, Brest, France.

andoni.urtizbera@gmail.com

Le syndrome de Schwartz-Jampel (SJS, OMIM #255800, ORPHA:800) est une affection génétique autosomique récessive ultra-rare (prévalence < 1/1 000 000) qui se caractérise par des manifestations d'allure myotonique et des anomalies ostéo-articulaires.

Un peu d'histoire

Si l'histoire a retenu les noms d'Oscar Schwartz et de de Richard S. Jampel, principalement à cause de leur publication de 1962 [1], d'autres auteurs ont également été associés aux premières descriptions du SJS [2-6]. Schwartz et Jampel étaient deux praticiens américains exerçant dans le même hôpital de Brooklyn, l'un comme pédiatre, l'autre comme ophtalmologue. En 1962, ils rapportent conjointement l'observation d'un frère et d'une sœur nés d'un couple non apparenté et en bonne santé. Ces deux enfants présentaient un blépharophimosis congénital associé à une myopathie, des déformations articulaires et une taille en dessous du troisième percentile [1]. La composante myotonique du syndrome n'a pas été identifiée à l'époque car il n'avait pas été possible de réaliser un électromyogramme (EMG) chez aucun des enfants. Faute de cet élément capital, les auteurs avaient proposé de classer cette observation originale plutôt dans le groupe des arthrogryposes

multiples complexes. Trois ans plus tard, en 1965, Donald C. Aberfeld, exerçant comme neurologue dans le même hôpital new-yorkais, rapporte, en compagnie de confrères orthopédistes, les données cliniques et paracliniques de la même fratrie, cette fois-ci dans la revue *Brain*, mais en omettant volontairement de citer les travaux de Schwartz et Jampel ! [3] La comparaison des photographies des deux articles ne laisse aucun doute sur le fait qu'il s'agissait bien des deux mêmes malades. Aberfeld va même jusqu'à revendiquer le fait qu'il s'agit d'un nouveau syndrome comme l'indique le titre de son article - *Myotonia, dwarfism, diffuse bone disease and unusual ocular and facial abnormalities - a new syndrome*. Les enfants ont grandi, bien que gardant une petite taille. Aberfeld note le caractère strident de leur voix ainsi qu'une incontestable myotonie lors du mouvement volontaire ainsi qu'à la percussion des éminences thénar. Cette fois-ci, un EMG démontre clairement la présence d'anomalies s'apparentant à des phénomènes myotoniques (d'après l'auteur, le son enregistré est comparable à celui d'un bombardier en piqué) avec en plus, un tracé de type interférentiel. La biopsie musculaire s'avère néanmoins non concluante, ne décelant qu'une discrète atrophie des fibres musculaires au caractère non spécifique. Les anomalies articulaires et osseuses sont mieux décrites, et l'hypothèse d'une composante chondrodysplasique conduisant à un nanisme est formulée. En revanche, la piste de l'origine congénitale de l'arthrogrypose est abandonnée, toujours selon Aberfeld, car ces deux enfants étaient, d'après les parents et les professionnels de santé, normaux à la naissance. La sœur cadette décédera brutalement dans un accident de voiture quelque temps après et son autopsie n'apportera pas plus d'information médicale.

Pour des raisons peu claires, seuls les noms de Schwartz et Jampel se sont imposés au fil des ans, même si le SJS continue d'être référencé





Figure 1. Une fratrie indienne atteinte d'une forme sévère de syndrome de Schwartz-Jampel. Notez l'asymétrie du blépharophimosis de la sœur aînée, la musculature hyper-développée du jeune frère, et la petite taille des deux (DR J. Andoni Urtizbera).

par certains spécialistes comme le syndrome de Schwartz-Jampel-Aberfeld. D'autres auteurs ont préféré s'en tenir à une terminologie plus descriptive parlant alors de syndrome myotonique chondrodystrophique comme proposée en 1970 par Aberfeld dans le but de couper court à toute polémique. Dans son article publié en 1970 [6], ce dernier précise que, description clinique et photographies à l'appui, la paternité du syndrome SJS revient en fait à Werner Catel, un éminent spécialiste allemand des anomalies osseuses constitutionnelles en général et des chondrodysplasies en particulier. Ce dernier avait publié dès 1951 un patient au phénotype clinique strictement identique mais ceci dans une revue en langue allemande à faible diffusion et à l'écho par conséquent limité [2]. Catel avait qualifié les lésions ostéo-articulaires de dysostose endochondrale méta-épiphysaire. Toujours dans le même article de 1970, Aberfeld cite cette-fois Schwartz et Jampel mais pour critiquer leur description de 1962 et en particulier pour contester le caractère congénital du blépharophimosis. Le neurologue américain en a longtemps conçu une certaine amertume comme en témoigne aussi une lettre au vitriol envoyée en 1979 à l'éditeur du journal *Annals of Neurology* dans laquelle il fustige les travaux d'auteurs canadiens au motif que ces derniers faisaient de nouveau référence exclusivement à Schwartz et à Jampel... [7]

Tout au long de ces années faites de polémiques, un nombre significatif de publications concernant le SJS ont continué à voir le jour [8-17] en Europe, aux USA et en Afrique, tout particulièrement en Afrique du Sud et en Afrique du Nord. Peter Beighton et Denis Viljoen, deux généticiens spécialistes des malformations osseuses basés à Cape Town, ont été les premiers à décrire le SJS dans des populations noires. Le groupe tunisien de Mongi Ben Hamida, au sein de l'Institut national de neurologie de la Rabta, a également largement contribué à une meilleure connaissance du SJS au Maghreb. Un peu plus à l'Est, Haluk

Topaloglu, enfin, jeune neuropédiatre formé à Londres, avait également diagnostiqué de nombreuses familles consanguines en Turquie.

En 1991, un neurologue américain d'Indianapolis, Robert Pascuzzi, compile les données de la littérature de tous les cas de SJS publiés et tente, assez adroitement, de rendre à César ce qui est à César, citant les travaux des auteurs cités précédemment (Catel, Schwartz, Jampel et Aberfeld) tout en promouvant l'appellation, plus neutre, de myotonie chondrodystrophique [18]. Cette méta-analyse permet également de mieux définir le syndrome avec comme guide le double prisme neuro-musculaire et malformatif.

La description des formes ultra-précoces de SJS ont fait, dès 1978, l'objet de vifs débats parmi les experts, certains voulant en faire une entité à part (d'où l'apparition d'une classification binaire entre SJS1 – classique et SJS2 – à début néonatal) ou, au contraire, des variants alléliques de la même maladie.

Les années 90 sont également la période durant laquelle d'importants travaux de cartographie génétique sont entrepris afin d'identifier le gène du SJS. Il fallait, pour cela, collecter l'ADN des patients atteints de SJS, en particulier celui des familles consanguines multiples afin de cheminer plus vite et plus sûrement sur le génome grâce à la méthode dite du clonage positionnel. Ces travaux menés par un consortium international avec à sa tête les équipes de l'unité INSERM, ainsi que celles du Généthon et du futur Institut de Myologie de Paris, ont été une première fois couronnés de succès en 1995 avec la découverte du premier locus du SJS



dans la région 35-36 du bras court du chromosome 1 par Sophie Nicole au sein du laboratoire INSERM dirigé par Bertrand Fontaine [19]. En 1995, Giedon propose d'intégrer toutes ces nouvelles données dans une classification du SJS en trois sous-groupes : le SJS1A, le SJS1B et le SJS2 [20] (Tableau 1).

Cinq années supplémentaires seront nécessaires pour cloner définitivement le gène du SJS et mettre en évidence les premiers variants de séquence du gène causal du SJS [21]. *HSPG2*, le gène identifié en 2000 par le groupe de Sophie Nicole [21] et confirmé par un groupe japonais deux ans plus tard [22], s'est avéré coder le perlecan, une protéine de grande taille située dans la matrice extra-cellulaire des cellules endothéliales et épithéliales. Le fait qu'il s'agisse d'une protéine de structure a été en soi une surprise. SJS1A et SJS1B se sont avérés en relation avec des mutations dans le gène codant cette même protéine de structure. Il a ensuite rapidement été démontré que les formes néonatales de SJS (SJS2 selon la nomenclature en vigueur à l'époque) n'étaient pas liées à ce nouveau gène. Une analyse phénotypique plus poussée a également permis de rapprocher ces dernières d'une autre entité malformative appelée syndrome de Stüve-Wiedemann (SWS). Dans le SWS, les malformations ostéo-articulaires sont plus marquées et plus précoces. Les enfants porteurs du syndrome survivent rarement au-delà de quelques semaines ou mois de vie. Le gène *LIFR* à l'origine du SWS mais aussi du SJS2, perlecan, sera finalement identifié en 2004 par un autre groupe français sous la direction de Valérie Cormier-Daire [23]. Avec ces travaux, il est désormais établi que SWS et SJS2 ne font donc finalement qu'un.

La découverte du perlecan, le produit du gène *HSPG2*, n'a pas levé les doutes sur la physiopathologie du SJS et donc sur la façon de le classer. Comme d'autres pathologies à cheval entre plusieurs organes / systèmes, il est parfois difficile de faire rentrer le SJS dans le cadre des maladies neuromusculaires. Ainsi, et *stricto sensu*, le SJS ne fait pas partie des syndromes myotoniques non dystrophiques, à l'inverse des canalopathies musculaires liées aux canaux chlore ou sodium.

Quand bien même il y aurait consensus pour qualifier le SJS de maladie neuromusculaire, la question de savoir s'il correspond à une authentique myotonie, clinique et/ou électrique, continue de faire débat, certains contributeurs n'hésitant pas à le ranger dans les neuromyotonies (cf. aspects physiopathologiques) ou, de façon plus globale, dans les syndromes d'hyperexcitabilité membranaire.

Épidémiologie et génétique

Il n'existe pas officiellement de registre de patients atteints de SJS au niveau national ou international. A ce jour, on estime à environ 150 le nombre de cas de SJS publiés dans le monde. Tous, loin s'en faut, n'ont pas été validés par une étude positive du gène *HSPG2* en biologie moléculaire. En France, on estime l'incidence à un nouveau cas tous les deux ans environ et la prévalence à une dizaine de patients régulièrement suivis dans l'hexagone.

La transmission autosomique récessive est la règle dans le SJS et explique pourquoi la prévalence du syndrome est plus élevée dans les

zones de forte endogamie comme le sous-continent indien, le Moyen-Orient ou le Maghreb [19, 24-26].

Les cas à transmission autosomique dominante rapportés par quelques auteurs relèvent de l'exception voire, selon certains analystes, d'une erreur de diagnostic [27, 28]. La maladie est observée sous toutes les latitudes, indépendamment de l'origine ethnique. Le fait que le SJS ait été un moment sur-représenté en Afrique du Sud est probablement lié à un biais de recrutement, Peter Beighton et Denis Viljoen ayant développé une authentique passion pour ce syndrome et les patients qui en souffraient [15, 16].

Il faut enfin signaler, dans certaines communautés très endogames, d'authentiques mais rarissimes cas de SJS pseudo-dominants ont été rapportés (communication personnelle). Les patients atteints de SJS passés à l'âge adulte ne sont en effet pas infertiles et il n'est pas exceptionnel que certains d'entre eux fondent une famille.

La complexité et la taille du gène *HSPG2* ne facilitent pas le recensement et la validation des diagnostics de SJS à travers le monde même si les techniques de séquençage à haut débit (NGS) rendent cette tâche moins ardue qu'auparavant [29-31]. *A contrario*, la banalisation du recours au NGS dans l'exploration étiologique des syndromes polymalformatifs non ou mal étiquetés permet d'élargir le spectre phénotypique du SJS en direction de formes moins typiques et/ou moins graves de la maladie.

Le gène *HSPG2* est habituellement criblé à l'aide de panels de gènes (panel « myotonies », panel neuromusculaire large, panel « dysplasies osseuses », panel « nanisme », etc.) ou d'une étude en exome entier. Le séquençage complet en Sanger du seul gène *HSPG2* a vécu, car chronophage et paradoxalement plus onéreux que le NGS. Une étude de la ségrégation familiale des variants de séquence potentiellement pathologiques est fortement recommandée tant les polymorphismes bénins de *HSPG2* sont fréquents du fait de la grande taille du gène.

Des études fonctionnelles sont parfois utilisées pour valider les résultats de biologie moléculaire dont la signification reste équivoque. Elles consistent, en autres, à étudier l'expression du perlecan dans les fibroblastes. Ces analyses complémentaires relèvent néanmoins de la recherche et non de la routine.

Toutes sortes de variants du gène *HSPG2* ont été rapportées [32, 33]. Les mutations faux-sens existant à l'état homozygote ou hétérozygote composite sont les plus fréquentes. Les délétions tronquantes du gène ne sont pas exceptionnelles tout comme les mutations introniques. Il n'existe pas à proprement parler de

réelle corrélation génotype-phénotype. L'interprétation des variants du gène *HSPG2* reste globalement un exercice délicat. Les cas avec un seul variant *HSPG2* identifié malgré un phénotype SJS indiscutable sont assez fréquents.

Physiopathologie

HSPG2, le gène en cause dans le SJS, code le perlécan (*heparan-sulfate-proteoglycan*), une protéoglycane ubiquitaire située au niveau des lames basales. Le gène est constitué de 97 exons correspondant à une taille de 120 kilobases. *HSPG2* code une protéine composée de 4391 acides aminés. Le perlécan a un poids naturel de 467 kDa auquel s'ajoute le poids de résidus 3-4 glycosaminoglycanes. L'ensemble, d'un poids moléculaire total de 750 kDa, constitue une des principales molécules monomériques de la matrice-extracellulaire [34-39]. Le gène lui-même est très conservé dans l'évolution comme en témoignent de nombreuses homologies de séquence entre différentes espèces.

Le perlécan contient cinq domaines (de I à V) composés d'éléments répétitifs en tandem, d'où la référence au terme de « perle ». Les gènes orthologues de *HSPG2* ont été décrits chez le ver *C.elegans* (*Unc-52*) et chez la drosophile (*Trol*). Les fonctions du perlécan sont multiples et encore mal connues. Ce dernier jouerait un rôle important dans le développement, la réparation tissulaire et la morphogenèse, tout particulièrement au niveau du cartilage. L'invalidation complète du gène *HSPG2* chez la souris est létale pendant la période embryonnaire du fait de malformations du cerveau et du cœur mais aussi d'hémorragies dans plusieurs tissus et organes. Plusieurs modèles hypomorphes du SJS ont été développés chez la souris. Dans l'un d'eux, un défaut de maturation des terminaisons nerveuses a été noté ainsi que l'apparition, plus tardive, d'une neuropathie et d'une dystrophie musculaire [40].

Des mutations de *HSPG2* sont en pathologie humaine à l'origine de deux maladies héréditaires : le SJS d'une part et la dysplasie segmentaire de type Silverman-Handmaker (DDSH, OMIM#224410) de l'autre. Le DDSH est une variante exceptionnellement rare, plus sévère et rapidement létale, du SJS dans laquelle le perlécan n'est pas sécrété du tout [41].

Les mécanismes de l'hyperexcitabilité membranaire sont encore mal connus. Deux théories, possiblement complémentaires, ont été développées jusqu'à présent. Dans la première, le perlécan interagirait au niveau de la jonction neuromusculaire en fixant d'un côté les molécules d'acétylcholinestérase et de l'autre celles du dystroglycane. Le dysfonctionnement secondaire de l'acétylcholine-estérase empêcherait la dégradation physiologique de l'acétylcholine et abaisserait ainsi le seuil de sensibilité du récepteur à l'acétylcholine [42]. Dans la seconde, le perlécan pourrait agir directement sur les canaux ioniques sodium et chlore en perturbant leur fonction.

Des critères diagnostiques simples et un tableau clinique facilement reconnaissable

Ce n'est généralement pas dans les premiers jours ou semaines de vie que le diagnostic de SJS est évoqué. Du fait des différents modes

d'entrée et d'expression de la maladie, les enfants atteints de SJS sont amenés, le cas échéant, à consulter plusieurs spécialistes : l'ophtalmologue, du fait d'anomalies oculaires qui deviennent évidentes au fil des années, un généticien du fait de l'aspect dysmorphique du visage et/ou de la constatation d'un retard de croissance staturale, un orthopédiste du fait d'une dysplasie de hanches précoce ou de troubles de la marche, ou enfin un pédiatre généraliste. Il est rare que le neuropédiatre soit sollicité d'emblée sauf en cas de syndrome myotonique au premier plan. Les formes très précoces de SJS peuvent être vues en néonatalogie mais ce cas de figure reste exceptionnel.

La conjonction des signes cliniques suffit à évoquer très fortement le diagnostic, notamment la dysmorphie faciale caractéristique avec blépharophimosis, la petite taille et les déformations ostéo-articulaires. En revanche, la myotonie peut être très discrète ou absente, surtout chez les plus jeunes, comme rapporté antérieurement. ce n'est donc pas un élément très fort pour affirmer ou infirmer le diagnostic.

La *dysmorphie faciale* a une origine double. Comme résultat de la contraction permanente du muscle, on observe un faciès figé des enfants, volontiers qualifié de rire sardonique (en référence à au « sourire amer » d'Ulysse lors d'une étape de son périple odysseéen), avec un rétrécissement des fentes palpébrales et le blépharophimosis, et un même phénomène de rétrécissement au niveau du muscle *orbicularis oris* avec un aspect de lèvres pincées. Un menton plissé et une dystopie canthale complètent souvent le syndrome dysmorphique. D'autres anomalies oculaires sont plus rarement rapportées : microphthalmie, micro-cornée, cataracte juvénile et myopie. En revanche, une rétro-micrognathie, des oreilles décollées à implantation basse ainsi que d'autres malformations ostéo-articulaires du visage sont à mettre plutôt sur le compte du processus chondrodysplasique.

L'apparition de la myotonie est insidieuse et se fait sur plusieurs semaines ou mois. Elle est à rechercher en priorité au niveau des mains et des paupières (blépharospasme). Elle peut être plus subtile à détecter et n'être visible que lors de la percussion des masses musculaires (éminence thénar, muscles radiaux ou autres). Elle s'accompagne d'une *hypertrophie musculaire* parfois impressionnante d'où un aspect pseudo-herculéen très évocateur. Cet aspect est d'autant plus visible que le tissu sous-cutané est souvent de faible épaisseur chez ces patients. La myotonie n'est ni aggravée par le froid ni améliorée par l'échauffement. Chez certains patients, on peut noter une faiblesse musculaire mais celle-ci est rarement progressive. De façon générale,



	Type 1A (SJS1A)	Type 1B (SJS1B)	Type 2 (SJS2)
Début habituel des troubles	<i>Myotonie</i> : dans l'enfance <i>Dysplasie osseuse</i> : dans l'enfance	<i>Myotonie</i> : chez le nourrisson ou dans l'enfance <i>Dysplasie osseuse</i> : à la naissance	<i>Myotonie</i> : à la naissance <i>Dysplasie osseuse</i> : à la naissance
Principaux signes radiologiques	Dysplasie épi-métaphysaire modérée avec élargissement épiphysaire au niveau des genoux	<i>Chez le nourrisson</i> : dysplasie avec raccourcissement des membres et fémurs en forme d'haltères (dysplasie de type Kniest) <i>Dans l'enfance</i> : dysplasie épi-métaphysaire	<i>Chez le nourrisson</i> : dysplasie avec raccourcissement des membres et jambes arquées <i>Dans l'enfance</i> : aspect de maladie de Pyle avec sous-tubulation des os longs
Rachis	Platyspondylie modérée	Platyspondylie modérée, fentes coronales	Sans particularités
Bassin	Échancrure sciatique étroite	Évasement des ailes iliaques	Sans particularités
Épiphyses	Modérément élargies au niveau des genoux et des autres os longs	Modérément élargies au niveau des genoux	Aplaties au niveau des genoux

Tableau 1. Les signes distinctifs entre les différentes formes de syndromes de Schwartz-Jampel avant la découverte des gènes HSPG2 et LIFR (d'après l'article de Gideon *et al.*, 1997 [20]).

il est souvent difficile de faire la part du déficit musculaire, de la myotonie et des malformations articulaires dans la limitation des mouvements.

Les troubles ostéo-articulaires sont très variés dans le SJS. Au niveau des membres, on note classiquement des anomalies de développement au niveau des hanches, des coudes et des genoux. Celles-ci sont à l'origine d'enraidissements articulaires ou, beaucoup plus rarement, de recurvatum multiples. Les os longs sont volontiers arqués. Quant au rachis, il est le siège d'une dysplasie vertébrale épiphysaire d'importance variable et, assez souvent, d'une cypho-scoliose associée. Le tout aboutit à des troubles de la marche, et à des déformations des membres, du rachis et du thorax, et à un nanisme.

Une atteinte respiratoire est à redouter en cas de déformations thoracique/rachidienne importantes avec comme corollaire, des infections pulmonaires à répétition. Un syndrome d'apnées du sommeil peut venir, le cas échéant, majorer ces troubles.

D'autres signes moins fréquents ont été rapportés dans le SJS : stridor laryngé, palais ogival, hernies inguinales ou ombilicales, micro-orchidie...

Les personnes atteintes de SJS ont, sauf exception, une intelligence et une cognition normales. Du fait de leur dysmorphie et de leur petite taille, beaucoup d'entre elles souffrent toutefois de stigmatisation sociale et d'isolement, le tout pouvant conduire à des troubles de l'humeur réactionnels (dépression, autres).

Le bilan à visée diagnostique

Le bilan initial comporte un examen physique complet à la recherche des signes cardinaux qui caractérisent le SJS : la dysmorphie faciale, le blépharophimosis, avec ou sans blépharospasme, le nanisme, la rigidité articulaire, la myotonie et l'hypertrophie des masses musculaires.

Le bilan doit comporter :

- un bilan radiologique complet (radios du rachis, du thorax et des membres, âge osseux) afin d'apprécier tout signe de dysplasie, en particulier au niveau des hanches et des vertèbres.

- les taux des *créatine-phospho-kinase (CPK)* sont en général normaux ou modérément augmentés. Il n'existe pas d'autres marqueurs biologiques dans le SJS à ce jour. Le bilan phospho-calcique et les dosages hormonaux ne révèlent pas d'anomalie.

- les études électrophysiologiques sont difficiles à réaliser, surtout chez les tout-petits. L'EMG est le plus souvent très contributif en montrant des décharges répétitives complexes mais sans variations *crescendo* ou *decrecendo* comme celles observées dans les myotonies vraies. Ces tracés évoquent plus une hyperexcitabilité membranaire qu'une véri-



Figure 2. Une forme de SJS peu sévère avec dysmorphie faciale modérée et discrète dysplasie de l'articulation coxo-fémorale (DR J. Andoni Urtizberea).

table myotonie. Cette activité persiste au repos, lors du sommeil et même lors d'une anesthésie générale induite par les curares. Un pattern de type I a été mis en évidence dans une fratrie atteinte de SJS grâce à un protocole EMG d'exercice court. De façon générale, rappelons, s'il en était besoin, que l'EMG ne fait pas partie des outils de suivi, une fois le diagnostic initial de SJS posé. En revanche, tester les parents en EMG au moment du bilan initial, fait partie des pratiques acceptables, surtout s'il s'agit d'éliminer un autre syndrome myotonique (dystrophie myotonique de type 1, myotonie congénitale).

- la *biopsie musculaire* n'a pas d'intérêt diagnostique sauf pour éliminer une autre pathologie neuromusculaire. Les lésions rapportées par différents auteurs sont peu ou pas spécifiques.
- une *biopsie de peau* peut être utile dans le but de cultiver des fibroblastes qui serviront, si nécessaire, à étudier la l'expression du perlécan.
- le *dosage sur buvard de l'activité de la maltase acide* doit être systématique, la maladie de Pompe pouvant mimer, sur certains points, un SJS (décharges complexes répétitives surtout au niveau des muscles paraspinaux, hypertrophie musculaire).
- les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) sont recommandées, a fortiori s'il existe une déformation thoracique. Elles permettent de détecter précocement une baisse de la capacité vitale respiratoire, signe d'une insuffisance respiratoire chronique débutante, et de rechercher une hypoventilation alvéolaire notamment nocturne (intérêt de l'oxymétrie nocturne).
- du fait de la grande fréquence des anomalies dentaires et maxillaires, l'avis d'un dentiste, d'un chirurgien maxillo-facial ou d'un orthodontiste est vivement conseillé. Un panoramique dentaire, voire une reconstruction en 3D des os de la face, permettront d'évaluer le degré de malocclusion et la présence de malformations dentaires.
- l'étude du gène *HSPG2* est recommandée pour conforter le diagnostic mais peut s'avérer complexe à interpréter (cf. supra).

Diagnostic différentiel

Dans la forme classique du SJS, le doute est rarement permis. Encore faut-il avoir le réflexe de penser à ce syndrome ultra-rare devant un faciès très évocateur associé à une petite taille, une myotonie et une musculature hyper développée.

Le problème se pose encore plus dans les formes incomplètes ou de sévérité intermédiaire qui peuvent conduire à une longue errance diagnostique. La dysmorphie peut être plus discrète tout comme les phénomènes myotoniques. Le faciès figé ou le rire sardonique par exemple ne sont pas l'apanage du SJS. On peut l'observer dans le tétanos, l'intoxication à la strychnine ou encore dans la maladie de Wilson.

Par ailleurs, certains patients ont une taille et des articulations coxo-fémorales normales. Il faut alors discuter d'autres diagnostics en fonction de la porte d'entrée.

Si la myotonie est au premier plan, les autres étiologies à éliminer en priorité sont les dystrophies myotoniques (avant tout, la forme congénitale de maladie de Steinert) et les myotonies non-dystrophiques (plus la myotonie de Becker, par définition autosomique récessive, que la maladie de Thomsen à transmission autosomique dominante). La paramyotonie congénitale pourrait également donner le change avec un SJS mais le caractère aggravant du froid n'existe pas chez ce dernier. De façon générale, un aspect pseudo-herculéen est fréquent dans les myotonies congénitales mais aussi dans la myopathie liée au gène codant la myostatine.

Comme vu plus haut, et si l'on considère que les anomalies EMG observées ne relèvent pas d'une vraie myotonie dans le SJS, les autres causes génétiques d'hyperexcitabilité de la membrane musculaire ou d'hyperactivité



musculaire continue sont à considérer (pathologies liées à *HINT1*, maladie de Brody, autres). Des études électrophysiologiques complémentaires (protocoles d'exercice de longue et courte durée) peuvent être utiles avant le retour des analyses moléculaires. *In fine*, les tests génétiques (panel de gènes « syndromes myotoniques », autres) permettent en général de lever le doute avec ces diagnostics alternatifs, à la nuance près que la recherche de la maladie de Steinert requiert un test spécifique (recherche d'une expansion de triplets nucléotidiques CTG) non couvert par les techniques actuelles de NGS.

Si les troubles orthopédiques sont le motif principal de consultation, le praticien sera amené, avant l'obtention des résultats des tests génétiques, à discuter des autres malformations osseuses constitutionnelles au premier rang desquels figurent le syndrome de Kniest et le syndrome de Pyle. En cas de forme précoce et gravissime, comme déjà évoqué, le SWS a une base moléculaire distincte (mutation du gène *LIFR*). En revanche, des études génétiques récentes ont permis d'affirmer que la dysplasie squelettique de Burton, tout comme la dysplasie de type Catel-Hempel, correspondaient en fait à d'authentiques SJS. Les subluxations ou luxations complètes de hanche peuvent également évoquer une épiphysiolyse (maladie de Legg-Perthes-Calvé) ou les conséquences d'une myopathie congénitale. Une mucopolysaccharidose de type Morquio peut être également discutée d'autant que des cas de SJS avec syndrome du canal carpien associé ont été rapportés. De manière générale, les autres causes de nanisme et de dysplasie osseuse sont à évoquer font désormais l'objet d'études NGS sur panels de gènes.

Quant à la dysmorphie faciale, elle peut faire évoquer celle décrite dans le syndrome de Freeman-Sheldon.

Un suivi régulier dans un centre spécialisé

Les patients atteints de SJS nécessitent un suivi médical régulier, et ce tout au long de leur existence. Une fois passée la phase diagnostique, les enfants les plus jeunes requièrent des visites de suivi au minimum semestrielles tout au long de la croissance. Chez les adultes stabilisés, l'intervalle entre deux visites de contrôle peut être plus espacé. Selon les cas et en fonction de l'offre de soins locale, les malades sont généralement suivis dans des centres de référence ou de compétence pour maladies rares, en particulier ceux dédiés à la pathologie neuromusculaire (filiale FILNEMUS) ou aux pathologies osseuses constitutionnelles rares (filiale OSCAR). En particulier, le centre de référence pour les canalopathies musculaires de la Salpêtrière a une grande expérience dans le domaine.

Dans ces consultations ou centres spécialisés, l'approche se doit d'être pluridisciplinaire, la priorité étant donnée à l'évaluation de la myotonie, des troubles orthopédiques et des répercussions possibles au niveau respiratoire et au niveau oculaire. L'avis du psychologue est également primordial, surtout dans cette pathologie très souvent stigmatisante du fait du nanisme et de la dysmorphie faciale. L'accompagnement des patients atteints de SJS et de leurs familles peut se faire avec les référents parcours santé (RPS) de l'AFM-Téléthon, cette dernière reconnaissant le syndrome de Schwartz-Jampel comme une maladie neuromusculaire à part entière.

Une histoire naturelle de la maladie imparfaitement connue

Logiquement, le SJS a d'abord été décrit dans la population pédiatrique. Les formes de l'adolescence ou de l'adulte sont rarement publiées et correspondent toujours à des enfants atteints de SJS ayant grandi et/ou ayant connu de très longues périodes d'errance diagnostique.

Il faut tenir compte des trois composantes essentielles de la maladie pour imaginer comment les patients diagnostiqués dans l'enfance vont évoluer.

Beaucoup de malades atteints de SJS ont un risque important de perdre la marche, non pas tant du fait de la faiblesse musculaire que des déformations articulaires et de l'enraidissement qui en découle. Les rétractions sont volontiers progressives jusqu'à l'adolescence puis ont tendance à se stabiliser.

L'atteinte oculaire, traitée ou non traitée, est rarement évolutive en tant que telle, tout comme la dysmorphie faciale laquelle aurait même tendance à s'estomper un peu avec le temps. Pour autant, le blépharophimosis peut parfois mettre en jeu le pronostic visuel. Quant à la myotonie, elle a nettement tendance à s'amender après l'adolescence à la différence de l'hypertrophie musculaire qui semble persister plus longtemps.

Les complications cardiaques ne sont pas décrites dans le SJS ce qui ne dispense pas de les rechercher à titre systématique au moment du diagnostic puis lors du suivi.

Sauf complication intercurrente, les patients atteints de SJS semblent avoir une espérance de vie dans la norme, en tout cas dans la forme classique du syndrome.

Des recommandations pour la prise en charge

En l'absence de traitement curatif, la prise en charge dans le SJS vise : - à préserver l'autonomie, notamment au niveau des déplacements, - à diminuer autant que faire se peut les phénomènes myotoniques, - à préserver la vision et enfin, - à favoriser le développement neurocognitif de l'enfant concerné, gage de réussite d'une bonne intégration familiale, scolaire et sociale. Cette approche symptomatique ne fait pas encore l'objet de recommandations officielles, sans doute au vu de la rareté de ce syndrome. En France, il n'existe pas encore de Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour le syndrome de Schwartz-Jampel. Le sujet est rarement abordé dans les congrès internationaux dédiés aux pathologies neuromusculaires. De ce point de vue, le seul workshop organisé en 2001 par l'*European*

Neuromuscular Centre (ENMC) fait figure d'exception [43]. Cet atelier s'était attaché plus aux aspects moléculaires et physiopathologiques de la maladie qu'aux questions de prise en charge.

Les familles concernées par le SJS et éparpillées à travers le monde n'hésitent pas à partager leurs expériences personnelles sur les réseaux sociaux, en particulier par l'intermédiaire du *Schwartz-Jampel Group* hébergé par Metavers et qui revendique jusqu'à 300 membres, patients, familles et amis inclus.

Le traitement de la myotonie

Quel que soit le nom qu'on lui donne, myotonie, pseudomyotonie ou neuromyotonie, ou encore hyperexcitabilité membranaire, l'objectif du traitement de la raideur musculaire est de diminuer au maximum l'hyperactivité permanente qui la sous-tend. Les thérapies médicamenteuses utilisées classiquement dans les canalopathies musculaires comme la carbamazépine, la mexilétine ou d'autres (phénytoïne, procainamide, acétazolamide), ont des effets très limités [44,45]. La carbamazépine serait la moins décevante d'entre elles, au prix toutefois d'une possible somnolence ou troubles de la concentration. L'utilisation au long cours de ces drogues pose également la question de leur innocuité, surtout chez l'enfant. Il faut également prendre en compte le fait que la myotonie a tendance à spontanément tendance à diminuer après l'adolescence, comme en témoignent beaucoup d'adultes concernés.

Les injections de toxine botulinique, déjà tentées dans plusieurs études, se heurtent à des problèmes de faisabilité (quel(s) muscle(s) choisir ? quelle(s) dose(s) à quelle fréquence ?) et, dans certains pays, à des problèmes de remboursement (faute d'AMM dans cette indication).

Les autres traitements

La place de la kinésithérapie reste discutée. Elle vise à prévenir les enraidissements articulaires. Elle doit être douce et non douloureuse. L'hydrothérapie peut être utile à condition d'être réalisée à bonne température. Il n'y a pas de contre-indications connues aux vaccinations quelles qu'elles soient.

Toute anesthésie générale chez un patient atteint de SJS nécessite certaines précautions. Ces enfants sont difficiles à intuber du fait de la microstomie, de la crispation des muscles massétéris et de la brièveté du cou. Les déformations thoraciques peuvent majorer ce risque, notamment en cas de cyphoscoliose. Enfin, on notera qu'un cas d'hyperthermie maligne a été documenté chez un patient sud-africain souffrant de SJS.

La prise en charge respiratoire s'impose dans les formes sévères où existe une déformation thoracique importante retentissant sur les échanges gazeux. Des apnées obstructives sévères en rapport avec les malformations bucco-faciales ont été rapportées. Plusieurs enfants atteints de SJS ont ainsi nécessité une ventilation assistée invasive sur trachéostomie.

Un accompagnement psychologique du patient et de sa famille est indispensable, tant au moment de l'annonce du diagnostic que lors du suivi. Outre la petite taille, les difficultés rencontrées par l'enfant

pour communiquer ses émotions du fait de la tension permanente des muscles du visage sont à l'origine d'une stigmatisation ou d'une incompréhension contre lesquelles il faut lutter.

Prise en charge des troubles orthopédiques

Les déformations orthopédiques observées dans le SJS sont le résultat de la chondrodysplasie mais aussi, de manière indirecte, de l'activité musculaire permanente. Celles-ci sont particulièrement notables au niveau des hanches (*coxa vara*, *coxa plana*), du thorax (*pectus carinatum*), des genoux, des coudes ou du rachis (vertèbres aplaties, cyphoscoliose). Elles sont d'autant plus marquées et potentiellement invalidantes qu'elles surviennent précocement lors de la croissance de l'enfant. Un traitement orthopédique de la dysplasie de hanche (harnais ou plâtres en abduction chez les tout-petits) peut être proposé mais n'est pas d'une grande efficacité pour prévenir au long cours la déformation coxo-fémorale. La chirurgie des hanches, son timing et ses modalités, reste discutée. Une évaluation sur plateau dynamique de marche peut être utile pour bien poser les indications. Chez les plus jeunes n'ayant pas terminé leur croissance, et en cas de gêne fonctionnelle importante, une chirurgie de dérotation fémorale peut s'avérer utile. Une arthroplastie de hanche par voie sanglante est parfois proposée chez les sujets plus âgés.

L'intérêt du port d'attelles orthopédiques des membres inférieurs reste débattu.

Le traitement orthopédique (par corset, étirements, et/ou tiges de croissance) des scolioses sévères et évolutives est souvent mis en échec et peut amener à une chirurgie rachidienne avec le risque d'une dégradation de la fonction respiratoire en post-opératoire.

La dysplasie vertébrale responsable du nanisme observé dans la quasi-totalité des patients n'est pas accessible à un traitement médicamenteux spécifique, l'hormone de croissance de synthèse n'étant pas efficace de façon générale dans ce type de déformations osseuses.

La prise en charge en odontologie

Microstomie, malocclusion et anomalies dentaires sont monnaie courante dans le SJS. Des interventions de reconstruction maxillo-faciale ont été rapportées dont certaines avec un résultat esthétique appréciable. Elles doivent être réservées aux formes les plus esthétiquement invalidantes et requièrent des praticiens expérimentés. On peut rapprocher cette prise en charge odontologie de la chirurgie reconstructrice du visage qui a été réalisée chez quelques adolescents atteints de SJS.



Le traitement du blépharophimosis

La chirurgie peut avoir son intérêt, notamment en cas de rétrécissement fonctionnel du champ visuel. Une résection de l'aponévrose du muscle releveur des paupières a été tentée, avec succès, chez plusieurs enfants atteints d'une forme sévère de SJS avec mise en jeu du pronostic visuel. Une myectomie du muscle orbiculaire des yeux a également été proposée. L'efficacité du traitement par toxine botulinique est en revanche plus débattu.

Le conseil génétique

Le conseil génétique fait partie intégrante de la prise en charge. Il vise à informer l'individu et/ou ses proches des risques en rapport avec le syndrome. La première étape consiste à confirmer, chez le propositus, le diagnostic de SJS en biologie moléculaire. Ceci permet ensuite d'identifier les autres personnes à risque et d'analyser le risque de récurrence du syndrome à l'intérieur de la famille. Dans la plupart des cas, l'étude moléculaire permet de répondre à toutes ces interrogations et à déterminer le statut de chacun (homozygote ou hétérozygote). Le risque de récurrence dans la descendance de parents ayant déjà eu un enfant atteint de SJS est de 25 %, à l'instar des autres maladies autosomiques récessives. Ce risque est plus élevé en cas de forte endogamie communautaire. Les mutations *de novo* n'ont pas été rapportées dans le SJS. Quant aux formes autosomiques dominantes (cf. supra), elles constituent une exception voire une incongruité.

Dans les cas de génotype complexe ou incertain, les études fonctionnelles pour valider certains diagnostics moléculaires sont envisageables mais restent du domaine de la recherche.

Un diagnostic prénatal est en théorie possible pour cette pathologie considérée comme gravement invalidante et sans traitement curatif. On ne dispose cependant pas de statistiques précises pour évaluer le nombre de familles y ayant réellement recours. Les adultes atteints de SJS et en âge de procréer peuvent avoir une descendance, et ce malgré leur situation de handicap. Dans les zones de forte endogamie, il leur est fortement déconseillé de choisir un conjoint à l'intérieur du cercle familial élargi, le risque de récurrence pour leur descendance devenant alors non négligeable.

Pistes de recherche

Peu de cliniciens et/ou de chercheurs se consacrent actuellement au SJS. Après la période, quelque peu euphorique, de la découverte du gène *HSPG2* en 2000, on constate un tarissement progressif des publications scientifiques sur le sujet. Le nombre de projets de recherche est également en berne (aucune étude récente concernant le SJS n'est recensée ni sur le site clinicaltrials.gov ni sur celui de l'Agence Nationale de la Recherche [ANR]). Une équipe de chercheurs du Texas dédiée à l'étude de la matrice extra-cellulaire continue toutefois à s'intéresser au perlécan et à ses fonctions. Des chercheurs chinois ont mis au point des cellules souches pluripotentes issues de patients atteints de SJS avec lesquelles ils ont pu récemment montrer que l'hyperexcitabilité se situait plus au niveau du muscle que des terminaisons nerveuses [46].

À notre connaissance, il n'y a pas non plus de laboratoire pharmaceutique impliqué dans un quelconque développement thérapeutique. Il est vrai que le SJS reste ultra-rare et qu'il ne s'agit pas, sauf exception, d'une affection mortelle. Les questions qu'il pose néanmoins au niveau physiopathologique et thérapeutique devraient pourtant susciter un certain intérêt. Parmi les pistes envisageables, et purement théoriques à ce stade, on peut citer la mise au point de médicaments plus efficaces sur la myotonie, la thérapie de transfert de gène (mais la grande taille de *HSPG2* semble rédhibitoire à ce niveau), ou l'application de molécules agissant sur l'épissage du gène. En attendant ces développements, plusieurs projets concrets pourraient être proposés comme la création d'un registre international de patients atteints de SJS, un protocole d'histoire naturelle de la maladie, et des collaborations entre cliniciens et chercheurs au sein d'un nouveau groupe de travail promu récemment par la filière FILNEMUS et consacré à la recherche translationnelle sur la matrice extra-cellulaire. ♦

SUMMARY

The Schwartz-Jampel syndrome

The Schwartz-Jampel syndrome (SJS, OMIM #255800) is an ultra-rare genetic disease characterized by myotonic manifestations combined with bone and cartilage abnormalities. Following an autosomal recessive mode of inheritance, its prevalence is more significant in highly-inbred areas. The unraveling of the *HSPG2* gene encoding a protein of the basal lamina enabled a better nosological delineation of the syndrome. The diagnosis is usually strongly suspected at the clinical level and then confirmed by molecular biology. To date, the treatment remains essentially symptomatic. ♦

REMERCIEMENTS

Sophie Nicole, Bertrand Fontaine et Savine Vicart pour l'ensemble de leurs travaux dans le domaine. Veena Kalra et Vish Wiswanathan pour l'iconographie.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Schwartz O, Jampel RS. Congenital blepharophimosis associated with a unique generalized myopathy. *Arch Ophthalmol* 1962 ; 68 : 52-7.
2. Catel W. *Differentialdiagnostische Symptomatologie von Krankheiten des Kindesalters*. Stuttgart : George Thieme Ed, 1951 : 48-52.
3. Aberfeld DC, Hinterbuchner LP, Schneider M. Myotonia, dwarfism, diffuse bone disease and unusual ocular and facial abnormalities (a new syndrome). *Brain* 1965 ; 88 : 313-22.

RÉFÉRENCES

4. Huttenlocher PR, Landwirth J, Hanson V, et al. Osteo-chondro-muscular dystrophy. A disorder manifested by multiple skeletal deformities, myotonia, and dystrophic changes in muscle. *Pediatrics* 1969 ; 44 : 945-58.
5. Mereu TR, Porter IH, Hug G. Myotonia, shortness of stature, and hip dysplasia. *Am J Dis Child* 1969 ; 117 : 470-8.
6. Aberfeld DC, Namba T, Vye MV, et al. Chondrodystrophic myotonia: report of two cases: myotonic dwarfism, diffuse bone disease, and unusual ocular and facial abnormalities. *Arch Neurol* 1970 ; 22 : 455-62.
7. Aberfeld DC. Chondrodystrophic myotonia versus Schwartz-Jampel syndrome (Letter). *Ann Neurol* 1979 ; 5 : 210.
8. Beighton P. The Schwartz syndrome in southern Africa. *Clin Genet* 1973 ; 4 : 548-55.
9. Fowler WM, Layzer RB, Taylor RG, et al. The Schwartz-Jampel syndrome: its clinical, physiological and histological expressions. *J Neurol Sci* 1974 ; 22 : 127-46.
10. van Huffelen AC, Gabreëls FJM, van Luypen-van den Horst JS, et al. Chondrodystrophic myotonia: a report of two unrelated Dutch patients. *Neuropadiatrie* 1974 ; 5 : 71-90.
11. Pavone L, Mollica F, Grasso A, et al. Schwartz-Jampel syndrome in two daughters of first cousins. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1978 ; 41 : 161-9.
12. Cao A, Cianchetti C, Calisti L, et al. Schwartz-Jampel syndrome: clinical electrophysiological and histopathological study of a severe variant. *J Neurol Sci* 1978 ; 35 : 175-87.
13. Scalf M, Mendonca LIZ, Levy JA, et al. Chondrodystrophic myotonia: electromyographic and cardiac features of a case. *Acta Neurol Scand* 1979 ; 60 : 243-9.
14. Edwards WC, Root AW. Chondrodystrophic myotonia (Schwartz-Jampel syndrome): report of a new case and follow-up of patients initially reported in 1969. *Am J Med Genet* 1982 ; 13 : 51-6.
15. Moodley M, Moosa A. Chondrodystrophic myotonia (Schwartz-Jampel syndrome) in South African children. *Neuropediatrics* 1990 ; 21 : 206-10.
16. Viljoen D, Beighton P. Schwartz-Jampel syndrome (chondrodystrophic myotonia). *J Med Genet* 1992 ; 29 : 58-62.
17. Pinto-Escalante D, Ceballos-Quintal JM, Canto-Herrera J. Identical twins with the classical form of Schwartz-Jampel syndrome. *Clin Dysmorph* 1997 ; 6 : 45-9.
18. Pascuzzi RM, Gratianne R, Azzarelli B, et al. Schwartz-Jampel syndrome with dominant inheritance. *Muscle Nerve* 1990 ; 13 : 1152-63.
19. Nicole S, Ben Hamida C, Beighton P, et al. Localization of the Schwartz-Jampel syndrome (SJS) locus to chromosome 1p34-p36.1 by homozygosity mapping. *Hum Mol Genet* 1995 ; 4 : 1633-6.
20. Giedion A, Boltshauser E, Briner J, et al. Heterogeneity in Schwartz-Jampel chondrodystrophic myotonia. *Eur J Pediatr* 1997 ; 156 : 214-23.
21. Nicole S, Davoine CS, Topaloglu H, et al. Perlecan, the major proteoglycan of basement membranes, is altered in patients with Schwartz-Jampel syndrome (chondrodystrophic myotonia). *Nat Genet* 2000 ; 26 : 480-3.
22. Arikawa-Hirasawa E, Le AH, Nishino I, et al. Structural and functional mutations of the perlecan gene cause Schwartz-Jampel syndrome, with myotonic myopathy and chondrodysplasia. *Am J Hum Genet* 2002 ; 70 : 1368-75.
23. Dagoneau N, Scheffer D, Huber C, et al. Null leukemia inhibitory factor receptor (LIFR) mutations in Stüve-Wiedemann/Schwartz-Jampel Type 2 syndrome. *Am J Hum Genet* 2004 ; 74 : 298-305.
24. Arya R, Sharma S, Gupta N, et al. Schwartz Jampel syndrome in children. *J Clin Neurosci* 2013 ; 220 : 313-7.
25. Bastola P. Schwartz-Jampel syndrome. *Kathmandu Univ Med J* 2010 ; 8 : 348-51.
26. Padmanabha H, Suthar R, Sankhyani N, et al. Stiffness, facial dysmorphism, and skeletal abnormalities: Schwartz-Jampel syndrome 1A. *J Pediatr* 2018 ; 200 : 286.e1.
27. Ferrannini, E, Perniola T, Krajewska G, et al. Schwartz-Jampel syndrome with autosomal-dominant inheritance. *Eur Neurol* 1982 ; 21 : 137-46.
28. Spaans F. Schwartz-Jampel syndrome with dominant inheritance (Letter). *Muscle Nerve* 1991 ; 14 : 1142.
29. Iwata S, Ito M, Nakata T, et al. A missense mutation in domain III in HSPG2 in Schwartz-Jampel syndrome compromises secretion of perlecan into the extracellular space. *Neuromuscul Disord* 2015 ; 25 : 667-71.
30. Das Bhowmik A, Dalal A, Matta D, et al. Identification of a novel splice site HSPG2 mutation and prenatal diagnosis in Schwartz Jampel Syndrome type 1 using whole exome sequencing. *Neuromuscul Disord* 2016 ; 26 : 809-14.
31. Yan W, Dai J, Shi D, et al. Novel HSPG2 mutations causing Schwartz-Jampel syndrome type 1 in a Chinese family: a case report. *Mol Med Rep* 2018 ; 18 : 1761-5.
32. Stum M, Davoine CS, Vicart S, et al. Spectrum of HSPG2 (perlecan) mutations in patients with Schwartz-Jampel syndrome. *Hum Mutat* 2006 ; 27 : 1082-91.
33. Martinez JR, Hawan A, Farach-Carson MC. Modular Proteoglycan Perlecan/HSPG2: mutations, phenotypes, and functions. *Genes* 2018 ; 9 : 556.
34. Kallunki P, Eddy RL, Byers MG, et al. Cloning of human heparan sulfate proteoglycan core protein, assignment of the gene (HSPG2) to 1p36.1-p35 and identification of a BamHI restriction fragment length polymorphism. *Genomics* 1991 ; 11 : 389-96.
35. Noonan DM, Fulle A, Valente P, et al. The complete sequence of perlecan, a basement membrane heparan sulfate proteoglycan, reveals extensive similarity with laminin A chain, low density lipoprotein-receptor, and the neural cell adhesion molecule. *J Biol Chem* 1991 ; 266 : 22939-47.
36. Graham LD, Whitelock JM, Underwood PA. Expression of human perlecan domain I as a recombinant heparan sulfate proteoglycan with 20-kDa glycosaminoglycan chains. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 ; 256 : 542-8.
37. Xu Z, Ichikawa N, Kosaki K, et al. Perlecan deficiency causes muscle hypertrophy, a decrease in myostatin expression, and changes in muscle fiber composition. *Matrix Biol* 2010 ; 29 : 461-70.
38. Ning L, Xu Z, Furuya N, et al. Perlecan inhibits autophagy to maintain muscle homeostasis in mouse soleus muscle. *Matrix Biol* 2015 ; 48 : 26-35.
39. Pei S, Parthasarathy S, Parajuli A, et al. Perlecan/Hspg2 deficiency impairs bone's calcium signaling and associated transcriptome in response to mechanical loading. *Bone* 2020 ; 131 : 115078.
40. Bauche S, Boerio D, Davoine CS, et al. Peripheral nerve hyperexcitability with preterminal nerve and neuromuscular junction remodeling is a hallmark of Schwartz-Jampel syndrome. *Neuromuscul Disord* 2013 ; 23 : 998-1009.
41. Arikawa-Hirasawa E, Wilcox WR, Yamada Y. Dyssegmental dysplasia, Silverman-Handmaker type: unexpected role of perlecan in cartilage development. *Am J Med Genet* 2001 ; 106 : 254-7.
42. Arikawa-Hirasawa E, Rossi SG, et al. Absence of acetylcholinesterase at the neuromuscular junctions of perlecan-null mice. *Nat Neurosci* 2002 ; 5 : 119-123.
43. Nicole S, Topaloglu H, Fontaine B. 102nd ENMC International Workshop on Schwartz-Jampel syndrome, 14-16 December, 2001, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2003 ; 13 : 347-51.
44. Spaans F, Wagenmakers A, Saris W, et al. Procinamide therapy, physical performance and energy expenditure in the Schwartz-Jampel syndrome. *Neuromuscul Disord* 1991 ; 1 : 371-374.
45. Gurbuz G, Albayrak HM. Schwartz Jampel syndrome responding positively to carbamazepine therapy: a case report and a novel mutation. *Turk J Pediatr* 2019 ; 61 : 967-70.
46. Yamashita Y, Nakada S, Nakamura K, et al. Evaluation of human-induced pluripotent stem cells derived from a patient with Schwartz-Jampel syndrome revealed distinct hyperexcitability in the skeletal muscles. *Biomedicines* 2023 ; 11 : 814.

TIRÉS À PART

J.A. Urtizberea



Tarifs d'abonnement m/s - 2023

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



> La sarcopénie est une maladie musculaire complexe liée à l'âge qui affecte entre 10 à 16 % des personnes âgées de plus de 65 ans. Elle se caractérise par une perte excessive de la masse musculaire et de la force. Malgré la multitude d'études visant à comprendre les mécanismes physiologiques qui sous-tendent cette pathologie, la physiopathologie de la sarcopénie reste encore mal comprise. A ce jour, il n'existe pas de traitement pharmacologique pour lutter contre cette pathologie. Dans ce contexte, notre équipe développe des approches thérapeutiques basées sur l'utilisation de la protéine GDF5 pour contrecarrer la perte de la masse et de la fonction musculaire dans diverses conditions pathologiques dont la sarcopénie. Après avoir décrypté un des mécanismes moléculaires régulant l'expression du GDF5, nous avons démontré le potentiel thérapeutique de cette protéine dans la préservation de la masse et la force musculaire chez les souris âgées. <

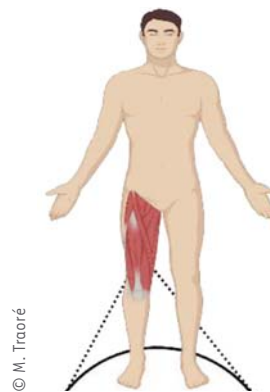
La sarcopénie : une pathologie musculaire liée à l'âge

Il est établi qu'avec l'âge, la masse et la fonction musculaires diminuent de manière physiologique, jusqu'à 50 % de perte de masse musculaire [1, 2]. Le vieillissement provoque chez certaines personnes une perte musculaire excessive conduisant à une pathologie appelée sarcopénie. Celle-ci n'a été déclarée officiellement « pathologie liée au vieillissement » par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) qu'en 2016 [3]. A cette diminution excessive et généralisée de la masse musculaire et de la force est associée une dégradation de la qualité intrinsèque du muscle, l'ensemble impactant fortement les performances physiques et la qualité de vie des personnes [4]. La sarcopénie est une maladie évolutive qui augmente le risque de chutes

GDF5

Un candidat thérapeutique dans la lutte contre la sarcopénie

France Piétri-Rouxel, Sestina Falcone, Massiré Traoré



Sorbonne Université, INSERM, Institut de Myologie, Centre de Recherche en Myologie, F-75013 Paris, France. m.traore@institut-myologie.org

(première cause de mortalité par accident chez les plus de 65 ans), réduit la mobilité de ces derniers, et donc leur autonomie [5]. En 2016, environ 11 millions de personnes étaient atteintes de sarcopénie en Europe et une augmentation de 72.4 % de celle-ci est prévue d'ici 2045 [6]. Cette augmentation est liée au vieillissement démographique de la population européenne. La sarcopénie représente donc un enjeu de santé publique majeur associé à des enjeux économiques et sociétaux. Le développement de la recherche pour un traitement est donc crucial pour lutter contre cette maladie.

Le diagnostic clinique de la sarcopénie repose sur les recommandations du consortium européen EWGSOP (*European Working Group on Sarcopenia in Older People*) [7]. Le diagnostic est établi chez les personnes âgées de plus de 65 ans et s'appuie sur des paramètres précis d'évaluation de la masse musculaire par des techniques d'imagerie (tomodensitométrie, IRM et DEXA), de la force et des tests cliniques d'évaluation des performances physiques.

Les raisons pour lesquelles certaines personnes âgées sont plus à risque que d'autres de développer une sarcopénie ne sont pas clairement établies. La plupart des études ont été réalisées à partir de cohortes hétérogènes de personnes âgées ne remplissant pas toutes l'ensemble des critères diagnostiques de la maladie. De nombreux travaux mettent en évidence les causes vraisemblablement multifactorielles de la sarcopénie [8, 9]. D'après les données de la littérature, le développement de cette maladie résulterait d'une exacerbation d'altérations musculaires favorisée par l'inflammation chronique et le stress oxydatif qui augmentent au cours du vieillissement [10, 11] (Figure 1). La sarcopénie peut également être secondaire et liée à des conditions exogènes (mode de vie sédentaire, malnutrition, modification des profils hormonaux,



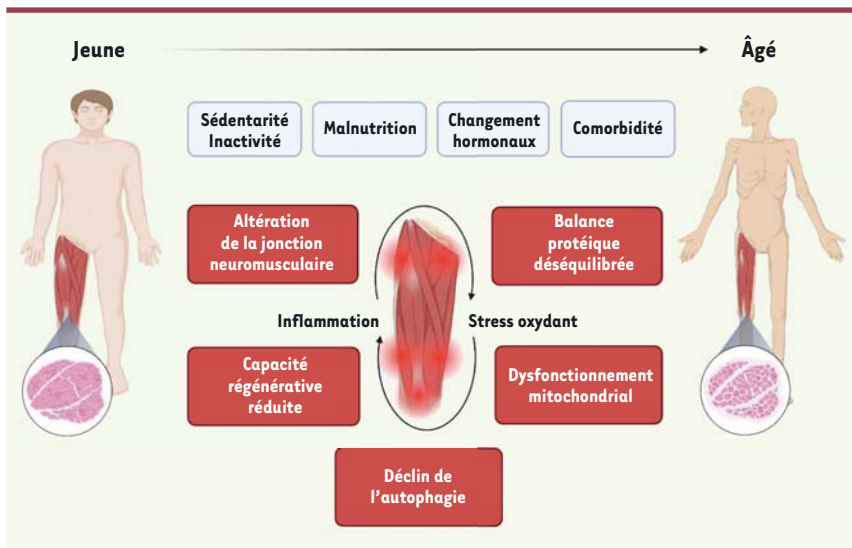


Figure 1. Les facteurs favorisant la perte de la masse musculaire liée à l'âge. La perte physiologique de la masse et de la fonction musculaires au cours du vieillissement est liée à des facteurs musculaires intrinsèques (altération de la jonction neuromusculaire, faible capacité régénérative, déséquilibre de la balance protéique, dysfonctionnement mitochondrial et déclin de l'autophagie) ainsi qu'à des facteurs exogènes (sédentarité, inactivité physique, malnutrition, changements hormonaux et comorbidité) et favorisée par un environnement musculaire délétère (inflammation de bas grade et stress oxydatif).

comorbidité avec le cancer et l'obésité) qui constituent clairement des facteurs de risques supplémentaires [12] (Figure 1).

Les altérations musculaires favorisant la perte de la masse musculaire liée à l'âge

Altérations structurelles et fonctionnelles de la jonction neuromusculaire

La masse et la fonction du muscle dépendent fortement de la connexion entre le motoneurone et la fibre musculaire au niveau de la jonction neuromusculaire (JNM). Au cours du vieillissement, les JNMs deviennent instables, ce qui provoque à terme une dénervation et une atrophie des fibres musculaires [13-15]. La plupart des travaux indiquent que la dénervation musculaire observée au cours du vieillissement serait en grande partie responsable de la diminution de force [16, 17]. Cette dénervation physiologique ne serait pas causée par la mort des motoneurones au niveau de la moelle épinière, mais par une défaillance des mécanismes de remodelage et de maintien des JNMs [18, 19]. Chez les patients atteints de sarcopénie, le phénomène de dénervation musculaire serait exacerbé [20, 21]. En accord avec cette hypothèse, une étude a mis en évidence dans le sérum de patients atteints de sarcopénie un niveau élevé d'une forme clivée de l'agriline [22]. L'agriline est une protéine impliquée dans la formation et le maintien de la JNM, et la présence de cette forme clivée dans le sérum serait le reflet d'un état de dénervation avancé. Par ailleurs, la dénervation musculaire est un phénomène dynamique et réversible puisque le muscle est capable de mettre en place un mécanisme physiologique de réinnervation afin d'éviter la dégénérescence des fibres musculaires. Le processus de réinnervation fait intervenir les cellules de Schwann qui jouent un rôle clé dans la stabilisation des JNMs. Elles participent également au processus de réinnervation en sécrétant des facteurs neurotrophiques [23, 24]. Chez les rongeurs, la réinnervation musculaire est moins efficace avec l'âge et ceci est associé à une diminution du nombre de cellules de Schwann au niveau de la JNM [25, 26].

Altération de la capacité régénérative du muscle

À la suite d'un stress, une lésion ou un traumatisme, le muscle squelettique est capable de se réparer et de régénérer grâce aux cellules souches adultes appelées cellules satellites. Au cours du processus de régénération, les cellules satellites prolifèrent, se différencient puis fusionnent avec les fibres existantes, ou fusionnent entre elles pour former des nouvelles fibres destinées à remplacer les fibres lésées [27]. Dans ce contexte, les cellules satellites jouent donc un rôle crucial dans le maintien de l'intégrité du muscle et donc sur la préservation de la masse et la fonction musculaire. Au cours du vieillissement, le processus de régénération musculaire s'active en réponse à l'inflammation et au stress oxydatif. Cependant, le processus de régénération est moins efficace dans un muscle âgé comparativement à un muscle adulte [28]. L'altération de la capacité régénérative dans le muscle âgé s'expliquerait par la diminution du nombre de cellules satellites ainsi que par leur capacité proliférative qui décline avec l'âge [29, 30]. La sénescence répliquative est l'un des mécanismes souvent évoqué pour expliquer la diminution de ces cellules [29]. L'environnement cellulaire (augmentation du stress oxydatif et de l'inflammation) affecterait plutôt leur activité proliférative que leur potentiel myogénique intrinsèque [30]. Chez l'homme, le réservoir de cellules satellites est réduit dans les muscles des personnes âgées de 70 à 80 ans [31, 32]. En revanche, chez la souris âgée, le nombre de cellules satellites diminue ou alors reste stable dans certains muscles pourtant touchés par l'atrophie [33]. Puisque les cellules satellites jouent un rôle crucial dans le maintien de l'intégrité du muscle, des chercheurs ont suggéré que la diminution du nombre de cellules satellites avec l'âge pouvait



contribuer à la perte musculaire liée au vieillissement [34, 35]. Cependant, cette hypothèse reste, à ce jour, sujette à débat puisque les études menées dans ce domaine sont assez contradictoires. Favorables à cette hypothèse, une étude a montré que la déplétion des cellules satellites dans un muscle de souris adulte provoque une accélération du vieillissement musculaire qui a été caractérisée plus précisément au niveau des JNMs [36]. Une autre étude suggère, au contraire, que les cellules satellites ne jouent pas de rôle dans l'atrophie musculaire liée au vieillissement puisque leur déplétion n'a pas d'effet sur la masse musculaire [37]. En résumé, les données issues de la littérature chez la souris ne permettent pas de savoir clairement si les perturbations qualitatives et/ou fonctionnelles des cellules satellites contribuent directement à la perte musculaire au cours du vieillissement [34-37].

Déséquilibre de la balance protéique

La fibre musculaire constitue une importante réserve protéique et l'homéostasie de la masse musculaire dépend d'un équilibre finement régulé entre la synthèse et la dégradation protéiques. Dans le muscle âgé, cet équilibre est rompu en faveur d'une plus grande dégradation protéique au détriment de la synthèse. La dégradation des protéines via le système ubiquitine-protéasome (SUP) représente 80 % du catabolisme protéique musculaire [38]. Ce système fait intervenir des enzymes appelées E3 ubiquitine ligases qui facilitent le transfert d'une molécule d'ubiquitine sur le substrat protéique pour que ce dernier soit dégradé par le protéasome. Une augmentation de l'expression de certaines E3 ubiquitine ligases et de la quantité de protéines ubiquitinylées a été observée dans le muscle âgé, suggérant que la dégradation protéique augmente avec l'âge [39, 40]. L'activation des voies moléculaires de dégradation protéique dépendante du SUP est principalement déclenchée par l'inflammation chronique qui s'installe progressivement dans le muscle vieillissant [10]. Au cours du vieillissement, le niveau de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 (Interleukine 6) et le TNF- α (*Tumor necrosis factor- α*) augmente dans le muscle et le sérum des personnes âgées [41]. L'augmentation de ces cytokines est encore plus importante chez les patients atteints de sarcopénie [42]. La synthèse protéique qui est stimulée en réponse à des signaux anaboliques comme l'apport alimentaire riche en protéines ou la pratique de l'exercice physique diminue dans le muscle âgé [43, 44]. Chez l'homme, cette baisse de la synthèse protéique affecte tout particulièrement les chaînes légères des myosines, des composantes majeures de la fibre musculaire [45]. Les altérations de la synthèse protéique observées s'expliqueraient par un mécanisme de résistance anabolique s'opérant dans le muscle âgé [44]. Ainsi, le muscle âgé n'est plus capable de stimuler une synthèse des protéines musculaires suffisante malgré un apport alimentaire protéique ou une activité physique considérés comme normaux. Dans cette situation, le muscle s'atrophie puisque celui-ci n'est plus en mesure de compenser en augmentant la synthèse protéique.

Déclin de l'autophagie

L'autophagie est un mécanisme physiologique d'autodigestion de certains composants cellulaires qui permet aux cellules d'éliminer

leurs constituants inutiles, défectueux ou toxiques. L'autophagie joue un rôle crucial dans l'homéostasie de la masse musculaire [46]. En effet, au cours du vieillissement, le processus d'autophagie décline, ce qui engendre l'accumulation de protéines mal conformées et de mitochondries endommagées, le tout contribuant à l'augmentation du stress oxydatif qui est connu pour activer les voies moléculaires de dégradation protéique dépendantes du SUP [47]. Chez la souris mais aussi chez l'homme, l'expression des protéines ATG7 (*Autophagy related 7*) et LC3II (*Microtubule-associated protein 1 light chain 3-II*) qui jouent un rôle essentiel dans l'autophagie est diminuée dans le muscle âgé [48]. D'ailleurs, l'invalidation de l'ATG7 spécifiquement dans le muscle chez la souris adulte est suffisante pour induire un vieillissement précoce des souris, une atrophie musculaire et une diminution de la force [48].

Dysfonctionnement mitochondrial

D'après les données de la littérature, des dysfonctions mitochondriales (morphologiques, qualitatives et quantitatives) ont été mises en évidence dans les fibres musculaires vieillissantes [49, 50]. Dans des conditions physiologiques, les mitochondries produisent un faible niveau basal d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Dans le muscle âgé, le nombre de mitochondries endommagées est plus important, ce qui provoque une augmentation des ERO à l'origine du stress oxydatif [51]. Le stress oxydatif favorise l'atrophie musculaire en stimulant la protéolyse dépendante du SUP et augmente également la sensibilité des fibres musculaires à l'apoptose [52]. L'accumulation du nombre de mitochondries altérées dans le muscle vieillissant pourrait s'expliquer par une diminution de la mitophagie qui est un processus permettant d'éliminer les mitochondries, et celle-ci serait associée à une baisse de la biogénèse mitochondriale [53]. Une étude récente réalisée à partir d'une importante cohorte de sujet âgés sains et de patients atteints de sarcopénie a mis évidence une signature transcriptomique d'altération de la fonction mitochondriale spécifiquement dans les biopsies musculaires des patients atteints de sarcopénie [54].

Comment lutter contre la perte musculaire liée à l'âge ?

La sédentarité, l'inactivité physique et la malnutrition constituent les principaux facteurs de risque de sarcopénie [12]. La pratique régulière de l'exercice physique est reconnue comme étant le meilleur moyen de préserver la masse et la fonction musculaires au cours du vieillissement [55, 56]. Lorsque la pratique de l'exercice

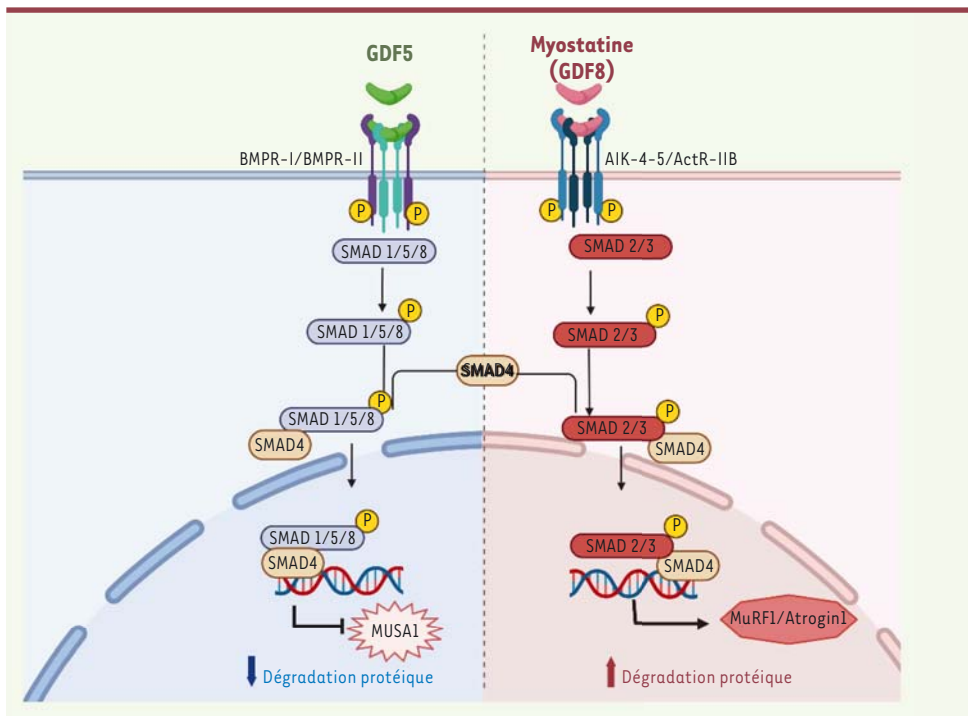


Figure 2. Les voies de signalisation du GDF5 et de la myostatine. La fixation du GDF5 sur ses récepteurs (BMPR-I et BMPR-II) induit la phosphorylation intracellulaire des protéines SMAD1/5/8. Les protéines SMAD1/5/8 phosphorylées s'associent avec SMAD4 pour former un complexe transcriptionnel dans le noyau et inhiber l'expression génique de MUSAI (Muscle ubiquitin ligase of SCF complex in atrophy-1), une E3 ubiquitine ligase impliquée dans la dégradation protéique via le SUP. La fixation de la myostatine (GDF8) sur ses récepteurs (Alk-4/-5 et ActR-IIB) induit la phosphorylation des protéines SMAD2/3. Les protéines SMAD2/3 s'associent

ensuite avec SMAD4 pour former un complexe transcriptionnel qui active l'expression génique des E3 ubiquitine ligases MuRF1 (Muscle RING Finger 1) et Atrogin-1 impliquées dans la dégradation protéique via le SUP.

physique est associée à un régime nutritionnel riche en acides aminés, les effets sur la masse musculaire et la force des personnes âgées sont plus importants [57]. Le ralentissement des effets du vieillissement sur le muscle dépend aussi de la sécrétion par le muscle de divers facteurs trophiques appelés myokines. Ces myokines, qui sont pour la plupart produites par le muscle en réponse à l'exercice, sont capables de stimuler la synthèse protéique, l'autophagie, la biogenèse mitochondriale et de diminuer l'inflammation, le stress oxydatif ainsi que de préserver l'innervation musculaire [58, 59]. La quantité circulante de certaines myokines telles que l'IGF-I (*Insulin-like Growth Factor-I*) ou l'apeline est diminuée dans le sérum des patients atteints de sarcopénie [60, 61]. Bien que la pratique de l'exercice soit actuellement le meilleur moyen de prévenir la sarcopénie, cette recommandation présente des limites. Chez certaines personnes âgées, en effet, l'exercice ne permet pas de limiter la perte musculaire sur le long terme [62]. De plus, les personnes très âgées ou les patients atteints de sarcopénie sévère peuvent présenter des difficultés de mobilité qui rend la pratique régulière de l'exercice physique contraignante voire impossible.

Les approches thérapeutiques évaluées en clinique

Les molécules thérapeutiques ayant fait l'objet d'une évaluation clinique en phase de développement avancée (phase 2) ciblent principalement un régulateur négatif de la masse musculaire : la myostatine (appelée également GDF8). La myostatine est une protéine musculaire pro-atrophique de la superfamille TGF- β (*Transforming Growth Factor β*) qui stimule la protéolyse musculaire dépendante

du SUP [63, 64] (Figure 2). À l'inverse, l'absence ou l'inhibition de la myostatine chez la souris induit une hypertrophie musculaire associée à une diminution des signaux cataboliques [65]. Des anticorps monoclonaux ciblant la myostatine ou son récepteur ont été testés en clinique chez des personnes âgées. Ces études ont montré que ces molécules augmentaient la masse musculaire mais sans avoir d'effets pertinents en matière de force et de performances physiques [66, 67].

Le GDF5 : un candidat thérapeutique potentiel

Le GDF5 (*Growth Differentiation Factor 5*) est un facteur circulant appartenant à la superfamille TGF- β et plus précisément à la famille des BMPs (*Bone Morphogenetic Proteins*). Le GDF5 active la voie de signalisation canonique des BMPs dépendante des protéines SMAD 1/5/8 [68] (Figure 2). Cette voie est opposée à celle de la myostatine. En tant que membre de la famille BMP, le GDF5 a été essentiellement décrit pour son rôle-clé dans la formation de l'os et du cartilage au cours du développement [69]. Plus récemment, des travaux ont montré que le GDF5 et sa signalisation jouent également un rôle déterminant dans l'homéostasie de la masse musculaire [70, 71]. La première description du GDF5 dans le muscle squelettique a

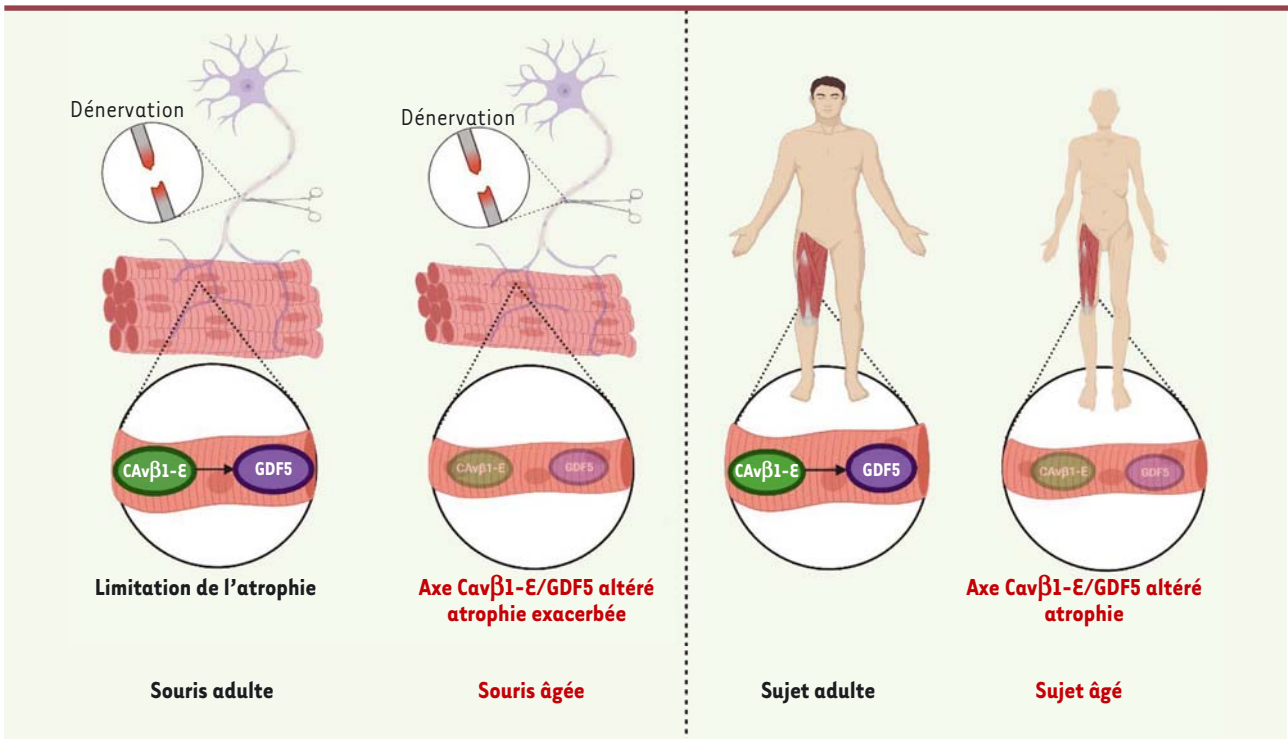


Figure 3. L'axe Cavβ1-E/GDF5 dans la préservation de la masse musculaire. Suite à une dénervation musculaire induite chez la souris adulte, un mécanisme de réponse compensatoire à l'atrophie se met en place dans le muscle afin de limiter l'atrophie. Ce mécanisme fait intervenir la protéine Cavβ1-E qui augmente et active l'expression du GDF5. Chez la souris, l'expression musculaire de Cavβ1-E étant diminuée, l'axe Cavβ1-E-GDF5 n'est pas correctement activé en réponse à la dénervation (atrophie musculaire exacerbée). L'expression de Cavβ1-E est diminuée dans les biopsies musculaires humaines des sujets sains âgés. Chez l'homme âgé, l'expression musculaire de Cavβ1-E et de GDF5 est positivement corrélée à la masse musculaire.

été rapportée dans l'étude réalisée par Sartori et collaborateurs. Ceux-ci ont démontré le rôle essentiel de cette protéine dans la préservation de la masse musculaire chez la souris [71]. A la suite d'une dénervation induite par section du nerf sciatique, la communication entre le nerf et le muscle étant interrompue, une atrophie musculaire massive se met en place. Dans ce contexte, ces travaux ont démontré que la protéine GDF5 augmentait dans le muscle et inhibait la dégradation protéique de celui-ci (mécanisme physiologique de réponse compensatoire) afin de limiter l'atrophie. Notre équipe a cherché à décrypter le mécanisme moléculaire à l'origine de l'activation du GDF5 (Figure 3). Nous avons récemment prouvé que la protéine Cavβ1-E était responsable de l'activation transcriptionnelle du GDF5 à la suite d'une dénervation [72]. La protéine Cavβ1-E est une isoforme embryonnaire de la sous-unité Cavβ1 du canal calcique voltage-dépendant Cav1.1. Cette sous-unité est connue pour son rôle dans le processus de couplage excitation-contraction en régulant l'activité de Cav1.1 et aussi pour sa fonction de régulateur transcriptionnel dans le noyau [73].

De plus, notre étude a mis en évidence une altération de l'axe Cavβ1-E/GDF5 dans le muscle vieillissant aussi bien chez la souris que chez l'homme (Figure 3). De ce fait, nous avons stimulé l'axe Cavβ1-E/GDF5 en surexprimant soit Cavβ1-E soit GDF5 dans le

muscle de souris âgées. Nos résultats ont montré que la surexpression de Cavβ1-E ou de GDF5 préserve la masse et la force musculaires [72]. Ces données ont permis d'identifier GDF5, qui est circulant, comme un candidat thérapeutique privilégié. De plus, GDF5 a été montré comme étant essentiel pour la réinnervation musculaire [74]; or ce processus est moins efficace dans le muscle âgé et, comme décrit précédemment, constituerait une des causes de sarcopénie [25]. Par ailleurs, un polymorphisme génétique récemment découvert dans le gène *GDF5* humain a été associé à une diminution de force chez les personnes âgées de plus de 65 ans [75]. Pour toutes ces raisons, notre équipe travaille actuellement sur la mise au point d'un traitement basé sur l'utilisation de la protéine GDF5 en tant que candidat médicament afin de lutter contre la sarcopénie. Nous évaluons également le bénéfice potentiel du GDF5 dans d'autres situations physiopathologiques conduisant à une atrophie musculaire (immobilisation prolongée, exposition à la microgravité et certaines maladies neuromusculaires).

Conclusion

Le vieillissement entraîne une diminution inévitable de la masse et de la fonction musculaires. Notre équipe a décrypté un mécanisme physiologique permettant au muscle de préserver sa masse et sa fonction en condition de dénervation. Nous avons montré que ce processus impliquant la protéine GDF5 est défaillant chez la souris âgée mais également chez l'homme. Nous avons démontré le bénéfice thérapeutique de la surexpression du GDF5 dans le maintien de la masse et de la fonction musculaires chez la souris âgée. Ainsi, la protéine GDF5 pourrait être un candidat thérapeutique prometteur dans la lutte contre la sarcopénie. ♦

SUMMARY

GDF5: a therapeutic candidate for combating sarcopenia

Sarcopenia is a complex age-related muscular disease affecting 10 to 16 % of people over 65 years old. It is characterized by excessive loss of muscle mass and strength. Despite a plethora of studies aimed at understanding the physiological mechanisms underlying this pathology, the pathophysiology of sarcopenia remains poorly understood. To date, there is no pharmacological treatment for this disease. In this context, our team develop therapeutic approaches based on the GDF5 protein to counteract the loss of muscle mass and function in various pathological conditions, including sarcopenia. After deciphering one of the molecular mechanisms governing GDF5 expression, we have demonstrated the therapeutic potential of this protein in the preservation of muscle mass and strength in aged mice. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- Volpi E, Nazemi R, Fujita S. Muscle tissue changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004 ; 7 : 405-10.
- Mitchell WK, Williams J, Atherton P, et al. Sarcopenia, Dynapenia, and the Impact of Advancing Age on Human Skeletal Muscle Size and Strength; a quantitative Review. *Front Physiol* 2012 ; 3 : 260.
- Cao L, Morley JE. Sarcopenia Is Recognized as an Independent Condition by an International Classification of Disease, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM) Code. *J Am Med Dir Assoc* 2016 ; 17 : 675-7.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2, Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019 ; 48 : 16-31.
- Gonthier R. Epidemiology, morbidity, mortality, cost to society and the individual, and main causes for falls. *Bull Acad Natl Med* 2014 ; 198 : 1025-39.
- Ethgen O, Beaudart C, Buckinx F, et al. The Future Prevalence of Sarcopenia in Europe: A Claim for Public Health Action. *Calcif Tissue Int* 2017 ; 100 : 229-34.
- Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia [ICFSR]: Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging* 2018 ; 22 : 1148-61.
- Cannataro R, Carbone L, Petro JL, et al. Sarcopenia: Etiology, Nutritional Approaches, and miRNAs. *Int J Mol Sci* 2021 ; 22 : 9724.
- Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *J Nutr Health Aging* 2009 ; 13 : 717-23.
- Dalle S, Rossmislova L, Koppo K. The Role of Inflammation in Age-Related Sarcopenia. *Front Physiol* 2017 ; 8 : 1045.
- Meng SJ, Yu LJ. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. *Int J Mol Sci* 2010 ; 11 : 1509-26.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. European Working Group on Sarcopenia in Older People, Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010 ; 39 : 412-23.
- Bao Z, Cui C, Chow SKH, et al. AChRs Degeneration at NMJ in Aging-Associated Sarcopenia-A Systematic Review. *Front Aging Neurosci* 2020 ; 12 : 597811.
- Ham DJ, Rüegg MA. Causes and consequences of age-related changes at the neuromuscular junction. *Curr Opin Physiol* 2018 ; 4 : 32-9.
- Soendenbroe C, Heisterberg MF, Schjerling P, et al. Molecular indicators of denervation in aging human skeletal muscle. *Muscle Nerve* 2019 ; 60 : 453-63.
- Piasecki M, Ireland A, Piasecki J, et al. Failure to expand the motor unit size to compensate for declining motor unit numbers distinguishes sarcopenic from non-sarcopenic older men. *J Physiol* 2018 ; 596 : 1627-37.
- Gospillou G, Picard M, Godin R, et al. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1α) in denervation-induced atrophy in aged muscle: facts and hypotheses. *Longev Healthspan* 2013 ; 2 : 13.
- Chai RJ, Vukovic J, Dunlop S, et al. Striking denervation of neuromuscular junctions without lumbar motoneuron loss in geriatric mouse muscle. *PLoS One* 2011 ; 6 : e28090.
- Taetzsch T, Valdez G. NMJ maintenance and repair in aging. *Curr Opin Physiol* 2018 ; 4 : 57-64.
- Gonzalez-Freire M, De Cabo R, Studenski SA, et al. The Neuromuscular Junction: Aging at the Crossroad between Nerves and Muscle. *Front Aging Neurosci* 2014 ; 6 : 208.
- Hepple RT, CL Rice. Innervation and neuromuscular control in ageing skeletal muscle. *J Physiol* 2016 ; 594 : 1965-78.
- Hettwer S, Dahinden P, Kucsera S, et al. Elevated levels of a C-terminal agrin fragment identifies a new subset of sarcopenia patients. *Exp Gerontol* 2013 ; 48 : 69-75.
- Kang H, Tian L, Mikesch M et al. Terminal Schwann cells participate in neuromuscular synapse remodeling during reinnervation following nerve injury. *J Neurosci* 2014 ; 34 : 6323-6333.
- Barik A, Li L, Sathyamurthy A, et al. Schwann Cells in Neuromuscular Junction Formation and Maintenance. *J Neurosci* 2016 ; 36 : 9770-81.
- Aare S, Spendiff S, Vuda M, et al. Failed reinnervation in aging skeletal muscle. *Skelet Muscle* 2016 ; 6 : 29.
- Snyder-Warwick AK, Satoh A, Santosa KB, et al. Hypothalamic Sirt1 protects terminal Schwann cells and neuromuscular junctions from age-related morphological changes. *Ageing Cell* 2018 ; 17 : e12776.
- Dumont NA, Bentzinger CF, Sincennes MC, et al. Satellite Cells and Skeletal Muscle Regeneration. *Compr Physiol* 2015 ; 5 : 1027-59.
- Muñoz-Cánoves P, Neves J, Sousa-Victor P. Understanding muscle regenerative decline with aging: new approaches to bring back youthfulness to aged stem cells. *FEBS J* 2020 ; 287 : 406-16.
- Moiseeva V, Cisneros A, Sica V, et al. Senescence atlas reveals an aged-like inflamed niche that blunts muscle regeneration. *Nature* 2023 ; 613 : 169-78.
- Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ, et al. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* 2005 ; 433 : 760-4.
- Kadi F, Charifi N, Denis C, et al. Satellite cells and myonuclei in young and elderly women and men. *Muscle Nerve* 2004 ; 29 : 120-7.
- Verdijk LB, Koopman R, Schaart G, et al. Satellite cell content is specifically reduced in type II skeletal muscle fibers in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007 ; 292 : E151-7.
- Keefe AC, Lawson JA, Flygare SD, et al. Muscle stem cells contribute to myofibers in sedentary adult mice. *Nat Commun* 2015 ; 6 : 7087.
- Brack AS, Bildsoe H, Hughes SM. Evidence that satellite cell decrement contributes to preferential decline in nuclear number from large fibres during murine age-related muscle atrophy. *J Cell Sci* 2005 ; 118 : 4813-21.
- Chakkalakal JV, Jones KM, Basson MA, et al. The aged niche disrupts muscle stem cell quiescence. *Nature* 2012 ; 490 : 355-60.
- Liu W, Klose A, Forman S, et al. Loss of adult skeletal muscle stem cells drives age-related neuromuscular junction degeneration. *Elife* 2017 ; 6 : e26464.
- Fry CS, Lee JD, Mula J, et al. Inducible depletion of satellite cells in adult, sedentary mice impairs muscle regenerative capacity without affecting sarcopenia. *Nat Med* 2015 ; 21 : 76-80.
- Bilodeau PA, Coyne ES, Wing SS. The ubiquitin proteasome system in atrophying skeletal muscle: roles and regulation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016 ; 311 : C392-403.
- Gumucio JP, Mendias CL. Atrogin-1, MuRF-1, and sarcopenia. *Endocrine* 2013 ; 43 : 12-21.
- Altun M, Besche HC, Overkleeft HS, et al. Muscle wasting in aged, sarcopenic rats is associated with enhanced activity of the ubiquitin proteasome pathway. *J Biol Chem* 2010 ; 285 : 39597-608.
- Antuña E, Cachán-Vega C, Bermejo-Millo JC, et al. Inflammaging: Implications in Sarcopenia. *Int J Mol Sci* 2022 ; 23 : 15039.

RÉFÉRENCES

42. Bian AL, Hu HY, Rong YD, et al. A study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory factors IL-6 and TNF- α . *Eur J Med Res* 2017 ; 22 : 25.
43. Cuthbertson D, Smith K, Babraj J, et al. Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *FASEB J* 2005 ; 19 : 422-4.
44. Guillet C, Prod'homme M, Balage M, et al. Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans. *FASEB J* 2004 ; 18 : 1586-7.
45. Balagopal P, Rooyackers OE, Adey DB, et al. Effects of aging on in vivo synthesis of skeletal muscle myosin heavy-chain and sarcoplasmic protein in humans. *Am J Physiol* 1997 ; 273 : E790-800.
46. Sartori R, Romanello V, Sandri M. Mechanisms of muscle atrophy and hypertrophy: implications in health and disease. *Nat Commun* 2021 ; 12 : 330.
47. Jiao J, Demontis F. Skeletal muscle autophagy and its role in sarcopenia and organismal aging. *Curr Opin Pharmacol* 2017 ; 34 : 1-6.
48. Masiero E, Agatea L, Mammucari C, et al. Autophagy is required to maintain muscle mass. *Cell Metab* 2009 ; 10 : 507-15.
49. Goupillou G, Bourdel-Marchasson I, Rouland R, et al. Mitochondrial energetics is impaired in vivo in aged skeletal muscle. *Aging Cell* 2014 ; 13 : 39-48.
50. Ferri E, Marzetti E, Calvani R, et al. Role of Age-Related Mitochondrial Dysfunction in Sarcopenia. *Int J Mol Sci* 2020 ; 21 : 5236.
51. Seo DY, Lee SR, Kim N, et al. Age-related changes in skeletal muscle mitochondria: the role of exercise. *Integr Med Res* 2016 ; 5 : 182-6.
52. Chabi B, Ljubicic V, Menzies KJ, et al. Hood, Mitochondrial function and apoptotic susceptibility in aging skeletal muscle. *Aging Cell* 2008 ; 7 : 2-12.
53. Leduc-Gaudet JP, Hussain SNA, Barreiro E, et al. Mitochondrial Dynamics and Mitophagy in Skeletal Muscle Health and Aging. *Int J Mol Sci* 2021 ; 22 : 8179.
54. Migliavacca E, Tay SKH, Patel HP, et al. Mitochondrial oxidative capacity and NAD⁺ biosynthesis are reduced in human sarcopenia across ethnicities. *Nat Commun* 2019 ; 10 : 5808.
55. Shen Y, Shi Q, Nong K, et al. Exercise for sarcopenia in older people: A systematic review and network meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2023 ; 14 : 1199-211.
56. Langhammer B, Bergland A, Rydwick E. The Importance of Physical Activity Exercise among Older People. *Biomed Res Int* 2018 ; 2018 : 7856823.
57. Wu PY, Huang KS, Chen KM, et al. Exercise, Nutrition, and Combined Exercise and Nutrition in Older Adults with Sarcopenia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Maturitas* 2021 ; 145 : 38-48.
58. Han L, Wu S, Hu P. The functions of sarcopenia related myokines. *Transl Med Aging* 2018 ; 2 : 38-41.
59. Yoo SZ, No MH, Heo JW, et al. Role of exercise in age-related sarcopenia. *J Exerc Rehabil* 2018 ; 14 : 551-8.
60. Widajanti N, Soelistijo S, Hadi U, et al. Association between Sarcopenia and Insulin-Like Growth Factor-1, Myostatin, and Insulin Resistance in Elderly Patients Undergoing Hemodialysis. *J Aging Res* 2022 ; 2022 : 1327332.
61. Vinel C, Lukjanenko L, Batut A, et al. The exerkin apelin reverses age-associated sarcopenia. *Nat Med* 2018 ; 24 : 1360-71.
62. De Mello RGB, Dalla Corte RR, Gioscia J, et al. Effects of Physical Exercise Programs on Sarcopenia Management, Dynapenia, and Physical Performance in the Elderly: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *J Aging Res* 2019 ; 2019 : 1959486.
63. Durieux AC, Amirouche A, Banzet S, et al. Ectopic expression of myostatin induces atrophy of adult skeletal muscle by decreasing muscle gene expression. *Endocrinology* 2007 ; 148 : 3140-7.
64. McFarlane C, Plummer E, Thomas M, et al. Myostatin induces cachexia by activating the ubiquitin proteolytic system through an NF-kappaB-independent, FoxO1-dependent mechanism. *J Cell Physiol* 2006 ; 209 : 501-14.
65. Lipina C, Kendall H, McPherron AC, et al. Mechanisms involved in the enhancement of mammalian target of rapamycin signalling and hypertrophy in skeletal muscle of myostatin-deficient mice. *FEBS Lett* 2010 ; 584 : 2403-8.
66. Rooks D, Praestgaard J, Hariy S, et al. Treatment of Sarcopenia with Bimagrumab: Results from a Phase II, Randomized, Controlled, Proof-of-Concept Study. *J Am Geriatr Soc* 2017 ; 65 : 1988-95.
67. Becker C, Lord SR, Studenski SA, Warden SJ, et al. STEADY Group, Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers: a proof-of-concept, randomised, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015 ; 3 : 948-57.
68. Bragdon B, Moseychuk O, Saldanha S, et al. Bone morphogenetic proteins: a critical review. *Cell Signal* 2011 ; 23 : 609-20.
69. Francis-West PH, Abdelfattah A, Chen P, et al. Mechanisms of GDF-5 action during skeletal development. *Development* 1999 ; 126 : 1305-15.
70. Winbanks CE, Chen JL, Qian H, et al. The bone morphogenetic protein axis is a positive regulator of skeletal muscle mass. *J. Cell Biol* 2013 ; 203 : 345-57.
71. Sartori R, Schirwis E, Blaauw B, et al. BMP signaling controls muscle mass. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 1309-18.
72. Traoré M, Gentil C, Benedetto C, et al. An embryonic Cav β 1 isoform promotes muscle mass maintenance via GDF5 signaling in adult mouse. *Sci Transl Med* 2019 ; 11 : eaaw1131.
73. Taylor J, Pereyra A, Zhang T, et al. The Cav β 1a subunit regulates gene expression and suppresses myogenin in muscle progenitor cells. *J Cell Biol* 2014 ; 205 : 829-46.
74. Macpherson PCD, Farshi P, Goldman D. Dach2-Hdac9 signaling regulates reinnervation of muscle endplates. *Development* 2015 ; 142 : 4038-48.
75. Jones G, Trajanoska K, Santanasto AJ, et al. Genome-wide meta-analysis of muscle weakness identifies 15 susceptibility loci in older men and women. *Nat Commun* 2021 ; 12 : 654.

TIRÉS À PART

M. Traoré



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

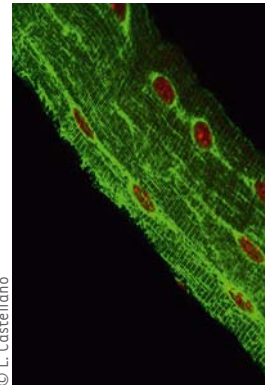
CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org

► Les muscles striés squelettiques sont constitués de cellules post-mitotiques et multinucléées : les fibres musculaires, dans lesquelles les noyaux sont régulièrement espacés et positionnés à leur périphérie. Ce positionnement spécifique des noyaux, nécessaire au bon fonctionnement du muscle, est essentiellement régulé par le réseau microtubulaire et ses partenaires protéiques. De nombreuses pathologies musculaires présentent une altération à la fois de l'organisation du réseau microtubulaire et du positionnement nucléaire, comme observé dans la Dystrophie Musculaire de Duchenne, les myopathies centronucléaires ou certaines maladies neuromusculaires. L'importance de l'interactome microtubulaire et son influence dans le maintien de l'homéostasie du muscle strié squelettique est un enjeu capital dans la compréhension des pathologies musculaires. ◀

Réseau microtubulaire et fonctionnalité du muscle strié squelettique

Léa Castellano, Vincent Gache



© L. Castellano

Institut NeuroMyoGène, CNRS
UMR 5261 - Inserm U1315,
Université Claude Bernard
Lyon 1, France.
lea.castellano@univ-lyon1.fr

Les muscles striés squelettiques sont des cellules géantes résultant de la fusion de cellules progénitrices spécialisées appelées myoblastes. Ces cellules musculaires, aussi appelées fibres musculaires (ou myofibrilles) contiennent par conséquent des centaines de noyaux qui ont la particularité d'être régulièrement espacés tout le long de la fibre musculaire et positionnés à la périphérie de celle-ci, en conditions physiologiques (Figure 1A). Certains noyaux ne suivent pas cette règle et s'agrègent par petits groupes dans des zones spécifiques comme la jonction neuromusculaire et la jonction myotendineuse [1]. Le processus de différenciation musculaire requiert l'expression successive de facteurs de transcription spécifiques appelés facteurs de régulation myogéniques (ou MRFs). Ceux-ci contrôlent l'expression de protéines exclusivement associées à la myofibrillogénèse et permettent la maturation des fibres en cellules contractiles (Figure 1B-C). La distribution régulièrement espacée des noyaux et leur positionnement en périphérie façonnent des domaines nucléaires dans la fibre musculaire. Ceux-ci sont définis

comme des territoires théoriques contrôlés transcriptionnellement par chaque noyau et garantissant une intégrité fonctionnelle et coordonnée tout le long de la myofibrille [2]. Des études ont démontré que l'altération de la localisation des noyaux dans les fibres musculaires est associée à une mauvaise fonctionnalité de ces dernières, suggérant que des déplacements aberrants et/ou le changement de forme des noyaux au sein de la fibre musculaire pourraient contribuer à une dégradation progressive de la fonction musculaire [2]. On sait désormais que les forces mécaniques internes et externes appliquées aux cellules contribuent à des changements à la fois de la structure et de la composition de l'enveloppe nucléaire et par conséquent contrôlent l'organisation de la chromatine et l'expression génique [3,4]. Trois réseaux de cytosquelette ont été identifiés dans les cellules comme contributeurs à cette mécano-transduction : les filaments d'actine, les filaments intermédiaires et les microtubules. Parmi ceux-ci, le réseau microtubulaire apparaît comme un acteur clé dans la régulation de cet équilibre des forces à l'intérieur de la fibre musculaire. Dans les premières étapes du développement des myofibrilles, les microtubules (MTs) sont des structures essentielles à la formation des domaines nucléaires. Elles servent de guide pour la polarisation des cellules et de socle pour la répartition des noyaux dans les fibres musculaires, ceci en partie grâce à la contribution de nombreux moteurs moléculaires (dynéines et kinésines) et de protéines associées aux microtubules (MAPs) (MAP7, Clip190...) (Figure 1C) [5].

Les MTs sont présents dans toutes les cellules eucaryotes, formant une structure dynamique en perpétuel remodelage. Les MTs sont composés

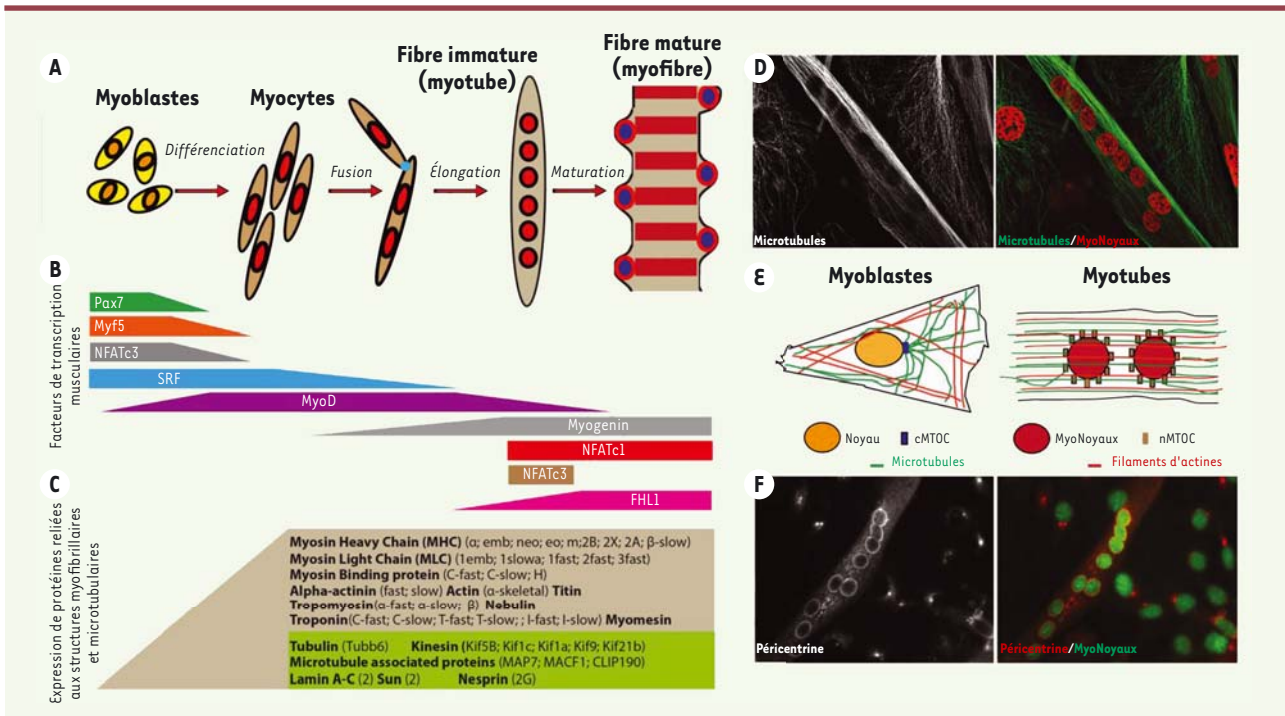


Figure 1. Schéma simplifié de la formation d'une myofibre et de l'organisation du réseau microtubulaire au cours de la différenciation musculaire. **A/B/C.** Représentation schématique des étapes de la formation d'une fibre musculaire (**A**) accompagnée des vagues d'activation successives des facteurs de régulation myogénique (**B**) ainsi que des protéines de l'appareil contractile et protéines associées au réseau microtubulaire (**C**). **D.** Immunofluorescence représentant l'organisation du réseau microtubulaire dans les fibres musculaires immatures. Les microtubules sont représentés en vert et les noyaux en rouge sur le panel de droite. **E.** Représentation schématique de l'organisation du réseau microtubulaire dans des cellules mononucléées non-différenciées (gauche) et dans des fibres musculaires immatures (droite). **F.** Exemple de localisation de la péricentrine autour de l'enveloppe nucléaire dans des fibres musculaires immatures. La péricentrine est représentée en rouge et les noyaux en vert.

d'hétérodimères de tubuline- α et - β qui s'associent longitudinalement en une structure appelée protofilament. Ils s'agencent ensuite latéralement pour former un tube creux de 25 nm de diamètre [6]. Les MTs sont des structures intrinsèquement dynamiques pouvant s'assembler ou se désassembler dans la cellule. Leur dynamique peut être régulée par (1) leur composition (différentes isoformes sont possibles), (2) leurs modifications post-traductionnelles (tyrosination, acétylation...) et (3) leurs interacteurs dans la cellule, comme les MAPs ou les moteurs moléculaires (Figure 1C) [7]. Les MTs sont essentiels pour le bon positionnement des organites dans la cellule, pour le transport intracellulaire ou encore pour la formation du fuseau mitotique au cours de la division cellulaire, l'ensemble contribuant au bon fonctionnement biologique des cellules [8,9]. Le réseau microtubulaire assure aussi l'organisation des noyaux dans les fibres musculaires en développement [10-13]. En effet, au cours de la différenciation des cellules musculaires, l'architecture du réseau microtubulaire est totalement remaniée, structurant un réseau antiparallèle entre chaque noyau dans les myotubes (Figure 1D) et aboutissant dans les fibres musculaires matures à la formation d'un réseau tridimensionnel [14]. Ce remaniement est rendu possible par la réorganisation du centre de nucléation des microtubules au cours de la myogenèse. Dans les cellules mononucléées non différenciées, les MTs émanent

principalement de façon radiale dans le cytoplasme, à partir du centrosome, juxtaposé au noyau. Dans les fibres musculaires en formation, le centrosome n'existe plus et une partie de ses composants se retrouvent libérés dans le cytoplasme. L'expression spécifique de protéines du complexe LINC (*Linker of Nucleoskeleton and Cytoskeleton*), telle que la nesprine-2, au niveau de l'enveloppe nucléaire, permet la relocalisation d'autres acteurs comme la péricentrine au niveau de la membrane des noyaux des fibres musculaires, formant ainsi un centre de nucléation des MTs nucléaires (nMTOC) (Figure 1E-F). Cette nouvelle organisation permet aux MTs de relocaliser en zone périnucléaire de nombreuses protéines pour former un grillage protecteur autour des noyaux périphériques [15]. Ce nouvel équilibre de forces mécaniques ainsi appliquées sur l'enveloppe nucléaire dans les fibres musculaires matures permet le maintien de l'intégrité transcriptionnelle de celles-ci.

De nombreuses myopathies sont associées à une dérégulation à la fois de l'organisation des MTs et à une altération du positionnement nucléaire.

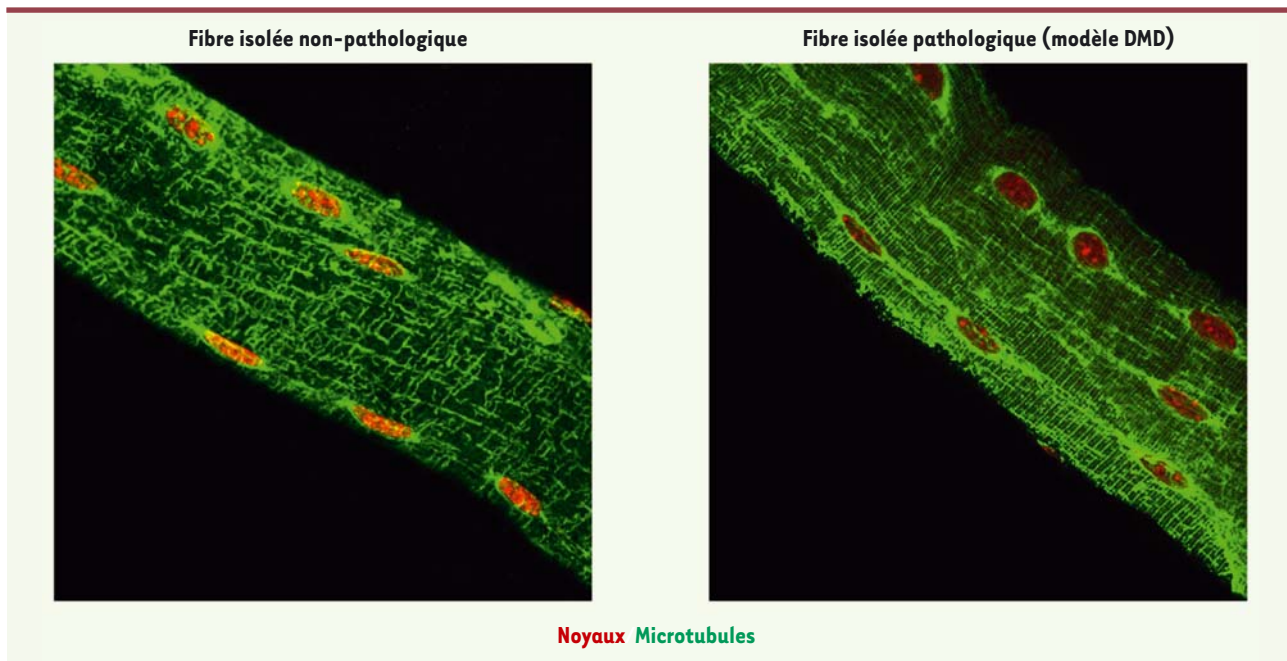


Figure 2. Comparaison du réseau microtubulaire en condition physiologique et pathologique. Immunofluorescence sur fibres musculaires isolées, réalisées sur le *Tibialis Anterior* de souris contrôle (condition non-pathologique, gauche) ou de souris modèle de la myopathie de Duchenne (mdx, condition pathologique, droite). Les noyaux sont représentés en rouge et les MTs en vert.

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie génétique causée par la perte de l'expression d'une protéine associée aux MTs, la dystrophine, conduisant à une forte perturbation de l'organisation du réseau des MTs [16,17] (Figure 2). La dystrophine contribue au maintien de l'architecture musculaire en participant au complexe transmembranaire reliant le cytosquelette à l'environnement extracellulaire [18]. La surexpression d'un isotype spécifique de la tubuline- β (Tubb6) participe également à la désorganisation du réseau microtubulaire dans la DMD [19].

L'absence de facteurs d'ancrage du réseau microtubulaire à d'autres cytosquelettes, tel que la protéine MACF1, conduit à des pathologies neuromusculaires [20]. En absence de MACF1, une altération du réseau microtubulaire le long de la fibre musculaire et au niveau de la jonction neuromusculaire (JNM) est observée. Ce phénotype s'accompagne d'une internalisation des noyaux au sein de la fibre musculaire et d'une diminution du recrutement de ceux-ci au niveau de la JNM [13].

Certaines pathologies neuromusculaires sont également associées à un défaut de modifications post-traductionnelles de la tubuline. En effet, la stabilisation des MTs est en partie rendue possible grâce à son acétylation et est nécessaire pour garantir l'intégrité fonctionnelle des JNMs [21]. L'intégrité fonctionnelle du tissu cardiaque peut également être affectée par une désorganisation du réseau microtubulaire liée à une connexion entre la dynamique des MTs et leur tyrosination [22].

La sarcopénie est une pathologie liée à l'âge, elle se définit par une baisse progressive et généralisée de la masse musculaire, de la force et de la performance physique au cours du vieillissement. L'accumulation de ces facteurs entraîne des changements de dynamique des fibres musculaires. En effet, les MTs sont plus rigides et plus stables, et

le trafic des organelles dans la cellule est perturbé. De façon remarquable, les noyaux ne sont plus localisés à la périphérie des fibres musculaires mais ont tendance à être internalisés, le mécanisme de mécano-transduction étant également modifié. Par conséquent, l'homéostasie cellulaire en général est affectée [23]. D'autres pathologies se caractérisent par une désorganisation générale de la fibre musculaire, avec un positionnement anormal d'organelles et une centralisation de la localisation des noyaux, qui ne sont pas associées à un processus de régénération musculaire [24,25]. Ces pathologies sont appelées myopathies centronucléaires (CNMs). La faiblesse musculaire est une caractéristique commune à tous les patients mais leur sévérité est très variable [26]. Le lien entre l'altération du réseau microtubulaire et les phénotypes cellulaires observés dans les CNMs ne sont pas parfaitement établis. Un des gènes impliqués dans les CNMs est celui codant la dynamine 2 (DNM2), qui est une MAP [27]. Compte tenu de l'importance des MAPs dans la dynamique du réseau microtubulaire, il est envisageable que cette protéine puisse contrôler localement l'architecture des MTs, par exemple, en interférant avec la fonction du centre de nucléation des microtubules dans les fibres musculaires.

Compte tenu de l'importance des MTs dans de nombreux processus cellulaires et notamment dans le maintien de l'homéostasie du muscle squelettique, comprendre comment les MTs sont régulés et leur rôle



est un enjeu capital dans la compréhension des pathologies musculaires. La compréhension détaillée de ce réseau dans les myopathies pourrait identifier les MTs et/ou certains interacteurs, comme cibles thérapeutiques communes à ces pathologies. Certaines études ont déjà montré leur efficacité. En effet, la régulation pharmacologique de HDAC6 permet d'améliorer le phénotype musculaire du modèle murin de la DMD [28]. ♦

SUMMARY

Microtubular network and functionality of the striated skeletal muscle

Striated skeletal muscles are made of post-mitotic and multinucleated cells: muscle fibers, in which nuclei are regularly spaced and positioned at their periphery. The specific positioning of nuclei, necessary for the proper functioning of the muscle, is mainly regulated by the microtubule network and partner proteins. Many muscular pathologies present alterations in both the organization of the microtubule network and nuclear positioning, as observed in Duchenne Muscular Dystrophy, centronuclear myopathies or various neuromuscular diseases. The importance of the microtubule interactome and its influence in the maintenance of skeletal muscle homeostasis is a key issue in understanding muscle diseases. ♦

LIENS D'INTÉRÊT


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

RÉFÉRENCES

- Roman W, Gomes ER. Nuclear positioning in skeletal muscle. *Semin Cell Dev Biol* 2018 ; 82 : 51-6.
- Gundersen K, Bruusgaard JC. Nuclear domains during muscle atrophy: nuclei lost or paradigm lost? *J Physiol* 2008 ; 586 : 2675-81.
- Kirby TJ, Lammerding J. Emerging views of the nucleus as a cellular mechanosensor. *Nat Cell Biol* 2018 ; 20 : 373-81.
- Janin A, Gache V. Nesprins and Lamins in Health and Diseases of Cardiac and Skeletal Muscles. *Front Physiol* 2018 ; 9 : 1277.
- Gache V, Gomes ER, Cadot B. Microtubule motors involved in nuclear movement during skeletal muscle differentiation. *Mol Biol Cell* 2017 ; 28 : 865-74.
- Goodson HV, Jonasson EM. Microtubules and Microtubule-Associated Proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018 ; 10 : a022608.
- Hawkins T, Mirigian M, Selcuk Yasar M, et al. Mechanics of microtubules. *J Biomech* 2010 ; 43 : 23-30.
- Rahkila P, Väänänen K, Saraste J, et al. Endoplasmic reticulum to Golgi trafficking in multinucleated skeletal muscle fibers. *Exp Cell Res* 1997 ; 234 : 452-64.
- McIntosh JR. Mitosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016 ; 8 : a023218.
- Metzger T, Gache V, Xu M, et al. MAP and kinesin-dependent nuclear positioning is required for skeletal muscle function. *Nature* 2012 ; 484 : 120-4.
- Folker ES, Baylies MK. Nuclear positioning in muscle development and disease. *Front Physiol* 2013 ; 4 : 363.
- Cadot B, Gache V, Vasyutina E, et al. Nuclear movement during myotube formation is microtubule and dynein dependent and is regulated by Cdc42, Par6 and Par3. *EMBO Rep* 2012 ; 13 : 741-9.
- Ghasemizadeh A, Christin E, Guiraud A, et al. MACF1 controls skeletal muscle function through the microtubule-dependent localization of extra-synaptic myonuclei and mitochondria biogenesis. *Elife* 2021 ; 10 : e70490.
- Bugnard E, Zaal KJM, Ralston E. Reorganization of microtubule nucleation during muscle differentiation. *Cell Motil Cytoskeleton* 2005 ; 60 : 1-13.
- Wang S, Reuveny A, Volk T. Nesprin provides elastic properties to muscle nuclei by cooperating with spectraplakins and EB1. *J Cell Biol* 2015 ; 209 : 529-38.
- Prins KW, Humston JL, Mehta A, et al. Dystrophin is a microtubule-associated protein. *J Cell Biol* 2009 ; 186 : 363-9.
- Oddoux S, Randazzo D, Kenea A, et al. Misplaced Golgi Elements Produce Randomly Oriented Microtubules and Aberrant Cortical Arrays of Microtubules in Dystrophic Skeletal Muscle Fibers. *Front Cell Dev Biol* 2019 ; 7 : 176.
- Judge LM, Haraguchiln M, Chamberlain JS. Dissecting the signaling and mechanical functions of the dystrophin-glycoprotein complex. *J Cell Sci* 2006 ; 119 : 1537-1546.
- Randazzo D, Khaliq U, Belanto JJ, et al. Persistent upregulation of the β -tubulin tubb4, linked to muscle regeneration, is a source of microtubule disorganization in dystrophic muscle. *Hum Mol Genet* 2019 ; 28 : 1117-35.
- Kang L, Liu Y, Jin Y, et al. Mutations of MACF1, Encoding Microtubule-Actin Crosslinking-Factor 1, Cause Spectraplaklinopathy. *Front Neurol* 2019 ; 10 : 1335.
- Osseni A, Ravel-Chapuis A, Thomas JL, et al. HDAC6 regulates microtubule stability and clustering of AChRs at neuromuscular junctions. *J Cell Biol* 2020 ; 219 : e201901099.
- Sanyal C, Pietsch N, Ramirez Rios S, et al. The de-tyrosination/re-tyrosination cycle of tubulin and its role and dysfunction in neurons and cardiomyocytes. *Semin Cell Dev Biol* 2023 ; 137 : 46-62.
- Bruusgaard JC, Liestøl K, Gundersen K. Distribution of myonuclei and microtubules in live muscle fibers of young, middle-aged, and old mice. *J Appl Physiol* 2006 ; 100 : 2024-30.
- Jungbluth H, Wallgren-Petersson C, Laporte J. Centronuclear (myotubular) myopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2008 ; 3 : 26.
- Romero NB, Bitoun M. Centronuclear myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2011 ; 18 : 250-6.
- Susman RD, Quijano-Roy S, Yang N, et al. Expanding the clinical, pathological and MRI phenotype of DN2-related centronuclear myopathy. *Neuromuscul Disord* 2010 ; 20 : 229-37.
- Bitoun M, Maugey S, Jeannot PY, et al. Mutations in dynamin 2 cause dominant centronuclear myopathy. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 1207-9.
- Osseni A, Ravel-Chapuis A, Belotti E, et al. Pharmacological inhibition of HDAC6 improves muscle phenotypes in dystrophin-deficient mice by downregulating TGF- β via Smad3 acetylation. *Nat Commun* 2022 ; 13 : 7108.

TIRÉS À PART

L. Castellano



Tarifs d'abonnement m/s - 2023


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



► Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) sont des affections génétiquement et phénotypiquement très hétérogènes responsables d'un déficit de la transmission neuromusculaire. Les formes dites post-synaptiques sont les plus fréquentes des SMC, et parmi elles, le déficit en récepteur à l'acétylcholine (*low expressor*) est le mécanisme physiopathologique le plus souvent en cause. Les SMC avec anomalies cinétiques du récepteur à l'acétylcholine sont beaucoup plus rares et à l'origine de tableaux cliniques à l'issue parfois dramatique. On en dénombre deux types : le syndrome du canal lent et le syndrome du canal rapide. Leur diagnostic et leur prise en charge thérapeutique sont spécifiques à chaque type. Dans ce travail, nous détaillerons leurs aspects phénotypiques respectifs en les illustrant par les observations de trois familles algériennes. ◀

Les syndromes myasthéniques congénitaux avec anomalies cinétiques du récepteur à l'acétylcholine

Mohamed Islam Kediha¹, Meriem Tazir¹,
Damien Sternberg², Bruno Eymard³, Lamia Ali Pacha¹



© V. Allamand

¹Service de Neurologie, CHU Mustapha Bacha, Place 1^{er} mai, 16000 Alger, Algérie. Université Benyoucef Benkhedda, Alger 1.

²Myogenetics unit, Département de biochimie métabolique, Hôpital universitaire Pitié-Salpêtrière, 75651 Paris Cedex 13, France.

³Fondation Rothschild, Paris, France.

kediha.islam@gmail.com

Les syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) constituent un groupe d'affections génétiques très hétérogènes à l'origine d'un dysfonctionnement de la jonction neuromusculaire (JNM). Il s'agit de maladies dans lesquelles la transmission neuromusculaire (TNM) est compromise par des perturbations spécifiques siégeant aux niveaux présynaptique, synaptique ou post-synaptique. Leur hétérogénéité phénotypique et leur rareté font que neurologues et pédiatres en ont une expérience limitée, y compris chez les spécialistes en pathologie neuromusculaire. Trente cinq gènes responsables de SMC ont été identifiés à ce jour [1].

Lorsqu'un SMC est suspecté, la démarche diagnostique repose sur la combinaison de trois éléments majeurs : 1. *Le syndrome myasthénique* : faiblesse et/ou fatigabilité des muscles des ceintures et des muscles oculobulbaires, fluctuation à court terme (dans la journée), ou à long terme (semaines ou mois), avec présence d'un bloc neuromusculaire à l'ENMG après stimulation nerveuse répétitive (SNR), ou d'un dédoublement du potentiel global d'action musculaire (PGAM). En période néonatale, les principaux signes à rechercher sont le déficit

de la succion et du cri, des épisodes aigus de dyspnée et/ou un ptosis. Une fatigabilité musculaire anormale est plutôt retrouvée en période infantile ou juvénile. 2. *L'origine congénitale* est évoquée devant le début précoce, une histoire familiale positive, et une hérédité le plus souvent autosomique récessive. 3. *La négativité des auto-anticorps* (AC) dirigés contre le récepteur à l'acétyl choline (RACH) et la protéine MuSK.

Il a été proposé de classer les SMC en trois groupes selon le type de dysfonction de la JNM : SMC pré synaptique, SMC synaptique et SMC post synaptique sans oublier les SMC dans lesquels des déficits portant sur les protéines de glycosylation ont été identifiés (voir Figure 1). Les SMC post synaptiques sont les plus fréquents et sont essentiellement dus à un déficit quantitatif (dit « *Low Expressor* ») ou à des anomalies fonctionnelles du RACH (voir Figure 2). La composition du RACH chez l'adulte est de type $\alpha 2\beta\gamma\delta$. La sous-unité epsilon (δ) est le siège du plus grand nombre de variants pathogènes dont la mutation fondatrice décrite au Maghreb [2]. Toujours parmi les SMC post synaptiques, on retrouve des anomalies cinétiques spécifiques du RACH, qui entraînent des ouvertures de canal anormalement prolongées (syndrome du canal lent ou *Slow Channel Syndrome* SCS, ou SMC de type 1A), ou anormalement brèves (syndrome du canal rapide ou *Fast channel Syndrome* FCS, ou SMC de type 1B), avec des effets délétères sur la JNM.

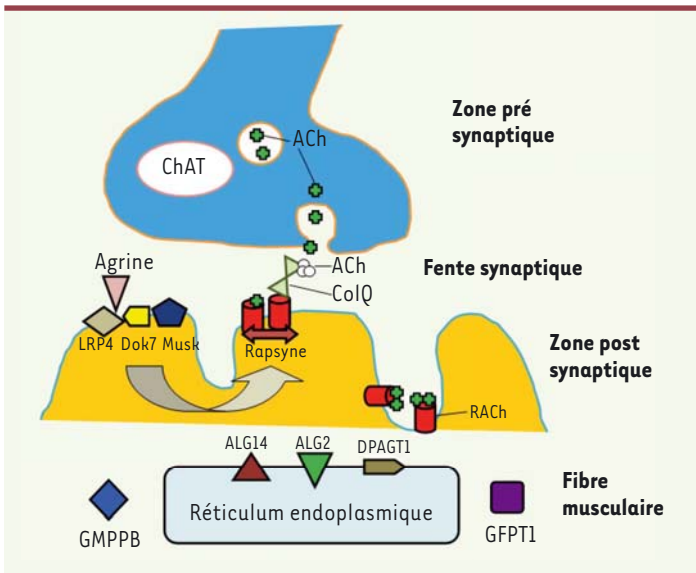


Figure 1. La jonction neuromusculaire : interactions des principales protéines et enzymes impliquées (DR Kediha M).

Le syndrome du canal lent (SCS)

Il s'agit de l'anomalie cinétique du RACH la plus fréquente parmi les SMC. Ce syndrome référencé SMC de type 1A est de transmission autosomique dominante (AD). Il est caractérisé par l'allongement du temps d'ouverture du RACH, mise en évidence par étude micro-électrophysiologique, d'où le nom de « canal lent ». Ce syndrome partage certains traits avec le déficit en acétylcholinestérase (AChE) résultant de mutations dans le gène codant la queue du collagène (*COLQ*).

Le SCS est causé par des mutations aboutissant à un gain de fonction dans les domaines de liaison aux ligands extracellulaires du RACH, prolongeant ainsi la décroissance des potentiels synaptiques. Ceci engendre un blocage de la désensibilisation du RACH avec des dommages musculaires secondaires par surcharge en calcium. Cette surcharge cationique prolongée va induire un état myopathique, une perte secondaire en récepteurs ainsi qu'une altération architecturale de la JNM [3]. Les mutations dans le domaine de liaison aux ligands améliorent l'affinité pour l'acétylcholine (ACh), ralentissant sa dissociation du récepteur, lequel s'ouvre à plusieurs reprises pendant la période d'occupation agoniste. Comme dans les déficits en AChE, les potentiels synaptiques prolongés dépassent la période réfractaire absolue de la fibre musculaire et déclenchent des potentiels d'action répétitifs constituant ainsi un test électrodiagnostique connu sous le nom de double potentiel global d'action musculaire. Les différentes sous-unités du récepteur peuvent être impliquées [4]. Les mutations les plus fréquentes intéressent la sous-unité alpha.

Cliniquement, le SCS est caractérisé par une atteinte sélective et sévère des muscles cervicaux, scapulaires, dorsaux et surtout, des extenseurs des poignets et des doigts. Les anticholinestérasiques (ACÉs) peuvent l'aggraver et sont donc contre indiqués.

Trois arguments orientent vers un SCS :

- L'hérédité autosomique dominante.

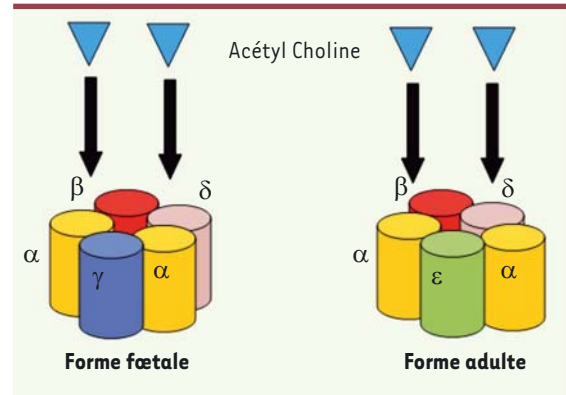


Figure 2. Récepteur à l'acétyl choline, dans ses deux formes (fœtale et adulte) et ses différentes sous unités (DR Kediha M).

- L'absence de réponse aux ACÉs.
- Le dédoublement du potentiel moteur après stimulation unique.

Nous présentons ici deux familles de SCS.

La famille 1

Il s'agit d'un cas en apparence sporadique : jeune femme âgée actuellement de 28 ans, issue d'un mariage non consanguin, avec un cas similaire probable dans la famille mais non documenté (une cousine du côté paternel présente un ptosis depuis l'enfance). Les troubles ont débuté vers l'âge de 19 ans par des fausses routes associées à deux épisodes de détresse respiratoire. Un an plus tard, une faiblesse musculaire des membres inférieurs s'est installée avec des difficultés à monter les escaliers ; puis extension six mois plus tard aux membres supérieurs, avec difficultés pour se coiffer, voix nasonnée et vision double. Ces troubles s'accroissent en fin de journée. L'examen neurologique de référence (en 2018) avait objectivé une patiente très asthénique, une limitation de l'abduction des globes oculaires, un ptosis gauche, une dysphonie, un déficit des muscles faciaux, un déficit moteur proximal des quatre membres, coté 4/5 au testing musculaire, ainsi qu'un déficit axial. Le score myasthénique était de 35/100 et le score QMG (*Quantitative Myasthenia Gravis*) était à 17/39. L'EMG objectivait un décrétement net lors de la SNR de six couples nerf/muscle, ainsi qu'un double PGAM (Figure 3). Un an plus tard, la patiente se présente avec un déficit des extenseurs des doigts et des poignets, ainsi qu'une gêne respiratoire modérée. L'étude génétique a confirmé le diagnostic de SCS en mettant en évidence un variant faux-sens à l'état hétérozygote dans l'exon 5 du gène *CHRNA1* (sous-unité alpha). La mutation retrouvée (p.G153S) était localisée au site de liaison de l'acétylcholine au niveau de la sous-



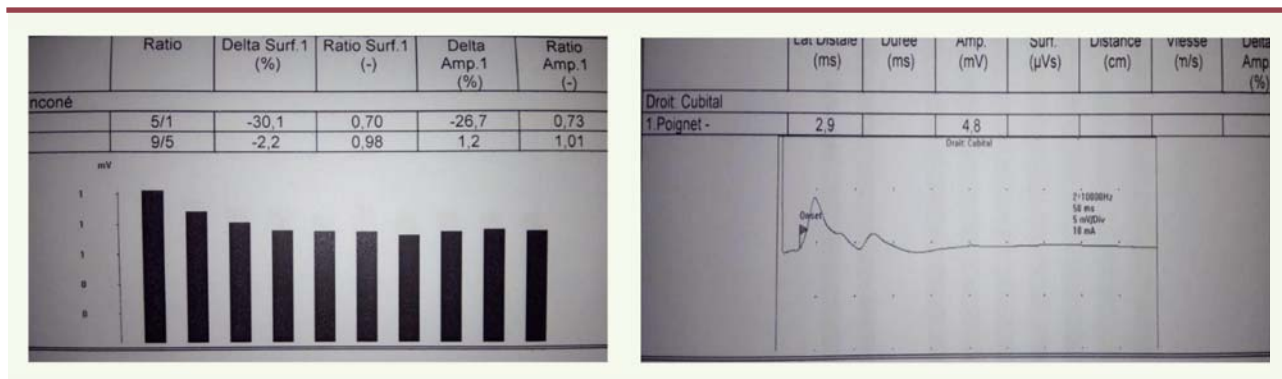


Figure 3. Décrément net (graphique de gauche) et double PGAM (graphique de droite) chez la patiente de la famille 1.

unité alpha. Sur la base de ces résultats, une association fluoxétine et salbutamol a été proposée. La patiente a alors évolué favorablement au bout de quelques semaines, avec un score myasthénique passant à 90/100 et un score QMG à 3/39.

La famille 2

Le propositus est actuellement âgé de 35 ans, est issu d'un mariage consanguin, avec, dans la famille, la notion de deux cas similaires, en l'occurrence deux frères décédés vers l'âge de 17-18 ans des suites d'une détresse respiratoire (Figure 4). Tous les deux avaient un ptosis bilatéral objectivé sur d'anciennes photos. Les troubles se sont installés vers l'âge de 16 ans avec une chute bilatérale des paupières fluctuant dans la journée. Vers l'âge de 25 ans sont apparus une voix nasonnée ainsi que des troubles de la déglutition aux solides. L'examen neurologique (en 2018) avait objectivé un ptosis bilatéral, une ophtalmoplégie extrinsèque et un déficit des muscles orbiculaires des yeux. Le score myasthénique était à 80/100 et le score QMG à 15/39. L'EMG avait objectivé un décrément net lors de la SNR de quatre couples nerf/muscle, mais un dédoublement du PGAM n'avait pas été recherché. L'étude génétique a révélé la présence d'un variant pathogénique (p.P131L) à l'état hétérozygote dans l'exon 5 du gène *CHRND* (sous-unité delta du RACH), responsable d'un SCS, alors que l'hérédité de cette famille consanguine évoquait plutôt une transmission autosomique récessive. Ce variant n'est pas retrouvé dans les populations déjà séquencées, ni dans les bases de données. Il s'agit d'un SCS du gène *CHRND* à pseudo-transmission récessive. Le traitement par fluoxétine à faibles doses (20 mg/jour) a permis une amélioration nette des troubles et des scores fonctionnels (score myasthénique à 95/100 et le score QMG à 3/39).

Commentaires. Les SMC liés au gène *CHRND* sont très rarement rapportés dans la littérature. Un patient, décrit en 2002 [7], avait un phénotype assez sévère avec hypotonie à un mois, ptosis à six mois et retard des acquisitions motrices. Il a par la suite développé un tableau pseudo-myopathique et nécessité un fauteuil roulant à l'âge de neuf ans. Il a par ailleurs présenté de nombreux épisodes de détresse respiratoire ayant nécessité une assistance ventilatoire responsable d'un SCS. Ce tableau pseudo-myopathique

associé à de nombreux épisodes apnéiques de SCS ne correspond pas à notre cas. Par ailleurs, notre patient présente un SCS de transmission d'allure récessive, or les SCS sont par définition de transmission AD. Dans la littérature, deux familles consanguines présentant un pattern physiopathologique en rapport avec un SCS et donc de transmission AR apparente, ont été décrites [8]. Le Tableau II résume le comparatif phénotypique entre notre patient et les deux patients issus de ces familles.

Nous remarquons une relative homogénéité phénotypique entre les trois familles, à l'exception du déficit des muscles extenseurs des doigts et des muscles cervicaux, qui n'est pas retrouvé chez notre patient. Un autre point commun est la pseudo-transmission récessive, alors que la mutation est hétérozygote dans les trois familles. Il semble que la pénétrance variable en soit la cause principale. Le génotypage des parents et de la fratrie permettrait de conforter cette hypothèse mais n'a pas pu être réalisée dans le cas présent.

Commentaires : cette première observation illustre, le phénotype d'une patiente algérienne présentant un SCS en rapport avec une mutation déjà identifiée dans la sous-unité alpha du RACH. Un indice évocateur du diagnostic était présent chez elle : un déficit moteur distal aux avant-bras mais sans déficit net des muscles cervicaux. Le traitement à base de salbutamol associé à la fluoxétine a été bénéfique chez cette patiente, cette amélioration ayant déjà été rapportée chez un malade présentant un SCS mais avec une mutation intéressant cette fois-ci le gène *CHRNE* (sous-unité epsilon) [5]. Dans une série anglaise de 15 patients présentant un SCS [6], trois étaient porteurs de la même mutation que notre patiente. Le Tableau I compare les données cliniques, paracliniques et thérapeutiques de notre patiente avec les trois patients de cette série.



Série Chaouch et al., 2012 [6]				
	P1	P4	P12	Notre patiente
Âge (années) / Genre	44 / F	16 / F	48 / M	25 / F
Cas similaires	-	-	+	+
Âge de début (années)	25	1	43	19
Symptômes	Dyspnée	Faiblesse proximale	Troubles de la déglutition / fatigue	Dysphonie/diplopie/dysphagie
Atteinte oculaire	-	-	++	+
Atteinte muscles cervicaux	+++	+	++	-
Atteinte proximale mbres sup	++	+	+	+
Atteinte proximale mbres inf	++	+	+	+
Atteinte distale mbres sup	+	+	+	++
Atteinte distale mbres inf	+	-	-	-
Fatigue	+	+	+	+
Évolution	Stat	Progressive	Progressive	Stat
Décrément	+	+	+	+
Double PGAM	+	+	+	+
Traitement	Fluoxétine 40 mg / j	Fluoxétine 60 mg / j	Fluoxétine 60 mg / j	Fluoxetine 40mg/j + Salbutamol 8mg/j
Réponse au traitement	Bénéfique, mais effets secondaires	Bénéfique, sans effets secondaires	Bénéfique, sans effets secondaires	Bénéfique, sans effets secondaires

Tableau 1. Comparatif des données phénotypiques de notre patiente avec les trois patients de la série anglaise (Chaouch et al., 2012). [6]. P (patient), mbres (membres), inf (inférieur), sup (supérieur), Stat (stationnaire).

Le syndrome du canal rapide (FCS)

Le syndrome du canal rapide (SMC de type 1B) est de transmission autosomique récessive. Il est dû à des mutations entraînant une perte de fonction, avec raccourcissement du temps d'ouverture du pore du récepteur. C'est, fonctionnellement parlant, l'opposé du SCS. Les mutations concernent différents domaines des sous-unités du RACH. Elles exercent leurs effets par différents mécanismes : - dans le domaine extra cellulaire, elles diminuent l'affinité de l'ACh et interfèrent dans le couplage de liaison avec le ligand [9]. - dans le domaine transmembranaire, elles peuvent réduire l'efficacité du déclenchement [10]. - certaines mutations sont pathogènes en combinant plusieurs de ces facteurs [11].

Aucune caractéristique électrophysiologique particulière n'est spécifique du FCS. Par conséquent, des études *in vitro* sur micro-électrodes de la JNM sont nécessaires à la mise en évidence de l'anomalie cinétique du RACH. Ceci relève toutefois de la recherche. Cliniquement, une faiblesse sévère est rapportée, avec de graves crises respiratoires menaçant le pronostic vital durant la petite enfance et l'enfance [12]. La pyridostigmine (PD) et la 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) ont un effet bénéfique mais qui tend à diminuer avec le temps [3]. Nous rapportons les aspects phénotypiques et évolutifs d'une patiente algérienne présentant un FCS (SMC type 1B).

La famille 3

La propositus est une fillette âgée actuellement de 10 ans, issue d'un mariage non consanguin mais avec des parents qui sont originaires du même village. Le début des troubles est noté en période néonatale avec un cri de naissance faible, des difficultés pour téter et une gêne respiratoire. Un ptosis bilatéral s'est installé vers l'âge de quatre mois. Par la suite, elle a présenté de nombreux épisodes de décompensation respiratoire allant parfois jusqu'au coma et nécessitant à chaque fois de la néostigmine injectable. Le déficit moteur s'est aggravé par la suite et est devenu fixe avec un arrêt de la marche survenu vers l'âge de 4 ans. L'examen neurologique (en 2018) a retrouvé une hypomimie faciale, des difficultés pour sourire, un ptosis bilatéral, une hypotonie axiale et segmentaire, un réflexe de toux faible et un déficit moteur proximal coté à 3/5 aux membres inférieurs et 4/5 aux membres supérieurs. Son score myasthénique était de 30/100 et son score QMG à 21/39. Alors que les signes cliniques fluctuaient au cours d'une même journée, la fatigabilité évoluait sur des périodes plus longues pouvant se compter en semaines. L'EMG a retrouvé un décrétement net à la SNR de six couples nerf/muscle. Mise sous PD, la patiente s'est améliorée sur certains aspects (ptosis, dysphonie et dysphagie) mais aucune amélioration n'a été objectivée concernant la marche. L'étude génétique a mis en évidence un variant pathogène (p.P121L) déjà rapportée comme responsable d'un FCS. Ce variant est décrit comme provoquant des phénotypes assez sévères avec, notamment, des complications respiratoires et bulbaires [12]. Lors d'un passage aux urgences pour une nouvelle crise respiratoire, notre patiente a reçu un bolus de corticoïdes, ce qui a grandement amélioré le ptosis, l'atteinte bulbaire et l'état respiratoire. Au vu cette réponse positive, un traitement d'épreuve (10 mg/jour) a été tenté avec succès et l'évolution a été spectaculaire. La patiente a repris la marche et même la montée des

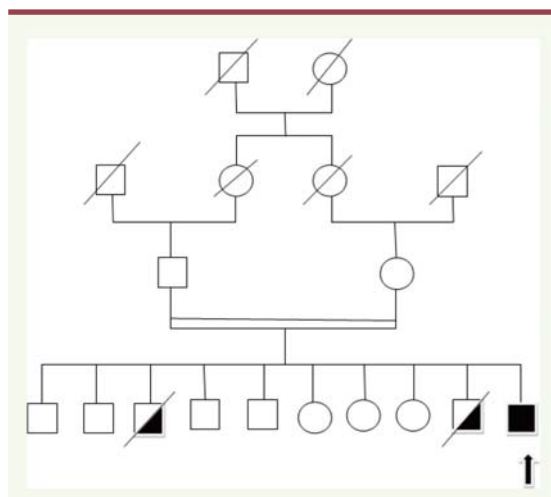


Figure 4. Arbre généalogique de la famille 2. Le propositus est indiqué par une flèche. Deux autres cas sont probables dans la fratrie mais n'ont pas été documentés (les deux sont décédés). On notera la consanguinité familiale.

escaliers, alors qu'elle était en fauteuil roulant depuis huit mois.

Cette évolution très positive et inattendue avec un traitement non conventionnel des SMC, nous a d'abord fait penser à l'association d'une affection génétique (SMC type 1B) à une myasthénie auto-immune. Un dosage des anticorps anti RACH et anti MuSK s'est avéré négatif à deux reprises ainsi que la recherche d'une tumeur de la loge thymique. Cette association exceptionnelle a été rapportée avec le gène *CHRNA1* [13], le gène *CHRND* [14] et le

	Série Croxen et al., 2002 [8]		Notre patient
	P1	P2	
Consanguinité	+	+	+
Âge début (années)	20 ans	17 ans	16 ans
Cas similaires dans la famille	1 cas	3 cas	2 cas
Ptosis/Ophthalmoplégie/Dysphagie	+/-/-	+/-/-	+/-/+
Décèlement	+	+	+
Double PGAM	-	+	NR
Déficit des extenseurs des doigts	+	+	-
Déficit cervical	-	+	-
Traitement par pyridostigmine	-	-	+/-

Tableau II. Comparatif phénotypique entre notre patient et ceux de la série Croxen, 2002 [8]. P (patient), NR (non recherché), + (présent), - (absent).



gène *CHRNE* [15] ; mais tous les patients avaient au moins une hyperplasie thymique et/ou un anticorps positif. Ces associations rarissimes soulèvent la question d'une possible prédisposition génétique (variants dans une des sous-unités du RACH) à développer une forme auto-immune de myasthénie. De ce fait, des interrogations se posent quant à la possibilité d'une découverte fortuite de l'action d'un traitement non conventionnel sur ce type de SMC, comme cela fut le cas de nombreuses thérapeutiques utilisées dans les SMC, tels que le salbutamol, l'éphédrine, la fluoxétine ou la quinidine. Cependant, aucune publication sur cet effet thérapeutique des corticoïdes dans les SMC n'a été retrouvée.

Conclusion

L'éventail phénotypique des SMC est très large, et beaucoup de ces derniers présentent des tableaux cliniques trompeurs. Les mécanismes physiopathologiques qui les sous-tendent peuvent être très complexes. Parmi ceux-ci, les anomalies cinétiques des RACH sont rares, mais peuvent avoir une issue dramatique, quelle que soit la sous-unité du récepteur en cause. Si la prise en charge thérapeutique est assez bien codifiée pour les SCS, elle l'est beaucoup moins pour les FCS. Dans tous les cas, il est important de connaître les risques d'aggravation des SCS sous anti-cholinestérasiques conventionnels. ♦

SUMMARY

Congenital myasthenic syndromes with kinetic abnormalities of the acetylcholine receptor

Congenital myasthenic syndromes (CMS) are genetically and phenotypically very heterogeneous conditions resulting in a defect in the neuromuscular transmission. Post-synaptic forms are the most frequent CMSs, and acetylcholine receptor (low expressor) deficiency is the most commonly involved pathophysiological mechanism. CMS with kinetic abnormalities of the acetylcholine receptor (AChR) are much rarer and can give rise to potentially life-threatening phenotypes. Among them, two types have been described: the slow channel syndrome (SCS) and the fast channel syndrome (FCS). Diagnosis and therapeutic management of such entities are specific to each type. In this work, we will illustrate the phenotypic aspects of CMS with kinetic abnormalities of the AChR by a narrative review of three Algerian families. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- Ohno K, Ohkawara B, Shen XM *et al.* Clinical and aetiological features of congenital myasthenic syndromes caused by 35 genes. A comprehensive review. *Int J Mol Sci* 2023 ; 24 : 3730.
- Richard P, Gaudon K, Haddad H, *et al.* The *CHRNE* 1293insG founder mutation is a frequent cause of congenital myasthenia in North Africa. *Neurology* 2008 ; 71 : 1967-72.
- Rodríguez Cruz PM, Palace J, Beeson D. Inherited disorders of the neuromuscular junction: an update. *J Neurol* 2014 ; 261 : 2234-43.
- Gomez CM, Maselli R, Staub J, *et al.* Novel delta and beta subunit acetylcholine receptor mutations in the slow-channel syndrome demonstrate phenotypic variability. *Soc Neurosci Abstr* 1998 ; 24 : 284.
- Finlayson S, Spillane J, Kullmann DM, *et al.* Slow channel congenital myasthenic syndrome responsive to a combination of fluoxetine and salbutamol. *Muscle Nerve* 2013 ; 47 : 279-82.
- Chaouch A, Müller JS, Guergueltcheva V, *et al.* A retrospective clinical study of the treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome. *J Neurol* 2012 ; 259 : 474-81.
- Gomez CM, Maselli RA, Vohra BP, *et al.* Novel delta subunit mutation in slow-channel syndrome causes severe weakness by novel mechanisms. *Ann Neurol* 2002 ; 51 : 102-12.
- Croxen R, Hatton C, Shelley C, *et al.* Recessive inheritance and variable penetrance of slow-channel congenital myasthenic syndromes. *Neurology* 2002 ; 72 : 294.
- Ohno K, Wang HL, Milone M, *et al.* Congenital myasthenic syndrome caused by decreased agonist binding affinity due to a mutation in the acetylcholine receptor epsilon subunit. *Neuron* 1996 ; 17 : 157-70.
- Wang HL, Milone M, Ohno K, *et al.* Acetylcholine receptor M3 domain: stereochemical and volume contributions to channel gating. *Nat Neurosci* 1999 ; 2 : 226-33. Erratum in *Nat Neurosci* 1999 ; 2 : 485.
- Shen XM, Brengman JM, Edvardson S, *et al.* Highly fatal fast-channel syndrome caused by AChR ϵ subunit mutation at the agonist binding site. *Neurology* 2012 ; 79 : 449-54.
- Palace J, Lashley D, Bailey S, *et al.* Clinical features in a series of fast channel congenital myasthenia syndrome. *Neuromuscul Disord* 2012 ; 22 : 112-7.
- Heckmann JM, Morrison KE, Emyrk-Szajewska B, *et al.* Human muscle acetylcholine receptor alpha-subunit gene (*CHRNA1*) association with autoimmune myasthenia gravis in black, mixed-ancestry and Caucasian subjects. *J Autoimmun* 1996 ; 9 : 175-80.
- Giraud M, Eymard B, Tranchant C, *et al.* Association of the gene encoding the delta-subunit of the muscle acetylcholine receptor (*CHRD*) with acquired autoimmune myasthenia gravis. *Genes Immun* 2004 5: 80-3.
- Santos E, Moreira I, Coutinho E, *et al.* Congenital myasthenic syndrome due to mutation in *CHRNE* gene with clinical worsening and thymic hyperplasia attributed to association with autoimmune-myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2015 ; 25 : 928-31.

TIRÉS À PART

M.I. Kediha




Tarifs d'abonnement m/s - 2023

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



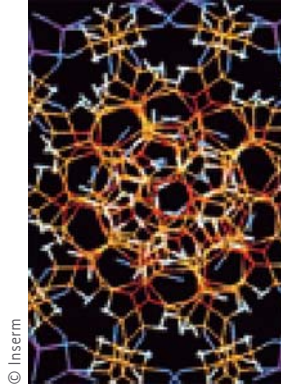
Nanopore et télomères

Résumé

Les télomères sont des structures nucléoprotéiques constituées de séquences répétées de type TTAGGG coiffant les chromosomes eucaryotes. Ces structures extrêmement conservées entre les espèces jouent un rôle majeur dans la stabilité du génome. La longueur des télomères, pouvant aller jusqu'à 20 kb, joue un rôle important dans le vieillissement, l'oncogenèse mais également chez l'homme, dans les troubles cardiométaboliques et neurologiques. Le séquençage de l'ADN télomérique est un défi technique du fait des répétitions TTAGGG et de leur longueur. Cependant, l'émergence des nouvelles technologies de séquençage de 4^e génération telles que le Nanopore développé par la société Oxford a permis de séquencer pour la première fois cette structure répétitive complexe. Tan et al. ont montré que des erreurs d'interprétation du signal brut en séquence nucléotidique (*base-calling*) sont observées dans les séquences télomériques sur l'ensemble des données issues de l'Oxford Nanopore [1]. Ces erreurs sont induites par des similitudes dans les profils du signal brut entre les différents types de répétitions. Les modèles de *base-calling* et les algorithmes d'interprétation jouent un rôle majeur dans la caractérisation finale de la structure nucléotidique séquencée. Les auteurs ont développé une nouvelle stratégie bio-informatique améliorant considérablement le *base-calling* en utilisant un algorithme entraîné à reconnaître les séquences télomériques. Grâce à cette approche, ils ont considérablement diminué les erreurs et détecté avec précision les hexamères TTAGGG des télomères. De manière plus générale, leur étude souligne l'importance de vérifier avec précision l'interprétation des signaux bruts générés dans les régions longues, répétitives et mal définies du génome.

Commentaire

Le développement des nouvelles technologies de séquençage à lecture longue par Pacific Bioscience et Oxford



© Inserm

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

stephanie.tome@inserm.fr

Nanopore a permis d'améliorer le génome de référence Hg38 dans lequel des milliers d'erreurs structurelles ont été corrigées (génome T2T-CHM13). Ces deux plateformes de séquençage à lecture longue sont extrêmement puissantes et permettent de séquencer des régions complexes telles que les régions répétées du génome. Cependant, un support bio-informatique solide ne peut être dissocié de ces nouvelles stratégies moléculaires de séquençage où l'analyse des variants structurels des séquences répétées telles que les télomères reste difficile comme observé dans l'article cité en référence. Cette étude montre l'importance des algorithmes utilisés pour interpréter les différents signaux bruts en séquences nucléotidiques. La lecture de notre ADN dépend non seulement des prouesses technologiques actuelles mais également des modèles de *base-calling* et des algorithmes développés par les experts en bio-informatique. Le plus surprenant dans cet article est cette notion d'entraînement de ces algorithmes pour les inciter à mieux interpréter les signaux. Allons-nous vers une intelligence artificielle qui pourra demain interpréter avec précision les signaux des séquenceurs de PacBio et Oxford Nanopore ? Ce n'est pas exclu. Quelles sont les limites de cette approche ? Pourra-t-on détecter les événements *de novo* et rares de notre génome ? Tout ceci reste à prouver. ♦

Nanopore and telomeres

RÉFÉRENCE

1. Tan KT, Slevin MK, Meyerson M, et al. Identifying and correcting repeat-calling errors in nanopore sequencing of telomeres. *Genome Biol* 2022 ; 23 : 180.

LIENS D'INTÉRÊT

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

TIRÉS À PART

S. Tomé



CRISPR-Cas9

Une stratégie thérapeutique pour les laminopathies ?

Résumé

Les dystrophies musculaires liées au gène *LMNA* sont des maladies autosomiques dominantes progressives. Les mutations faux-sens peuvent y être corrigées grâce aux outils développés pour l'édition génomique, comme le système CRISPR/Cas9. L'évaluation fonctionnelle de l'efficacité de la correction d'une telle mutation reste complexe car aucune perte de fonction de la protéine n'est observée dans les cellules de patients. Les protéines codées par le gène *LMNA*, les lamines A et C, sont des protéines majeures et ubiquitaires de l'enveloppe nucléaire mais ne sont pas spontanément exprimées dans les cellules souches pluripotentes (iPSC). Wang *et al.* [1] ont induit l'expression des lamines A/C dans des cellules souches pluripotentes (iPSC) dérivées de deux patients. Ceux-ci présentaient une dystrophie musculaire liée au gène *LMNA* avec deux variants distincts : c.1366A>G, p.(Asn456Asp) et c.1494G>T, p.(Trp498Cys). Il s'agissait en l'occurrence d'un bref protocole de différenciation par ajout de sérum. Les profils d'expression de gènes co-régulés avec le gène *LMNA* ont ensuite été analysés, tels *COL1A2* et *S100A6*. L'édition précise de la mutation *LMNA* c.1366A>G a été réalisée à l'aide d'un outil dérivé de l'éditeur de base cytosine (*Cytosine Base Editor*, CBE), une version modifiée du système CRISPR-Cas9 classique. La mutation a pu être corrigée avec une efficacité de 100 % dans des clones iPSC dérivés de cellules de patients. Le protocole de différenciation rapide a permis d'avoir un marqueur fonctionnel et de démontrer ainsi l'augmentation de l'expression des lamines A/C et de la normalisation de l'expression des gènes co-régulés.

Commentaire

Le système CRISPR/Cas9 est une technique de pointe qui permet de modifier précisément le génome. Ce système est à l'origine de nombreuses stratégies thérapeutiques y compris pour les dystrophies musculaires



© DR

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

louise.benarroch@inserm.fr

[2]. Ce système est en partie basé sur la reconnaissance par l'enzyme cas9 d'une séquence spécifique appelée PAM (*3'Protospacer Adjacent Motif*), située en aval de la séquence cible, permettant à l'enzyme de couper l'ADN et d'initier le mécanisme de réparation. Cette séquence PAM doit se situer directement après la séquence cible et le motif le plus couramment utilisé est le motif 5'-NGG-3' (où N = A, C, G ou T), limitant fortement l'application de ce système. Pour se libérer de cette contrainte, Wang *et al* ont utilisé une Cas9 modifiée qui reconnaît deux types de motifs 5'-NYN-3'/5'-NRN-3' (où Y = C ou T ; R = A ou T), appelée « *near-PAMless cytosine base editor* » [3]. Cette modification permet d'étendre le champ d'application à la presque totalité du génome en reconnaissant plus de séquences. Dans l'étude présentée, les auteurs ont testé cet outil dans les laminopathies et ont montré son efficacité sur des cellules souches pluripotentes issues d'un patient porteur d'une mutation faux-sens dans le gène *LMNA*. Ils ont réussi à corriger la mutation *LMNA* c.1366A>G dans l'ensemble des clones générés, aboutissant à une restauration partielle de l'expression des gènes *LMNA* et *S100A6*, un gène co-régulé avec le gène *LMNA* pendant le développement. Grâce à cette stratégie, les auteurs estiment pouvoir corriger 40 % des mutations faux-sens des dystrophies musculaires liées au gène *LMNA*. ♦

CRISPR-Cas9: A therapeutic strategy for laminopathies?

RÉFÉRENCES

1. Wang H, Krause A, Escobar H, *et al.* *LMNA* co-regulated gene expression as a suitable readout after precise gene correction. *Int J Mol Sci* 2022 ; 23 : 15525.
2. Fatehi S, Marks RM, Rok MJ, *et al.* Advances in CRISPR/Cas9 genome editing for the treatment of muscular dystrophies. *Hum Gene Ther* 2023 ; 34 : 388-403.9.
3. Walton RT, Christie KA, Whittaker MN, *et al.* Unconstrained genome targeting with near-PAMless engineered CRISPR-Cas9 variants. *Science* 2020 ; 368 : 290-6.

LIENS D'INTÉRÊT

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

TIRÉS À PART

L. Benarroch

Un nouveau groupe de travail recherche Filnemus

GT-MEC

Valérie Allamand, Gisèle Bonne

Une des priorités de la commission recherche de Filnemus coordonnée par Gisèle Bonne est de développer la recherche translationnelle au sein de la Filière Filnemus en optimisant le continuum entre recherches fondamentale et clinique au travers de projets translationnels dans des domaines où il y a un réel besoin d'avoir un partage de compétences : 1/ le diagnostic et le dépistage des maladies neuromusculaires (identification de biomarqueurs), 2/ la compréhension des mécanismes pathogéniques, et 3/ la mise en place d'essais cliniques pour des stratégies thérapeutiques émergentes.

Dans le cadre de cette commission recherche, des groupes de travail (GT) thématiques ont été créés. Ils visent à promouvoir de meilleures interactions entre tous les acteurs du domaine pour faire naître des projets innovants rassemblant la communauté neuromyologique française au bénéfice de la connaissance et des patients, renforçant par la même occasion la visibilité internationale de la recherche neuromusculaire française.

Les maladies neuromusculaires liées à la matrice extracellulaire (MEC) sont très hétérogènes cliniquement et génétiquement. En conséquence, nous sommes confrontés à la complexité du diagnostic et du développement d'approches thérapeutiques pertinentes basées sur la compréhension des processus pathologiques en jeu. Il nous a donc semblé important et approprié de constituer un GT sur ce groupe de maladies, en y incluant : les formes liées au collagène VI (COL6-RD), celles liées à la laminine $\alpha 2$ (LAMA2-RD), certaines formes chevauchantes de maladies du tissu conjonctif telles que les syndromes d'Ehlers-Danlos liés à la ténascine X (*classical-like EDS*) et au collagène XII (mEDS), et éventuellement d'autres formes de maladies plus systémiques avec composante neuromusculaire, comme les maladies liées à la laminine $\alpha 5$.

La première réunion de ce GT, coordonné par Valérie Allamand, avec Gisèle Bonne et Gaëlle Kpalma en soutien, a



© GT-MEC

Sorbonne Université, Inserm, Institut de Myologie, Centre de Recherche en Myologie, F-75013 Paris, France.

valerie.allamand@inserm.fr

eu lieu le 16 mai 2023 et a réuni différents acteurs impliqués dans ces maladies, depuis leur diagnostic jusqu'à la recherche translationnelle. L'objectif de ce GT est de renforcer les liens entre cliniciens, biologistes et chercheurs. Les réunions du groupe permettront de discuter de cas cliniques, d'études de l'histoire naturelle de certaines formes, du parcours diagnostique, notamment la validation de variants issus du séquençage haut débit et les outils à disposition ou en cours de mise au point pour cette validation, des avancées de la recherche et des approches thérapeutiques, de biomarqueurs etc... Nous espérons que ces réunions, programmées tous les quatre mois, feront naître et/ou progresser des projets collaboratifs, au service des patients atteints de maladies neuromusculaires liées à la matrice extracellulaire. \diamond

A new Filnemus research working group: GT-MEC

LIENS D'INTÉRÊT

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

TIRÉS À PART

V. Allamand

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



La troisième édition des Journées Caribéennes des Maladies rares et Orphelines (JCMO) s'est déroulée du 9 au 11 novembre 2022 à Fort de France en Martinique. Ces journées ont porté sur des thématiques historiques comme les maladies neuromusculaires et les pathologies neurologiques rares mais aussi sur des domaines plus larges comme celui des amyloses à transthyrétine. Le choix des thématiques a été guidé par la volonté des organisateurs de prioriser les pathologies émergentes et les thérapies innovantes.

Après avoir abordé lors des deux congrès JCMO précédents la neurofibromatose, la drépanocytose, les maladies auto-immunes en médecine interne, la sclérose en plaques et les maladies inflammatoires du système nerveux central, nous nous sommes intéressés, lors de cette nouvelle édition, à l'amyloïdose à transthyrétine avec nos collègues cardiologues. La prévalence élevée de cette pathologie dans notre population, le développement des connaissances cliniques et génétiques dans ce domaine, l'arrivée de thérapies innovantes et surtout, le travail considérable de nos collègues spécialistes en pathologie cardiaque en ont fait un sujet de premier ordre.

Les maladies rares affectent environ 4 % de la population. Elles constituent un problème de santé publique universel. Elles sont mal connues et peu enseignées, ce qui est très préjudiciable aux patients avec de multiples conséquences négatives telles que l'errance diagnostique, les difficultés de prise en charge, un conseil génétique souvent absent ou trop tardif, ainsi qu'un manque d'accès à une prise en charge spécifique. Ces difficultés sont majorées dans nos territoires ultramarins et dans la région des Caraïbes en particulier.

Organisées par le Centre de Référence Caribéen pour les maladies rares neuromusculaires et neurologiques (CeRCa), la Société Caribéenne de Myologie (CSM) et le CHU de Martinique, les JCMO visent à améliorer la qualité des services fournis à nos populations en partageant les connaissances, en construisant des réseaux de coopération et en sensibilisant aux maladies rares des territoires défavorisés. Il s'agit de problèmes critiques de santé publique qui exigent l'attention des décideurs. Ces journées ont attiré 160 personnes dont une partie a assisté à distance. Les participants venaient de France

Les journées caribéennes des maladies rares et orphelines 2022

Rémi Bellance¹, Ignacio Antolín Sanféliz¹,
Sophie Duclos¹, Anna-Gaëlle Guiget-Valard¹,
Jocelyn Inamo², Aïssatou Signaté^{1,2},
Oriane Allard-Saint-Albin¹, Mael Cantacouzène¹,
Nicolás Garófalo Gómez¹, Elisabeth Sarrazin¹



© R. Bellance

¹Centre de Référence Caribéen de Maladies Neuromusculaires Rares, CERCA, CHU de Martinique, Fort de France, France.

²Centre de Référence des Neuropathies Amyloïdes familiales et autres Neuropathies Périphériques Rares (NNERF), Service de Cardiologie, CHU de Martinique, Fort de France, France.

remi.bellance@gmail.com

métropolitaine, de Guadeloupe, de Guyane française, de Sainte-Lucie, de Saint-Vincent-et-les-Grenadines, de Saint-Domingue, de Cuba et des États-Unis.

Les JCMO sont aussi un lieu de rencontre où les réseaux se tissent et avec une réelle efficacité. Elles bénéficient d'une expansion tant dans les territoires que dans les différents domaines de spécialités.

Résumé des sessions

Après une allocution de bienvenue par le Directeur du CHU de la Martinique, Jérôme Le Brière, les sessions scientifiques des JCMO-2022 se sont déroulées comme suit :

Pathologies mitochondriales

Le Docteur Annabelle Chaussenot du centre de référence CALISSON de Nice a donné une conférence remarquable intitulée « Maladies mitochondriales : quand y penser et comment en faire le diagnostic ? » Les principaux syndromes y ont été présentés avec une approche didactique et globale des situations cliniques très variées.

Le Professeur Nicolas Garofalo-Gomez, médecin d'origine cubaine ayant rejoint récemment l'équipe du CeRCa, a ensuite présenté les données cliniques, biologiques, histologiques et génétiques de la cohorte de 166 patients provenant de toute la région Caraïbe diagnostiqués au CeRCa pour de telles pathologies.



Cette session a été complétée par une présentation du Docteur Mishka Duncan, neuropédiatre, illustrant le travail collaboratif entre le CeRCA et les autres îles de la région Caraïbe, en prenant comme exemple l'observation d'une famille de Saint-Vincent-et-les-Grenadines.

Au fil de ces présentations, les principaux axes abordés ont été l'amélioration du dépistage, du diagnostic, du traitement et de la prise en charge. Les retards diagnostiques restent importants pour ces pathologies rares et la diffusion des connaissances dans ce domaine complexe doit être améliorée. Afin d'optimiser le taux d'élucidation de ces cas en biologie moléculaire, un travail collaboratif est prévu entre les équipes caribéennes et métropolitaines.

Motoneurones

La deuxième session était consacrée aux maladies des motoneurones et a débuté par une présentation en visio-conférence sur l'amyotrophie spinale tardive par le docteur Pascal Cintas (Toulouse). Une présentation sur la sclérose latérale amyotrophique (SLA) liée au gène *SOD1* par le Professeur Gwendal Le Masson (Bordeaux) a suivi, ainsi qu'un exposé de l'équipe du CeRCA sur les formes sporadiques et génétiques de la SLA en Martinique. Ces présentations ont mis l'accent sur les thérapies innovantes et les résultats encourageants pour certaines d'entre elles.

Deux points sont à noter concernant les formes génétiques de SLA identifiées en Martinique. D'une part, elles sont exclusivement liées aux mutations du gène *SOD1*. D'autre part, d'autre part, l'une de ces familles *SOD1* présente un phénomène d'anticipation sur trois générations qui reste inexplicable pour le moment. Ces présentations ont suscité beaucoup de questions de la part du public, en particulier sur les possibilités thérapeutiques.

Thérapies Innovantes

Dans cette session, les thèmes développés étaient les traitements actuels et à venir dans les neuropathies héréditaires par le Professeur Shahram Attarian (Marseille), les essais thérapeutiques dans la dystrophie musculaire de Duchenne par le Professeur Helge Amthor (Versailles-St Quentin), les nouveaux traitements dans la myasthénie par le Professeur Yann Péréon (Nantes), et les avancées dans les thérapies géniques et cellulaires de la drépanocytose à la fibrose pulmonaire par le Professeur Anne Gally (Évry). Cette session a permis de faire le point dans ces domaines d'avenir. Elle a également mis en évidence l'apport de nouveaux traitements déjà disponibles, tels que *efgartigimod* dans la myasthénie sévère ou réfractaire.

Myopathies d'origine génétique

Le Docteur Mireille Cossée de Montpellier a inauguré cette session en présentant l'approche multi-omique utilisée pour percer les secrets des titinopathies. Suivaient une présentation du Docteur Guilhem Solé (Bordeaux) sur la démarche diagnostique à adopter en pratique clinique dans les maladies musculaires avec atteinte faciale et un sujet sur la prise en charge respiratoire de la dystrophie musculaire de Duchenne par le Docteur Depez (Guadeloupe).

Cette session a abordé un large éventail de sujets, avec un focus sur les questions liées au diagnostic des maladies complexes : approche géné-

tique et génomique couplée à la clinique et en terminant par une approche thérapeutique de la myopathie phare, la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD).

Plateformes de Coordination des Maladies Rares de Guyane, Guadeloupe et Martinique

Le deuxième jour de la conférence principalement consacrée à la neurogénétique et aux amyloses à transthyrétine a débuté par une table ronde réunissant les plateformes de coordination et d'orientation outre-mer, « PCOM », de Guyane, Guadeloupe et Martinique. L'objectif principal était de présenter ces plateformes, dont la naissance et la mise en place ont été fortement impactées par les différentes vagues de la pandémie de COVID-19. Ces plateformes sont désormais opérationnelles et servent de guichet unique pour les patients, les familles, les professionnels de santé, les institutions et les associations de patients. Les missions qui leur sont assignées ont été présentées ainsi que l'évaluation des actions de chaque plateforme. Cette formule a été choisie en décalage avec celle développée sur le territoire métropolitain, lequel a été équipé plus tôt de plateformes d'expertise. En effet, nos territoires sont relativement isolés et peu dotés en matière de centres de référence ou de centres de compétence pour les maladies rares. Ceci a été confirmé par l'une des premières actions du PCOM, qui a été de recenser les centres présents sur chaque territoire ainsi que toutes les structures impliquées dans le soutien des patients souffrant de maladies rares.

Cette table ronde a nourri un débat sur les différents moyens de soutenir le développement des PCOM. Des opportunités de collaboration ont été lancées par les experts présents. Le Professeur Yann Péréon, en particulier, a mentionné les possibilités de partage d'expériences avec la plateforme PRIOR développée dans les Pays de la Loire (Plateforme d'Information et d'Orientation pour les Maladies et handicaps Rares).

Neurogénétique

La session de neurogénétique a débuté par une communication sur le syndrome CANVAS présentée par le Professeur Cyril Goizet et le Docteur Guilhem Solé (Bordeaux), en collaboration avec l'équipe du Professeur Laurent Magy (Limoges). A la suite, les Professeures Fanny Mochel et Odile Boesflug-Tanguy ont présenté un plaidoyer pour les leucodystrophies accessibles à des traitements : quand y penser ? et que faire ? Cette communication a été suivie d'une présentation d'Ignacio Antolin-Sanfeliz (Madrid) et du Docteur Rémi Bellance (Martinique) consacrée à la cohorte martiniquaise de formes variées de maladies de Huntington avec une répartition origi-



JCMQ 2022



JCMQ 2022



JCMQ 2022



JCMQ 2022



JCMQ 2022



JCMQ 2022



JCMQ 2022



JCMQ 2022



JCMQ 2022



JCMQ 2022



nale, presque égale entre les 40 patients, entre la forme dite « classique » de HTT et la maladie de Huntington de type 2, HDL2, par mutation du gène *JPH3*. La cohorte martiniquaise de patients *JPH3* serait la deuxième plus grande du monde après celle décrite en Afrique du Sud. L'une des familles semble même être la plus grande du monde et la seule avec trois générations touchées et investiguées au niveau moléculaire.

Neuropathies amyloïdes familiales et cardiopathies amyloïdes familiales

La session sur les neuropathies amyloïdes familiales (NAF) et les cardiopathies amyloïdes familiales (CAF) a débuté par une présentation sur les NAF dans les Antilles par le Docteur Aïssatou Signaté (Martinique) suivie d'un exposé sur leurs traitements respectifs par le Professeur Andoni Echaniz-Laguna. La parole a ensuite été donnée aux équipes de cardiologie pour une vue d'ensemble multidisciplinaire. Le Professeur Jocelyn Inamo (Martinique) a présenté la pathologie dans le contexte des Antilles Françaises ainsi que les efforts en cours pour établir un réseau interrégional et caribéen. Nous avons également appris beaucoup du travail de l'IDE dédiée aux échographies cardiaques avec Sandra Mellot et l'IDE de coordi-

nation avec Valérie Victorin. Mme Rishika Banydeen a fait une présentation originale sur l'association entre AVC et amylose. Enfin, le Professeur Vincent Algalarondo (Paris) a présenté l'intérêt, dans le cadre de la CAF, de l'approche par microARN interférents et de l'étude Apollo B.

La présentation des particularités ethniques et épidémiologiques des NAF et CAF dans nos populations et la présentation des thérapies innovantes actuellement en développement ont été particulièrement riches d'enseignement. Le président de l'association Acacia, qui représente ces patients, a exprimé son intérêt et sa reconnaissance pour tout le travail effectué dans ce domaine.

Communications courtes

La conférence a repris après une pause avec une présentation du Professeur Cyril Goizet sur le NBIA Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation suivie d'une présentation du Docteur Sophie Duclos (Martinique) sur les syndromes neurologiques associés aux anti-GAD,

une pathologie particulièrement prévalente en Martinique. La Docteur Natalia Hernandez-Poblete (Bordeaux) a ensuite présenté de manière concise et didactique les aspects cliniques et génétiques des dystonies. Le Docteur José Luis Barnay et le Docteur Oriane Allard-Saint-Albin (Martinique) ont fait part de leur expérience dans l'utilisation de la toxine botulique comme traitement des dystonies en Martinique. Enfin, le Docteur Joel Gutierrez (La Havane), qui n'a pas pu assister en personne aux JCMO en raison de difficultés de transport, a donné une présentation en visio-conférence sur l'épidémiologie des manifestations neurologiques de la COVID-19 à partir d'une large étude épidémiologique à Cuba.

Encéphalopathies épileptiques, aspects génétiques et prise en charge

La conférence de clôture a été donnée par le Professeur Dave Clarke (Austin, Texas), sur le thème des encéphalopathies épileptiques, leurs aspects génétiques et leur prise en charge. Le professeur Clarke a présenté de manière extrêmement très structurée les différentes situations syndromiques et génétiques, ainsi que les différentes stratégies thérapeutiques.

Symposium satellite

Un symposium satellite à l'attention des paramédicaux, kinésithérapeutes et ergothérapeutes a eu lieu en parallèle des sessions plénières les 10 et 11 novembre.

Le symposium a été animé et organisé par Olivier Blouet, kinésithérapeute hospitalier (Strasbourg), Maël Cantacuzène, ergothérapeute au CeRCa, le Docteur Etienne Saudeau (Garches), le docteur Oriane Allard-Saint-Albin (CeRCa) et le Docteur Morgane Dervaux, pneumologue pédiatre (CHU de Martinique).

Le premier jour a porté sur les soins respiratoires, tandis que le deuxième jour était centré sur la prise en charge orthopédique. Les deux jours comportaient des présentations théoriques suivies d'exercices pratiques utilisant du matériel spécialisé apporté par des fournisseurs locaux. Comme toujours lors des JCMO, ce symposium satellite a connu un franc succès avec 40 participants comptabilisés, dont une très grande majorité de jeunes paramédicaux.

Conclusion

Les discussions et les débats pendant et à l'issue des JCMO-2022 ont conduit à des propositions claires. Le point principal est le désir d'intensifier les collaborations entre les centres des Caraïbes et les centres métropolitains. De nombreuses collaborations existent déjà, mais elles pourraient être renforcées et développées. Il y a également une forte demande de coopération intra-caribéenne qui existe depuis de nombreuses années, mais qui doit être revitalisée car elle a été fortement affectée par l'isolement pendant et après la crise de la COVID. Elle devrait être étendue géographiquement. Des domaines plus spécifiques liés au contexte ethnique, tels que le syndrome Huntington like de type 2 ou les cardiopathies et neuropathies amyloïdes ATTR, devraient bénéficier de ressources à développer dans un cadre qui s'étend au-delà de la Martinique et des départements et territoires d'outre-mer français. Malgré une participation substantielle, de nombreuses personnes, dont certains orateurs, ont rencontré des difficultés voire des impossibilités

pour venir assister en personne aux JCMO. Les retombées de la pandémie de COVID-19 sont, dans le domaine des transports, clairement perceptibles. Ceci a affecté en particulier les collègues de Cuba et de Trinidad. La mise en place d'une visioconférence ainsi que la traduction simultanée disponible sur place et en streaming ont néanmoins permis la réalisation de téléconférences techniquement excellentes pour plusieurs de nos intervenants et la connexion à distance de participants prestigieux, en direct ou enregistrés. Il y a eu une faible participation des médecins généralistes, ce qui est un point important d'amélioration.

La conférence JCMO reste l'unique événement de référence pour les maladies rares dans notre région. Il est nécessaire de les renouveler et de les soutenir en adaptant et en renforçant la variété de thèmes et de disciplines présentées. Cela pourrait impliquer d'augmenter la durée de l'événement compte tenu du grand nombre de sujets à aborder.

Un témoignage parmi d'autres

Guilhem Solé

C'est avec grand plaisir que j'ai assisté aux JCMO 2022. Cette année encore, j'ai été marqué par la qualité des diverses interventions, mais aussi par la profonde attention qu'y a porté l'assistance. Les communications sur les formes génétiques de SLA, la maladie de Huntington de type 2 et les amyloses héréditaires ont illustré l'importance d'une recherche clinique dédiée aux populations caribéennes. Ces journées ont montré à quel point il était nécessaire pour les patients d'avoir des équipes locales expertes et dynamiques telles que celle du CeRCa. La variété de l'auditoire en provenance de tout l'arc caribéen et de Guyane prouve le rayonnement de cette équipe. Bien entendu et au-delà de la qualité scientifique de ces journées, je ne pourrai cacher à personne que le plaisir de participer aux JCMO est décuplé par le sens de l'accueil et la beauté des paysages martiniquais. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

TIRÉS À PART

R. Bellance

Hommage à Jeanette Erdmann

Valérie Allamand

C'est avec beaucoup de tristesse que nous avons appris le décès de la Professeure Jeanette Erdmann, survenu brutalement le 9 juillet 2023, à l'âge de 57 ans.

Jeanette Erdmann était une généticienne humaine de renommée internationale. Elle a été l'une des premières scientifiques au monde à mener des études de population sur le risque génétique de maladie cardiovasculaire, connues sous le nom d'études d'association pangénomique (GWAS). Sa contribution a été déterminante dans l'identification de plus de 300 régions chromosomiques associées à la maladie coronarienne au cours des quinze dernières années (*NEJM* 2007 ; *Nat Genet* 2009 ; *Eur Heart J* 2011). L'un de ses plus grands succès en matière de recherche est survenu lorsqu'elle et son équipe ont identifié la cause de crises cardiaques groupées dans une famille de l'Emsland (Erdmann *et al.* *Nature*, 2013). La rare combinaison de deux gènes a entraîné une formation accrue de caillots sanguins, provoquant des crises cardiaques même chez les jeunes membres de la famille. Ses réalisations scientifiques sont remarquables (plus de 53 000 citations de ses publications).

Jeanette Erdmann a étudié la biologie (Master) à Cologne et obtenu son doctorat en génétique humaine à Bonn. Elle a poursuivi sa carrière scientifique à Berlin dans le laboratoire du professeur Vera Regitz-Zagrosek, puis à Ratisbonne avec Heribert Schunkert avant de s'installer à Lübeck en 2003. Jeanette fut la première professeure du Deutsches Zentrum für Herz-Kreislaufforschung e.V. (DZHK, Centre Allemand de Recherche Cardiovasculaire),

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

et a été porte-parole adjointe du site partenaire Hambourg/Kiel/Lübeck. Sa vision, son dévouement et ses conseils remarquables ont joué un rôle crucial dans le succès et la croissance de l'Institut de Cardiogénétique (ICG) de l'Université de Lübeck. C'est sous sa direction que le petit groupe du département de cardiologie (hôpital universitaire du Schleswig-Holstein, directeur Prof. Heribert Schunkert) a évolué pour devenir l'ICG en 2013, institut dont le dixième anniversaire a été célébré par un colloque international en mai dernier. Dans son institut et bien au-delà, Jeanette Erdman a inspiré de nombreux jeunes chercheurs dans son domaine et a apporté une contribution exceptionnelle à leur carrière scientifique. C'est donc très logiquement qu'elle a été élue à l'Académie nationale des sciences Leopoldina en 2021.

Atteinte elle-même d'une maladie neuromusculaire progressive, Jeanette s'est consacrée aux dystrophies musculaires, en particulier celles associées au collagène VI (COL6-RD). Elle avait réussi, ces dernières années, à constituer un groupe de recherche autour de ces thématiques. Elle apportait une nouvelle vision et était devenue un pilier de la communauté « COL6 ». Après une errance diagnostique de près de 45 ans, Jeanette avait réalisé elle-même son diagnostic

moléculaire. Elle a courageusement fait face à la progression de la maladie et, même au cours de ses dernières semaines, a gagné une grande qualité de vie grâce à un fauteuil roulant électrique innovant. Cela rend sa mort prématurée d'autant plus tragique.

Jeanette apportait une touche personnelle particulière, caractérisée par la sagesse, l'enthousiasme, la cohésion et la modestie. Elle a su développer de nouvelles perspectives et créer des liens coopératifs. En peu de temps, Jeanette a réussi à établir une communauté de recherche internationale autour des COL6-RD, organiser des symposiums, initier un réseau et ainsi assurer la base



© The Institute for Cardiogenetics

Jeanette Erdman dans son laboratoire de recherche à Lübeck.

d'activités de recherche conjointes futures. Elle restera à jamais dans les mémoires comme une personnalité, une initiatrice et une chercheuse de premier plan. ♦

A tribute to Jeannette Erdmann

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- <https://www.curecmd.org/post/a-great-loss-for-the-cmd-community-obituary-of-dzhk-professor-and-cmd-researcher-jeannette-erdmann>
- <https://www.cardiogenetics-luebeck.de/>
- <https://dzhk.de/>

TIRÉS À PART

V. Allamand



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

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**"

> **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

TOUT MYOBASE

Rechercher...

Recherche avancée

Histo **FILTRES**

Type de document

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

► PUBLICATIONS AFM-Téléthon

► BRÈVES

► DOCUMENTS DE SYNTHÈSE

► INSTITUT DES BIOTHÉRAPIES PUBLICATIONS

• **Partagez** les résultats de votre recherche

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 fo...

Veille Neuromusculaire

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

- 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**

PRAGUE WMS2024

The 29th Annual Congress of
the World Muscle Society

8th - 12th October 2024, Prague, Czech Republic

**SAVE
THE
DATE**

for the 29th World
Muscle Society
Congress in Prague,
Czech Republic.

Oct' 2024

M	T	W	T	F	S	S
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

Pre-Congress Teaching Course 7th & 8th October 2024

#WMS2024

Watch this space for more details:
WMS2024.COM

PRAGUE WMS2024

AFMTELETHON

DONNEZ-NOUS LA FORCE DE GUÉRIR



ON SAIT
COMMENT
VAINCRE
MA MALADIE.
C'EST
GRÂCE À VOUS.

LE TÉLÉTHON PEUT CHANGER MA VIE

france.tv

telethon.fr

service gratuit
+ prix appel

3637

8-9 DÉC. 2023



A g e n d a

2 0 2 3

Journée Résocanaux

1^{er} Décembre 2023
(Paris, France)

Contact : savine.vicart@aphp.fr

Journées annuelles de la filière Filnemus

14-15 Décembre 2023
(Paris, France)

www.filnemus.fr

2 0 2 4

Congrès annuel de la Société Française de Neuropédiatrie (SFNP)

24-26 janvier 2024
(Rennes, France)

www.sfnp.fr

Congrès annuel de la Muscular Dystrophy Association (MDA)

3-6 mars 2024
(Orlando, USA)

www.mda.org

Congrès SMA Europe

15-17 mars 2024
(Gand, Belgique)

www.sma-europe.eu

76^e American Academy of Neurology

13-19 avril 2024
(Denver, USA)

www.aan.org

AFM-Téléthon Myology 2024

22-25 avril 2024
(Paris, France)

www.myology2024.org

18^e Congrès de l'International Child Neurology Association (ICNA)

6-10 mai 2024
(Le Cap, Afrique du Sud)

www.icnapedia.org/icnc2024

8^e Conférence Dysferline (Jain Foundation)

8-11 mai 2024
(Houston, USA)

www.jain-foundation.org

1^{er} Atelier Euro-Méditerranéen des Pathologies Neuromusculaires

16-17 mai 2024
(Hyères, France)

www.filnemus.fr

Gordon Research Conference sur les filaments intermédiaires

15-21 juin 2024
(Castelldefels, Espagne)

www.grc.org/intermediate-filaments-conference/2024/

Congrès de la Peripheral Nerve Society (PNS)

22-25 juin 2024
(Montréal, Canada)

www.pnsociety.com

10^e Académie Européenne de Neurologie (EAN)

29 juin-2 juillet 2024
(Helsinki, Finlande)

www.ean.org/congress2024

28^e Congrès de la World Muscle Society

8-12 octobre 2024
(Prague, République Tchèque)

www.wms2024.com

18^e International Congress on Neuromuscular disease (ICNMD)

25-29 octobre 2024
(Perth, Australie)

www.icnmd.org

Journées Caraïbéennes des Maladies Rares et Orphelines (JCMO)

Novembre 2024
(Fort de France, Martinique)

Contact : remi.bellance@gmail.com

AFMTÉLÉTHON
DONNEZ-NOUS LA FORCE DE GUÉRIR



SI JE MARCHE,
C'EST GRÂCE
À VOUS.

LE TÉLÉTHON A CHANGÉ MA VIE

0146 - Crédit photo: Mathieu Génon / Oko

france • tv

telethon.fr
service gratuit
+ prix appel 3637

8-9 DÉC. 2023



8th International congress
myology

april
22-25
2024

Palais des Congrès de Paris



Presidents:

John Vissing

Annemieke Aartsma-Rus

information
registration
call for poster

myology2024.org

AFMTELETHON
CURE THROUGH INNOVATION

