



NOVEMBRE 2025

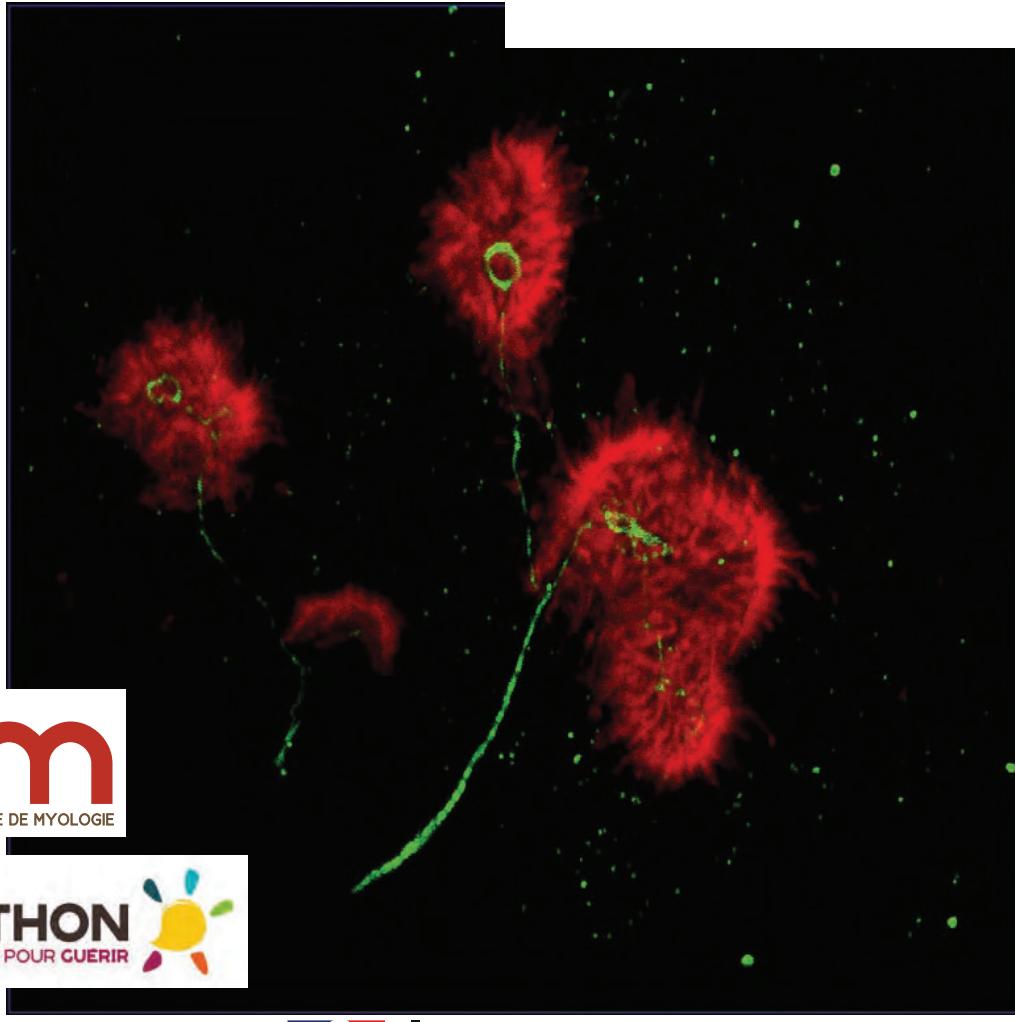
Hors série n° 2

p 1 > 84

volume 41

► www.medecinesciences.org

Les cahiers de **myologie**



sfm
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MYOLOGIE

AFM TÉLÉTHON
INNOVER POUR GUERIR

 **Inserm**

 **edp sciences**



Faites un don

telethon.fr
3637 service gratuit + prix appel

oké - Crédit photo : Mathieu Géron / Oké - AFM252051

5-6 DÉC
2025

 radiofrance

 LA POSTE
GROUPE

 Lions International

 edf

france•tv

Numéro hors série :
Les cahiers de myologie
(revue invitée)



SOMMAIRE

ÉDITORIAL

- 5** La SFM entre passé, présent et avenir !
Bénédicte Chazaud, Cyril Gitiaux

MISE AU POINT

- 6** Chevauchement génétique entre neuropathies et myopathies : vers une convergence des deux entités
Tanya Stojkovic, Marc Bitoun
- 14** Les organoïdes humains et leurs promesses cliniques dans le domaine neuromusculaire
Laurent Coudert, Valérie Risson, Laurent Schaeffer, Arnaud Jacquier

ACTUALITÉS

- 19** Laminopathies : maladies rares, grands défis
 Temps forts du 5^e Congrès international des laminopathies
Antoine Muchir
- 23** Identifier et modéliser les déterminants de la marche dans les maladies neuromusculaires pour optimiser l'assistance de la fonction dans la vie quotidienne
Romain Feigeau, Damien Bachasson, Jean-Yves Hogrel

ÉCLAIRAGE

- 28** Que retenir des nouvelles recommandations HAS AFM-Téléthon pour la pratique clinique dans rééducation de l'appareil locomoteur dans les pathologies neuromusculaires ?
Christian Devaux
- 32** Grossesse chez les patientes atteintes d'amyotrophie spinale infantile : une enquête menée par les patientes françaises, commentée par le centre de référence des maladies neuromusculaires de Lille
Emilie Devrainne, Stéphanie Fry, Mercedes Jourdain, Damien Subtil, Céline Tard

PRIX SFM

- 41** Le cil primaire, une antenne de signalisation clé pour la fonction des cellules souches musculaires
Anna Rausch de Traubenberg, Caroline E. Brun
- 43** La déméthylation des lysines des protéines régule la reprogrammation métabolique au cours du devenir des cellules souches musculaires
Delia Cicciarello, Isabella Scionti
- 48** Le muscle à bout de souffle : contraintes et adaptations à l'hypoxie
Angèle N Merlet, Laurent A Messonnier, Léonard Féasson

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Didier Samuel
 Président-Directeur général
 de l'Inserm

RÉDACTION

RÉDACTRICE EN CHEF
Anna Salvetti (Paris)

RÉDACTEURS EN CHEF ADJOINTS
Hélène Dutartre (Lyon)
Henri Gruffat (Lyon)

SECRÉTAIRE GÉNÉRAL
DE LA RÉDACTION
François Flori (Paris)

ADJOINT À LA RÉDACTION
Jean-Pierre Hardelin (Paris)

CONSEILLERS SCIENTIFIQUES
Hervé Chneiweiss (Paris)
Anne-Marie Moulin (Paris)
Jean-Luc Teillaud (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



Revue internationale de biologie et de médecine

COMITÉ ÉDITORIAL

Alaéline Benani (Paris)
Claire Crignon (Nancy)
Alexis Elbaz (Paris)
Carine Franc (Paris)
Hélène Gilgenkrantz (Paris)
Bruno Goud (Paris)
Jacques Haiech (Strasbourg)
Bertrand Jordan (Marseille)
Laetitia Loviconi (Paris)
Jean-Christophe Pagès (Toulouse)
Philippe Sansonetti (Paris)
Sophie Sibéral (Paris)
Alain Tedgui (Paris)

RESPONSABLE

« JEUNES POUSSES »
Claire Deligne

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

- 54** Ballet embryologique – De l'importance de PAX3 dans l'établissement des cellules de la crête neurale
Sarah Chebouli, Sylvie Dufour, Joana Esteves de Lima, Frédéric Relaix
- 58** Augmentation des taux circulants de la protéine 3 de liaison aux acides gras (FABP-3) : un biomarqueur potentiel des dommages chez les patients atteints de myopathies inflammatoires
Margherita Giannini, Léa Debrut, Bernard Geny, Alain Meyer
- 64** Le projet MYOCAPTURE : à la capture des bases génétiques méconnues des myopathies congénitales
Yvan de Feraudy, Jocelyn Laporte

PARTENARIAT FILNEMUS

- 74** Journée Cœur-Muscle Filnemus : améliorer la prise en charge des atteintes cardiaques dans les maladies neuromusculaires
Gaëlle Kpalma, Gisèle Bonne, Emmanuelle Salort-Campana, Karim Wahbi

MYOLOGIE DANS LE MONDE

- 75** Africa myologica, terra quasi incognita?
J. Andoni Urtizberea, Ghislain Nda'h-Sekou, Sonia Nouioua, Jules Alao, Alassane Baneye Maïga, Abass Fode-Cisse, Aimé Lumaka, Pedro Rodriguez, France Leturcq

LU POUR VOUS

- 78** Dynamique du protéome du liquide interstitiel dans le muscle squelettique humain après un exercice exhaustif
Barbara Crisol
- 79** Mutations opposées de DNM2 : quand myopathie et neuropathie s'équilibrent
Kevin Milliet, Stéphane Vassilopoulos
- 80** La structure du complexe dystrophine glycoprotéine révélée par cryo-microscopie électronique
Bénédicte Chazaud

HISTOIRE

- 82** Michel Fardeau, une vie dédiée à la myologie et à ses innovations
Stéphane Vassilopoulos, Nicolas Vignier

85 AGENDA

PHOTO DE COUVERTURE : *Les coquelicots du muscle*

Marquage des jonctions neuromusculaires humaines par immunofluorescence sur fibre isolée de muscle deltoïde, dans le cadre du protocole de recherche CERMALS financé par l'AFM-Téléthon. Les récepteurs à l'acétylcholine sont marqués en rouge à l'aide de l'alpha-bungarotoxine tétraméthylrhodamine. Les neurofilaments (NF 168 kDa et NF 200 kDa) ainsi que la protéine S100 sont marqués en vert. L'image a été prise au confocal LSM 880 à l'objectif X63. Avec cette photo, Céline Buon a reçu le premier prix Myolimage lors des journées de la Société française de myologie (SFM) 2024. (©Céline Buon/Gaëlle Bruneteau/APHP/AFM-Téléthon)



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





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

Special issue: *Les cahiers de myologie* (invited journal)

CONTENTS

EDITORIAL

- 5** The SFM between past, present and future!
Bénédicte Chazaud, Cyril Gitiaux

FOCUS

- 6** Overlap of neuropathy and myopathy genes: convergence of two entities
Tanya Stojkovic, Marc Bitoun
- 14** Human organoids and their clinical promise in the neuromuscular field
Laurent Coudert, Valérie Risson, Laurent Schaeffer, Arnaud Jacquier

NEWS

- 19** Laminopathies: rare diseases, major challenges
Highlights from the 5th International Meeting on Laminopathies
Antoine Muchir

HIGHLIGHT

- 26** Identify and model the determinants of walking in neuromuscular diseases to optimize function assistance in daily life
Romain Feigean, Damien Bachasson, Jean-Yves Hogrel

MANAGEMENT

- 28** What can be learned from the new HAS AFM-Téléthon recommendations for clinical practice in musculoskeletal rehabilitation in neuromuscular pathologies?
Christian Devaux
- 32** Pregnancy in women with Spinal Muscular Atrophy: A survey conducted by french patients, with commentary from the Lille Reference Center for Neuromuscular Diseases
Emilie Devrainne, Stéphanie Fry, Mercedes Jourdain, Damien Subtil, Céline Tard

SFM AWARDS

- 38** The primary cilium: a key signaling antenna for muscle stem cell function
Anna Rausch de Traubenberg, Caroline E. Brun
- 43** Protein lysine demethylation regulates metabolic reprogramming during muscle stem cells fate
Delia Cicciarello, Isabella Scionti
- 48** The muscle out of breath: limitations and adaptations to hypoxia
Angèle N Merlet, Laurent A Messonnier, Léonard Féasson
- 54** Developmental ballet: The pivotal role of PAX3 in neural crest cells establishment
Sarah Cheboubi, Sylvie Dufour, Joana Esteves de Lima, Frédéric Relaix
- 58** Increased circulating level of fatty acid-binding protein 3 (FABP3): a potential biomarker of muscle damage in inflammatory myopathies patients
Margherita Giannini, Léa Debrut, Bernard Geny, Alain Meyer
- 64** The MYOCAPTURE project: Capturing the elusive mutations behind congenital myopathies
Yvan de Feraudy, Jocelyn Laporte

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





FILNEMUS PARTNERSHIP

- 71 Filnemus Heart-Muscle Day: Improving cardiac management in neuromuscular diseases

Gaëlle Kpalma, Gisèle Bonne, Emmanuelle Salort-Campana, Karim Wahbi

WORLDWIDE MYOLOGY

- 72 Africa myologica, terra quasi incognita?

J. Andoni Urtizberea, Ghislain Nda'h-Sekou, Sonia Nouioua, Jules Alao, Alassane Baneye Maïga, Abass Fode-Cisse, Aimé Lumaka, Pedro Rodriguez, France Leturcq

LITERATURE REVIEWS

- 78 Temporal dynamics of the interstitial fluid proteome in human skeletal muscle following exhaustive exercise.

Barbara Crisol

- 79 Opposite DNM2 mutations: when myopathy and neuropathy balance each other

Kevin Milliet, Stéphane Vassilopoulos

- 80 The structure of the dystrophin glycoprotein complex revealed by cryo-electron microscopy

Bénédicte Chazaud

HISTORY

- 82 Michel Fardeau, a life dedicated to myology and its innovations

Stéphane Vassilopoulos, Nicolas Vignier

85 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.
21 route de Vire,
14110 Condé-sur-Noireau, France
N° 83406

INFOGRAPHIE, MISE EN PAGE

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

SERVICE ABONNEMENTS

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

Copyright© « Médecine/Sciences-Inserm ». Publication périodique mensuelle. Tous droits de reproduction à des fins de vente, de location, de publicité ou de promotion réservés à l'éditeur.
Commission paritaire n° 1127781597
Dépôt légal : à parution
ISSN n° 07670974
ISSN électronique n° 1958-5381

Comité de pilotage de ce numéro

Françoise Bouhour
Bénédicte Chazaud
Pascal Cintas
Caroline Espil-Taris
Vincent Gache
Cyril Gitiaux
Thomas Laumonier
Martial Mallaret
John Rendu
Coralie Sengenes
Capucine Trollet
Stéphane Vassilopoulos
Françoise Dupuy-Maury (SR)

Ont participé à ce numéro

Jules Alao
Damien Bachasson
Marc Bitoun
Gisèle Bonne
Caroline E. Brun
Céline Buon
Bénédicte Chazaud

Sarah Chebouti
Delia Cicciarello
Laurent Couderc
Barbara Crisol
Léa Debrut
Yvan de Feraudy
Christian Devaux
Émilie Devraine
Sylvie Dufour
Joana Esteves de Lima
Léonard Féasson
Romain Feigean
Abass Fode-Cisse
Stéphanie Fry
Bernard Geny
Margherita Giannini
Cyril Gitiaux
Jean-Yves Hogrel
Arnaud Jacquier
Mercedes Jourdain
Gaëlle Kpalma
Jocelyn Laporte
France Leturcq

Aimé Lumaka
Alassane Baneye Maïga
Angèle N Merlet
Laurent A Messonnier
Alain Meyer
Kevin Milliet
Antoine Muchir
Ghislain Nda'h-Sekou
Sonia Nouioua
Anna Rausch de Traubenberg
Frédéric Relaix
Valérie Risson
Pedro Rodriguez
Emmanuelle Salort-Campana
Laurent Schaeffer
Isabella Scionti
Tanya Stojkovic
Damien Subtil
Céline Tard
J. Andoni Urtizberea
Stéphane Vassilopoulos
Nicolas Vignier
Karim Wahbi

COVER PHOTO: The poppies of the muscle

Labeling of human neuromuscular junctions by immunofluorescence on isolated deltoid muscle fibers, as part of the CERMALS research protocol funded by AFM-Téléthon. Acetylcholine receptors are labeled in red using alpha-bungarotoxin tetramethylrhodamine. Neurofilaments (NF 168kDa and NF 200kDa) and the S100 protein are labeled in green. The image was taken with a confocal LSM 880 at the X63 objective. With this photo, Céline Buon received the MyoImage first prize at the Société française de myologie (SFM) 2024 conference. (©Céline Buon/Gaëlle Bruneteau/APHP/AFM-Téléthon)

Editorial

La SFM entre passé, présent et avenir !

Bénédicte Chazaud, Cyril Gitiaux

► Dans ce 29^e numéro des Cahiers de myologie, vous trouvez les contributions des jeunes chercheuses, chercheurs, cliniciennes et cliniciens qui, suite à un prix décerné par la Société française de myologie (SFM), rédigent un article dans leur domaine de recherche. Qu'ils en soient vivement remerciés ! À l'instar de la diversité des contributions aux Journées de la SFM, ces articles présentent des travaux du plus clinique au plus fondamental, en passant par la physiologie intégrée. Vous pourrez ainsi découvrir – ou approfondir – certains mécanismes cellulaires et moléculaires à l'œuvre dans la régulation des cellules satellites, ces indispensables actrices de l'homéostasie musculaire, mais aussi le lien physiologique entre oxygène et muscle, et deux approches cliniques pour améliorer le diagnostic des myopathies congénitales et des myopathies inflammatoires. Outre les contributions des jeunes, vous y trouverez également des articles de collègues plus « aguerris » (et toujours jeunes !) que nous remercions chaleureusement. Vous pourrez découvrir une étude menée initialement par des patientes atteintes d'amyotrophie spinale, et vous mettre à jour sur la problématique croissante du chevauchement génétique entre neuropathies et myopathies. Vous plongerez aussi dans les innovations technologiques que représentent côté fondamental, les organoïdes, et côté clinique, les exosquelettes.

Enfin, ces Cahiers de myologie se font l'écho du recueil d'entretiens avec Michel Fardeau qui retrace les principales étapes de sa vie de myologue. Proposé par le bureau de la SFM, sous l'impulsion de Stéphane Vassilopoulos, ce recueil est disponible sur le site internet de la SFM et sera distribué aux JSFM. C'est une façon originale de rendre hommage au fondateur de la SFM et de faire découvrir à nos jeunes collègues l'histoire des premiers pas de la microscopie électronique dans l'étude du muscle strié squelettique. Merci à Nicolas Vignier, Stéphane Vassilopoulos et Andrée Rouche pour ce magnifique travail.

Mais le bureau de la SFM regarde aussi vers l'avenir. Afin de mieux valoriser les initiatives et les travaux de chacun, nous avons souhaité créer, en 2025, une cellule « communication » dédiée. Sa mission sera de faciliter la transmission d'informations données par les adhérents, qui viendront enrichir le site Internet de la SFM. Notre objectif : renforcer la circulation des informations et des savoirs au sein de notre communauté. Nous espérons que cet outil deviendra un relais précieux pour tous ceux qui font vivre la myologie au quotidien.

L'année 2025 sera également marquée par le renouvellement partiel du bureau de la SFM. Ce moment démocratique essentiel permettra de confirmer la représentativité et le dynamisme de notre société. Chacun est invité à y participer – en proposant sa candidature et/ou en votant –, afin de continuer à faire vivre une gouvernance ouverte, collégiale et engagée au service de tous les adhérents, cliniciens et chercheurs. Enfin, cette année, la SFM vous invite aux 22^e JSFM qui se tiendront entre lac et montagnes, à Aix-les-Bains. À cette occasion, elle poursuit le développement de ses interactions internationales en invitant plusieurs orateurs de la Fondation Suisse de Recherche sur les Maladies Musculaires. En espérant vous voir nombreux à Aix les Bains, la perla dau lac ! ♦

The SFM between past, present and future!

Bénédicte Chazaud

Institut NeuroMyoGène, Inserm, CNRS,
Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon
benedicte.chazaud@inserm.fr

Cyril Gitiaux

Hôpital Necker Enfants Malades ;
Université Paris Cité, Paris
cyril.gitiaux@aphp.fr

Présidente et vice-présidente de la SFM depuis 2024

TIRÉS À PART

B. Chazaud & C. Gitiaux



► Les neuropathies et les myopathies ont longtemps été étudiées séparément, avec peu ou pas de recouvrement décrit entre les deux entités. Toutefois, l'avènement de la biologie moléculaire à haut débit au cours des 20 dernières années a permis de découvrir des mutations d'un même gène causant myopathies et neuropathies héréditaires. Si ce chevauchement est bien connu pour les gènes mitochondriaux, il est plus inattendu pour des gènes tels que *BAG3*, *DES* et *CRYAB*, mutés à la fois dans les myopathies myofibrillaires et dans des neuropathies pouvant être isolées ou associées à des atteintes musculaires. Plus récemment, des gènes impliqués dans des protéinopathies multi-systémiques, tels que *VCP*, *MATR3*, *SQTM1* et *TIA1* ont également été associés à diverses combinaisons de lésions nerveuses, cérébrales, musculaires et osseuses. D'autre part, des gènes comme *HSPB8* ou *SPTAN1*, connus pour être responsables de neuropathie motrice distale, ont été impliqués dans la myopathie distale et/ou axiale ou dans un tableau mixte combinant des composantes neurogène et myogène, à la fois électromyographiquement et histologiquement. Au fur et à mesure que les techniques de séquençage progressent, des corrélations génotype-phénotype inattendues apparaissent, impliquant un gène de myopathie dans une neuropathie périphérique et vice versa, conduisant à réévaluer le chevauchement existant entre ces deux entités. ◀



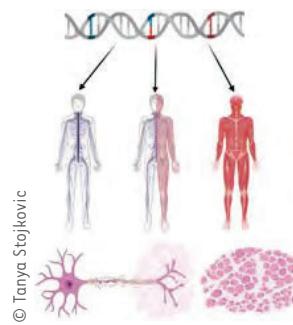
Introduction

Les maladies neuromusculaires héréditaires regroupent un vaste ensemble d'affections génétiques caractérisées par une atteinte du muscle, du nerf périphérique,

Vignette : Un gène peut entraîner diverses atteintes, touchant le motoneurone, le nerf périphérique ou le muscle, y compris des formes mixtes qualifiées de « neuro-myopathiques ». (Créé avec BioRender)

Chevauchement génétique entre neuropathies et myopathies : vers une convergence des deux entités

Tanya Stojkovic¹, Marc Bitoun²



© Tanya Stojkovic

¹ APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Île-de-France, Institut de Myologie, 75013 Paris, France.

² Sorbonne Université, Inserm, Centre de Recherche en Myologie, Institut de Myologie, 75013 Paris, France
stojkovic.tanya@aphp.fr

ou parfois des deux. Traditionnellement, les myopathies héréditaires telles que les dystrophies musculaires, les myopathies congénitales et les myopathies métaboliques étaient distinguées des neuropathies héréditaires, comme la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT). Cependant, cette distinction est mise à mal par la reconnaissance croissante de formes chevauchantes dans lesquelles les atteintes musculaires et nerveuses coexistent et s'entremêlent.

Ce chevauchement peut se manifester de plusieurs manières : cliniquement, par la coexistence de signes neurogènes (amyotrophie distale, aréflexie, troubles de la conduction nerveuse) et myogènes (faiblesse proximale, élévation des créatines phosphokinases (CPK) circulantes, anomalies structurales musculaires), électrophysiologiquement par une association de signes de dénervation et de myopathie, et surtout du point de vue génétique. En effet, des mutations de plusieurs gènes sont aujourd'hui reconnues comme responsables de tableaux mixtes, à la fois neuropathiques et myopathiques.

Un exemple emblématique de ce chevauchement est représenté par les maladies mitochondrielles, un groupe hétérogène de maladies multi-systémiques consécutives à des anomalies de l'ADN mitochondrial ou nucléaire et présentant fréquemment une atteinte neuromusculaire. On citera entre autres le syndrome MELAS (*Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like episodes*) ou le MERRF (*Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers*), associant faiblesse musculaire, intolérance à l'effort et neuropathies sensitives et motrices [1]. Ce chevauchement génétique entre myopathies et neuropathies peut également être illustré par le gène *LMNA* codant les lamines A/C de l'enveloppe nucléaire et le gène *DNM2* codant la dynamine 2 principalement impliquée dans l'endocytose et le trafic



membranaire intracellulaire, qui sont à l'origine, en fonction des mutations, d'une neuropathie de type CMT ou d'une myopathie [2, 3]. Ce chevauchement reflète la complexité de la physiopathologie des maladies neuromusculaires héréditaires, où une mutation dans un même gène peut affecter différemment les cellules nerveuses et musculaires, en fonction de leur métabolisme, de leur dépendance énergétique ou de leur structure cytosquelettique. De plus, la manifestation initiale de ces affections peut se limiter exclusivement au nerf périphérique ou au muscle, ce qui pose des défis significatifs en matière de diagnostic. L'électromyogramme (EMG), la biopsie musculaire, les études de conduction nerveuse, l'analyse génétique et parfois l'imagerie musculaire par IRM (Imagerie par résonance magnétique) deviennent alors des outils essentiels pour poser un diagnostic précis.

Ainsi, dans un contexte de médecine de précision, il devient crucial de mieux reconnaître ces formes chevauchantes. Ceci participe de la caractérisation des maladies neuromusculaires héréditaires, indispensable pour éviter des errances diagnostiques, mais aussi pour optimiser les stratégies thérapeutiques, le suivi et le conseil génétique.

Concepts de chevauchement clinique, électrophysiologique, histologique et moléculaire

Le chevauchement entre myopathie et neuropathie, voire la reconnaissance de symptômes affectant d'autres organes, part d'un constat clinique et/ou électromyographique. La présence simultanée de symptômes neuropathiques et myopathiques peut représenter un défi pour le clinicien, car elle modifie les critères diagnostiques habituellement utilisés. En effet, chez un même patient, peuvent coexister des signes cliniques évocateurs de myopathie (faiblesse proximale, ptosis, ophtalmoplégie, myalgies, voire rhabdomyolyse) et de neuropathie (hypoesthésie, crampes, amyotrophie des muscles intrinsèques des mains et/ou des pieds). Le clinicien doit alors déterminer s'il s'agit d'une seule maladie ou de deux pathologies distinctes.

De même pour le neurophysiologiste, face au patient et au clinicien qui attendent une réponse claire, on lui demandera de se positionner entre atteinte myogène ou neurogène. En effet, cette dichotomie est enseignée aux étudiants en cours magistraux des différents diplômes universitaires desquels le terme « neuromyogène » a même été banni. Ce chevauchement électrophysiologique pose également un défi au clinicien qui doit alors déterminer dans quelle direction orienter les investigations futures.

Il existe des situations plus simples où la réponse peut être claire. En effet, certaines pathologies comme les maladies mitochondrielles peuvent occasionner une neuropathie et des tracés myogènes sans équivoque. Néanmoins, si le tracé myogène se différencie du tracé neurogène par des potentiels d'unité motrice de faible amplitude, de durée courte et un recrutement précoce, on observe parfois dans des neuropathies sévères où les fibres musculaires sont très atrophées ou peu nombreuses, des tracés polyphasiques de faible amplitude et un recrutement plutôt pauvre, voire même, en fonction de la position de l'aiguille, le tracé peut être tour à tour plutôt « myogène » ou pauvre

avec un recrutement temporel et spatial. Dans ces formes chevauchantes, il peut véritablement coexister une atteinte neurogène dans certains muscles et une atteinte myogène dans d'autres. Il est également important de considérer la temporalité, car l'EMG peut évoluer : une neuropathie peut d'abord apparaître, suivie d'une atteinte myopathique, ou inversement.

Du point de vue histologique, la biopsie musculaire peut également être déroutante en montrant à la fois des caractéristiques d'une atteinte primaire du muscle (variabilité de taille des fibres, nécrose et régénération des fibres) et des caractéristiques d'atteinte neuropathique (atrophie angulaire, groupement de fibres de même type). De plus, certaines anomalies de structure peuvent être observées dans les deux types d'atteinte comme les bâtonnets, les vacuoles bordées ou les corps cytoplasmiques.

L'imagerie musculaire peut révéler des caractéristiques très distinctives. On citera pour exemple les neuropathies héréditaires de type CMT présentant une atrophie et un remplacement graisseux, souvent en mottes, avec des atteintes plus prononcées aux extrémités des membres. En revanche, dans les myopathies, cette atteinte peut concerner certains muscles spécifiques, de manière symétrique ou asymétrique, avec un remplacement graisseux apparaissant de manière irrégulière, souvent à l'emporte-pièce. Néanmoins, ce distinguo, introduit par l'imagerie musculaire de plus en plus pratiquée, peut aussi être mis à mal dans les formes chevauchantes.

Si de nos jours, les panels de gènes dédiés aux neuropathies et myopathies sont encore distincts, l'accès aux séquençages d'exomes et de génomes, de plus en plus répandus, mettent en exergue ces chevauchements entre gènes de myopathies, de neuropathies et d'autres pathologies hérédo-dégénératives. Ces chevauchements et la diversité des phénotypes reliés au même gène seront illustrés à travers quelques exemples.

Matrice extracellulaire

Dès les années 1990, avec la découverte du gène *LAMA2* (*Laminin Subunit Alpha 2*) responsable de la dystrophie musculaire congénitale de type 1A, la possibilité d'impacts musculaires et neuronaux a été mise en lumière [4]. En particulier, les travaux de Michel Fardeau et collaborateurs ont permis d'impliquer le déficit en mérösine (laminine alpha-2 codée par le gène *LAMA2*) comme responsable d'une dystrophie musculaire rétractile sévère de l'enfant associée à une neuropathie périphérique et une leucopathie [5, 6].

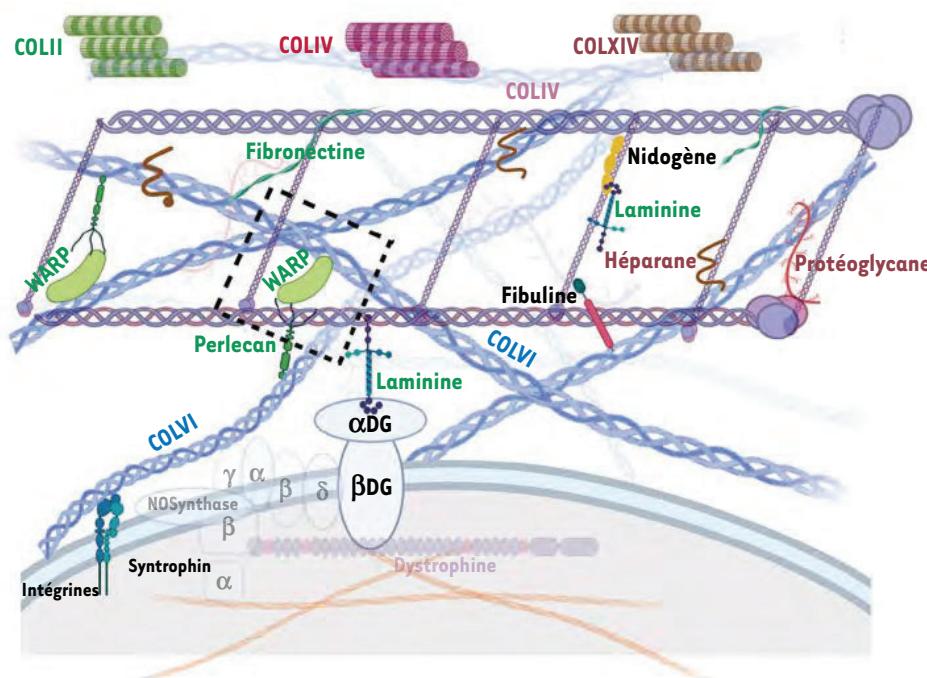


Figure 1. Représentation schématique de la matrice extracellulaire (MEC) montrant les différentes protéines et leurs interactions. La protéine WARP (von Willebrand factor A-domain-related protein), codée par le gène *VWA1* (Von Willebrand Factor A Domain Containing 1), relie le perlecan au collagène VI (COLVI), stabilisant ainsi la matrice extracellulaire (encadrée en pointillés). α DG : alpha-dystroglycane. β DG : β -dystroglycane. (© Tanya Stojkovic. Crée avec BioRender)

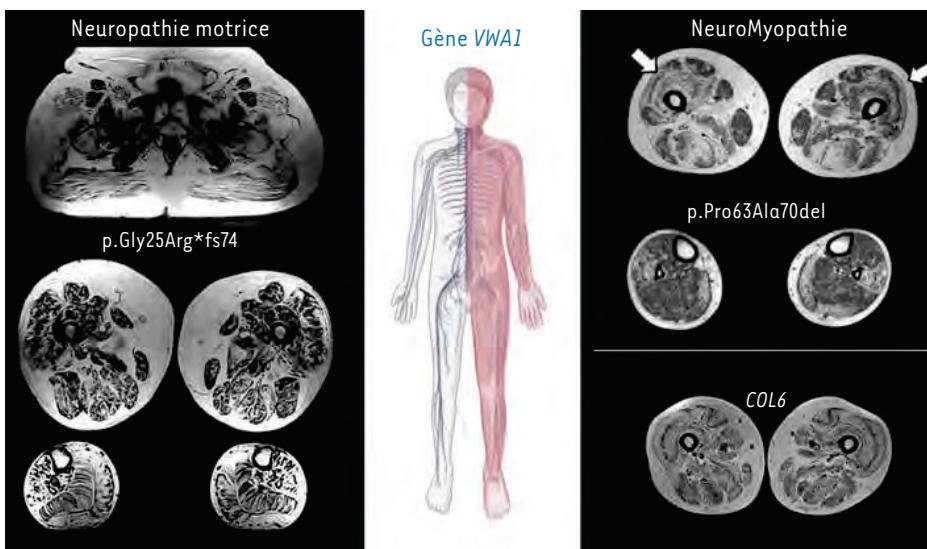
La laminine alpha-2 est un composant de la matrice extracellulaire (MEC), qui est impliquée dans le maintien de la structure du muscle et du nerf périphérique. En effet, cette protéine est à la fois un élément clé de la stabilité mécanique du muscle en permettant aux fibres musculaires de se lier à la MEC, contribuant ainsi à leur cohésion et à leur résistance à l'effort physique (Figure 1) et un régulateur du développement des cellules de Schwann, notamment dans la formation, l'architecture et la fonction de la myéline.

La laminine alpha-2 est également impliquée dans l'ancrage des fibres nerveuses motrices aux fibres musculaires. Au cours du développement du nerf périphérique, la laminine exprimée par les cellules de Schwann se lie à des intégrines ou à d'autres récepteurs. Cela peut activer des voies de signalisation telle que la voie NF- κ B p65/p50 (*Nuclear factor kappa B p65/p50*), permettre une sélection des axones par les cellules de Schwann et activer des gènes de différenciation et de myélinisation [4]. En accord avec ces fonctions dans les cellules de Schwann, les mutations de la laminine alpha-2 chez l'Homme ont été associées à des défauts dans la compartimentation des cellules de Schwann.

Des enfants porteurs de mutations *LAMA2* peuvent présenter une neuropathie sensitivo-motrice démyélinisante, confirmée en microscopie électronique par une réduction de l'épaisseur de la gaine de myéline. La neuropathie apparaît dans les premiers mois de vie et s'accentue au cours des deux premières années de vie, concomitamment au déficit moteur et à la dysmyélinisation cérébrale [7, 8]. L'atteinte du nerf périphérique est l'apanage des dystrophies musculaires congénitales et n'est pas observée dans les formes tardives de dystrophie des ceintures liées au gène *LAMA2*.

D'autres protéines de la MEC jouent un rôle important dans la survie des cellules musculaires et du nerf périphérique. On citera

WARP (von Willebrand factor A-domain-related protein), une glycoprotéine récemment décrite et appartenant à la super-famille des protéines de la matrice extracellulaire à domaine A du facteur de Willebrand (VWA), codée par le gène *VWA1* (Von Willebrand Factor A Domain Containing 1). WARP et le collagène VI partagent un ancêtre collagène commun, mais WARP a perdu la région triple hélicoïdale au cours de l'évolution [9]. Des variants bi-alléliques du gène *VWA1* ont été identifiés dans 15 familles présentant une forme autosomique récessive de neuropathie motrice héréditaire [10]. Le variant causal p.Gly25Argfs*74, présent à l'état homozygote, est à l'origine d'une expansion de séquence répétée de dix paires de bases. Les études histologiques et électrophysiologiques des patients ainsi que les modèles de poisson-zèbre invalidés pour *vwa1* vont dans le sens de l'implication de ce gène dans la survie et la croissance du motoneurone [11]. Toutefois, certaines de ces familles présentent un phénotype électrophysiologique et histologique rappelant les dystrophies musculaires ou les myopathies congénitales. De plus l'imagerie musculaire chez ces patients ayant un phénotype plutôt myopathique et des tracés myogènes ou mixtes en EMG, révèle un remplacement graisseux réparti au pourtour du muscle rappelant celui des myopathies liées au collagène VI (Figure 2), ce dernier étant également impliqué dans la croissance et le maintien des axones [11, 12]. Les gènes *VWA1* et *COL6* démontrent l'importance de la MEC dans le maintien des fibres musculaires, mais également des motoneurones, et ceci illustre l'importance de mieux connaître la fonction des gènes pour comprendre les recouvrements de phénotypes musculaires et nerveux.



porteur d'une mutation du gène *COL6* en bas à droite). Images d'IRM musculaires extraites de l'article Deschauer *et al.* 2021 [12] (© Tanya Stojkovic. Crée avec BioRender)

Autophagie et système de dégradation des protéines

Un domaine clé de chevauchement entre myopathie et neuropathie concerne les gènes impliqués dans l'autophagie responsable en particulier de l'élimination des protéines endommagées ou mal conformées. L'accumulation excessive des protéines endommagées peut entraîner la formation d'agrégats protéiques, et ainsi altérer les fonctions cellulaires, induisant un dysfonctionnement des tissus. Cependant, il existe des mécanismes cellulaires spécifiques qui interviennent dans le contrôle de la qualité des protéines, notamment au niveau de leur traduction, de leur repliement et de leur trafic. Dans les cellules eucaryotes, les protéines chaperonnes participent à la bonne conformation des protéines et sont impliquées dans la restauration de la structure de celles qui sont mal conformées. Quand les protéines chaperonnes ne parviennent pas à donner ou redonner aux protéines leur structure native, elles les dirigent vers les deux voies principales de dégradation qui sont complémentaires : le système ubiquitine-protéasome (UPS) et la voie autophagie-lysosome (Figure 3) [13].

L'UPS est le processus cellulaire par lequel les protéines à courte durée de vie et les protéines dysfonctionnelles ou mal conformées sont adressées au protéasome pour être dégradées à la suite de leur ubiquitination [14]. La voie de l'autophagie, quant à elle, se subdivise en trois grands modes. La macroautophagie est le mode dans lequel une partie du cytoplasme de la cellule, contenant organites, protéines mal conformées ou agrégats protéiques, est internalisée dans des vésicules nommées autophagosomes qui vont fusionner avec les lysosomes pour la dégradation de leur contenu. La micro-autophagie correspond à une forme moins sélective d'autophagie qui s'effectue par intégration directe d'une partie du cytoplasme dans le lysosome par invagination de la membrane lysosomale autour du matériel à dégrader. Enfin, l'autophagie assistée par les protéines chaperonnes

(CASA) conduit à la dégradation de protéines cytosoliques marquées par les chaperonnes, ce marquage permettant l'internalisation du complexe protéique dans le lysosome et sa dégradation. Parmi ces protéines chaperonnes, on mentionne HSPB8 (*Heat shock protein beta-8*), Alpha B-crystalline, sequestosome 1 (également connue comme SQSTM1 ou p62) et BAG3 (*BCL2-associated athanogene 3*) [13].

Le processus d'autophagie étant commun à de nombreux tissus, il n'est pas surprenant que la mutation des gènes codant les protéines impliquées dans ce processus puisse tantôt induire une myopathie, une neuropathie ou parfois les deux, associées à d'autres atteintes, et en premier lieu cardiaques. Le gène *HSPB8* codant la protéine de choc thermique bêta 8 (HSPB8) en est l'exemple emblématique. D'abord identifié comme gène causal de neuropathies motrices ou de CMT axonale [15], plusieurs publications font état, dès 2006, de l'implication du gène *HSPB8* chez des patients présentant un déficit moteur distal des membres inférieurs, caractérisé en électromyographie par une atteinte mixte mêlant atteinte neurogène et myogène. La biopsie musculaire révèle chez ces patients des caractéristiques histologiques de myopathie myofibrillaire (modification du réseau myofibrillaire, agrégats protéiques, vacuoles bordées). Par la suite, d'autres familles présentant des mutations du gène *HSPB8* ont été rapportées, présentant une myopathie distale, parfois même une myopathie axiale responsable de camptocormie et de déficit proximal [16]. La plupart des mutations *HSPB8* engendrant ces myopathies sont des mutations

Figure 2. IRM (Imagerie par résonance magnétique) musculaire de deux patients porteurs de mutations du gène *VWA1*. À gauche, patient présentant une neuropathie motrice avec une atrophie graisseuse importante des fessiers, en mottes dans les quadriceps et à moindre degré dans les jambes. À droite, patient présentant une atteinte mixte en électromyographie nommée « neuromyogène ». La topographie de l'involution graisseuse se situe au pourtour et le long de la périphérie du vaste latéral, épargnant la partie centrale du muscle. Cet aspect dit « en sandwich » (flèches) ressemble à celui observé dans les myopathies liées au collagène VI (IRM de cuisses d'un patient

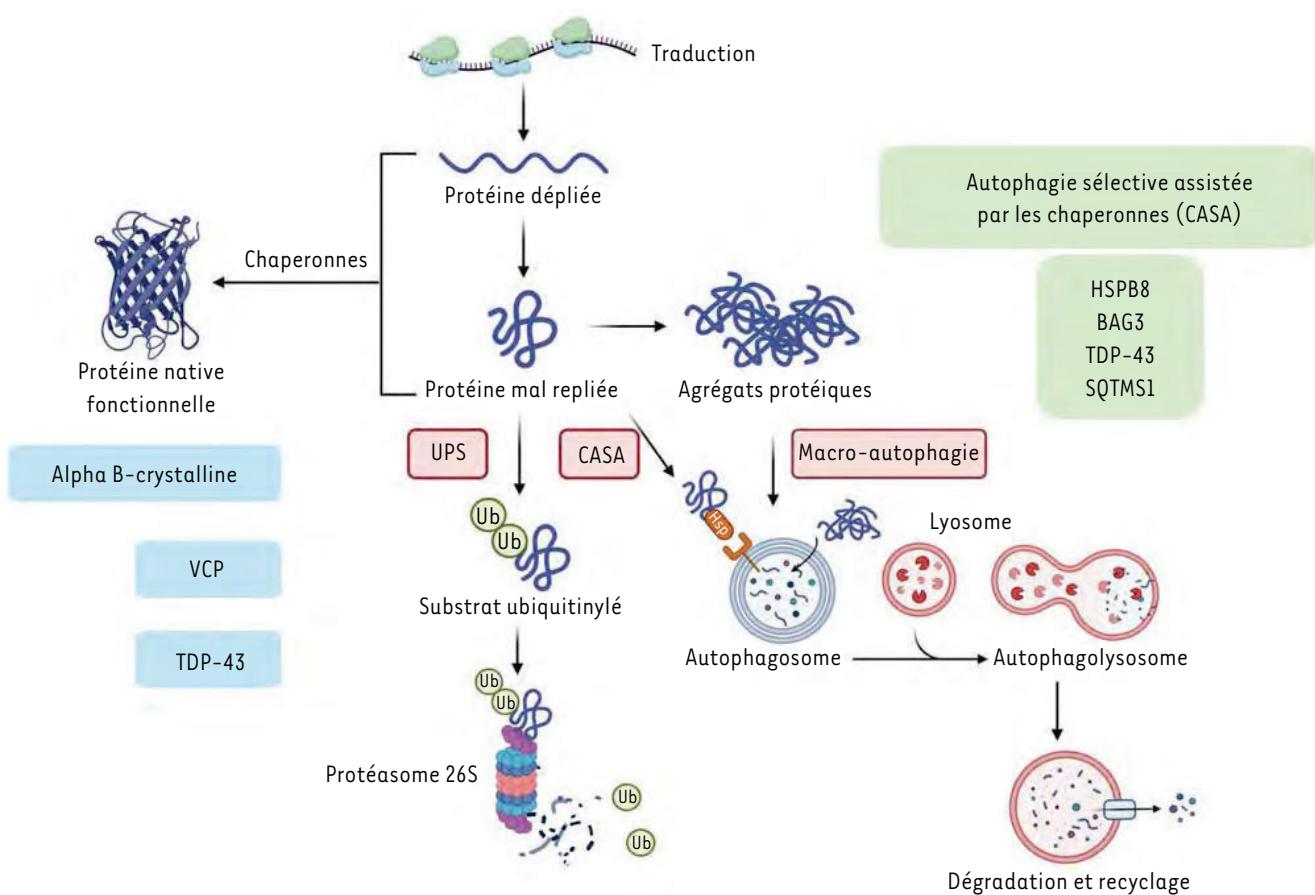


Figure 3. Représentation schématique des trois principales voies cellulaires de dégradation des protéines mal repliées et de l'implication des protéines chaperonnes. Les chaperonnes participent à la bonne conformation des protéines. Lorsque ces dernières sont mal conformées, les chaperonnes les adressent au système ubiquitine-protéasome (UPS pour *Ubiquitin Proteasome System*) ou à l'autophagie assistée par les chaperonnes (CASA pour *Chaperone-Assisted Selective Autophagy*) pour dégradation. Quand les protéines mal conformées s'assemblent en agrégats protéiques de plus grande taille, la macroautophagie assure leur dégradation. VCP : *Valosin Containing Protein*. TDP-43 : *TAR DNA-binding protein 43*. (© Tanya Stojkovic. Crée avec BioRender)

tronquantes, contrairement aux mutations majoritairement faux sens observées dans des neuropathies [17]. Dans ces derniers cas, l'imagerie musculaire montre un remplacement graisseux des muscles paraspinaux, une atrophie graisseuse marquée des ischiojambiers avec une préservation relative du muscle droit fémoral, du gracile et du sartorius, ainsi qu'un remplacement graisseux des muscles tibiaux antérieurs, extenseurs des orteils et péroneurs latéraux, et de façon variable des muscles solaires et gastrocnémiens. Ces mutations tronquantes sont situées dans le dernier exon et entraînent une extension C-terminale, si bien que la protéine produite est plus longue, provoquant son agrégation et la séquestration de HSPB8 et d'autres composants du complexe CASA (*chaperone-assisted selective autophagy*) [18]. Le rôle délétère d'une mutation tronquante présente dans le dernier exon du gène HSPB8 a été confirmé chez un enfant ayant un déficit moteur proximal sévère, associé à une insuffisance respiratoire consécutive à une myopathie myofibrillaire [19].

Cette dualité de phénotype, voire la superposition d'une neuropathie et d'une myopathie, est également illustrée par le gène BAG3 [20], le

digénisme *SQSTM1/TIA1* [21] et plus récemment par le gène *CRYAB* codant l'alpha B-crystalline dont les mutations sont associées à des atteintes multi-systémiques (Figure 4) [22-27]. Il est intéressant d'observer qu'un même variant, comme le p.R120G de l'alpha B-crystalline, entraîne l'abolition de son activité chaperonne conduisant à l'agrégation de la desmine. Ce variant est responsable soit de myopathie myofibrillaire avec cardiopathie telle que décrite par Vicart *et al.* soit un phénotype plutôt de CMT de type 2 (CMT2) (Figure 4), soulevant l'hypothèse de gènes modificateurs qui orientent le phénotype vers une atteinte myopathique et/ou neuropathique [26, 27].

Concept de protéinopathie

Comme déjà indiqué, le système ubiquitine-protéasome (UPS) est, avec l'autophagie, une voie majeure de

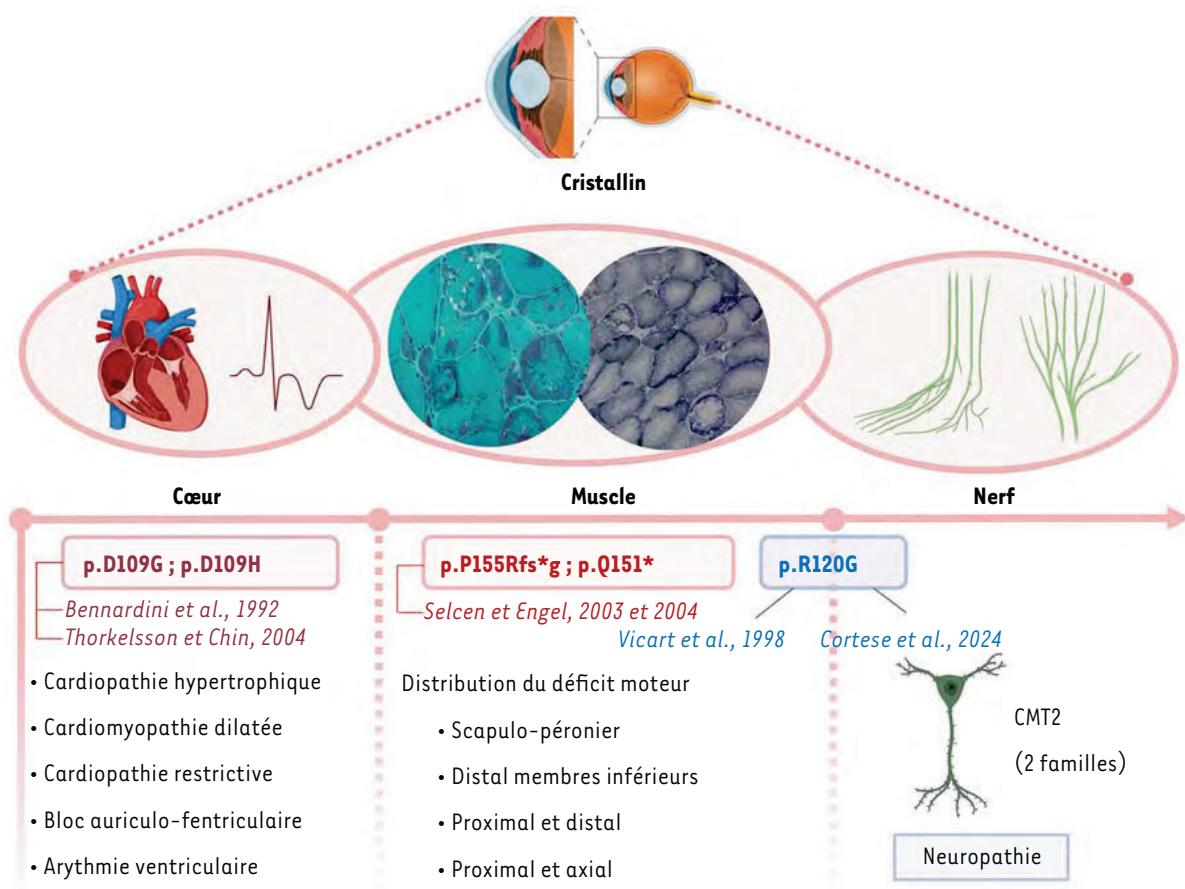


Figure 4. Résumé des phénotypes associés aux mutations du gène *CRYAB* codant l'alpha B-crystalline. La figure représente les différents organes affectés en commençant par le cristallin, le cœur, le muscle et dernièrement identifié le nerf périphérique. CMT2 : maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 2. (© Tanya Stojkovic. Crée avec BioRender)

dégradation des protéines permettant de maintenir l'homéostasie cellulaire. L'un des acteurs importants de ce système est la protéine VCP (*Valosin Containing Protein*) contrôlant la dégradation des protéines à plusieurs niveaux. En coopération avec des cofacteurs tels que p62, VCP dirige les protéines ubiquitinées vers le protéasome. VCP contrôle par ailleurs plusieurs étapes de l'autophagie afin d'assurer un bon équilibre entre la réparation et l'élimination des organites endommagés. Enfin, VCP empêche la formation des agrégats protéiques ou permet l'élimination de ces derniers qui sont particulièrement toxiques pour le système nerveux central et périphérique et pour le muscle [28]. Les mutations du gène *VCP* engendrent soit des pathologies uniques telles que la sclérose latérale amyotrophique (SLA), une démence frontotemporale (DFT), voire une neuropathie de type CMT, soit une atteinte d'organes multiples associant une myopathie à inclusions (IBM pour *Inclusion Body Myositis*), une atteinte neurodégénérative sous la forme d'une démence frontotemporale avec sous atteinte du motoneurone et une maladie de Paget osseuse (MPO). Ces trois manifestations cliniques peuvent coexister chez un même patient ou être présentes avec des combinaisons variables au sein d'une même famille. Dans une étude internationale rassemblant 255 patients porteurs de mutations

de *VCP*, une faiblesse symétrique des membres inférieurs a été signalée dans 50 % des cas au début de la maladie, évoluant vers une faiblesse musculaire généralisée, suivie d'une insuffisance respiratoire (40,3 %), de MPO (28,2 %), de dysautonomie (21,4 %) et de DFT (14,3 %). La cooccurrence de la triade myopathie, DFT et MPO n'est observée que dans 2,9 % des cas, tandis que 23,4 % des patients présentent une association entre la myopathie et la MPO ou entre la myopathie et la DFT. Cette étude montre que les mutations du gène *VCP* sont associées à un spectre élargi de phénotypes, incluant la SLA, la CMT2 et un syndrome extrapyramidal, avec ou sans dysautonomie [29].

Des mutations d'autres gènes tels que *HNRNPA2B1* (*Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A2/B1*), *HNRNPA1* (*Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A1*), *TDP43* (*TAR DNA-binding protein 43*), *MATR3* (*Matrin 3*), *OPTN* (*Optineurin*), *ANXA11* (*Annexin A11*) et *SQSTM1*, induisent également des protéinopathies ou des maladies apparentées en raison de leur spectre clinico-pathologique

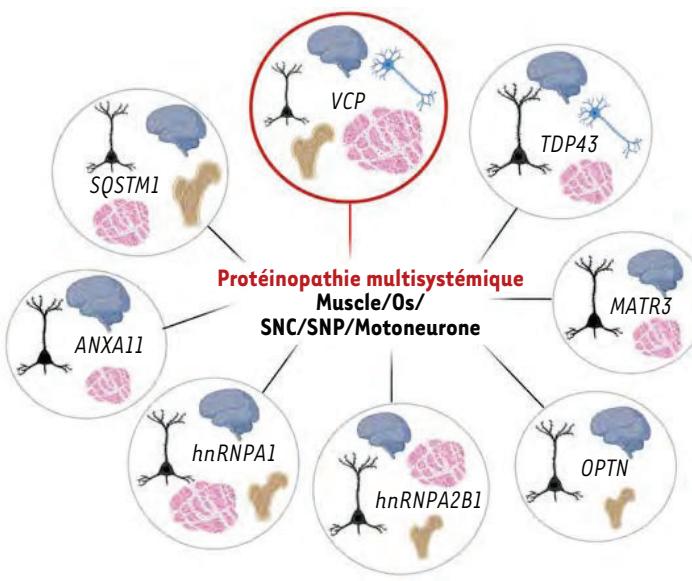


Figure 5. Concept des protéinopathies multi-systémiques donnant lieu à une maladie du motoneurone et/ou une maladie de Paget osseux et/ou une myopathie à inclusions et/ou une décence frontotemporale. Dans une même famille, la présence et l'association de ces différentes atteintes peuvent varier. La forme la plus fréquente de ces protéinopathies est représentée par le gène *VCP* (*Valosin Containing Protein*) (cercle rouge). *ANXA11* : *Annexin A11*. *hnRNPA1* : *Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A1*. *hnRNPA2B1* : *Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A2/B1*. *OPTN* : *Optineurin*. *SQSTM1* : *sequestosome 1*. *TDP43* : *TAR DNA-binding protein 43*. *MATR3* : *Matrin 3*. SNC : Système nerveux central. SNP : système nerveux périphérique. (© Tanya Stojkovic. Crée avec BioRender)

similaire [30]. Ces gènes sont associés à une combinaison d'au moins deux des quatre affections (IBM, SLA, DFT, MPO), observée soit au sein d'une même famille, soit entre différentes familles (Figure 5).

Métabolisme cellulaire : l'exemple emblématique des maladies mitochondrielles

Dans les maladies mitochondrielles, le spectre clinique peut être très polymorphe s'étendant de formes multi-systémiques à des formes plus restreintes au nerf périphérique et/ou au muscle. On citera ainsi les mutations du gène mitochondrial *MT-ATP6* (*Mitochondrially Encoded ATP Synthase Membrane Subunit 6*), responsable du syndrome NARP (*Neuropathy, Ataxia, Retinitis Pigmentosa*), se manifestant soit par une neuropathie motrice isolée, soit par une forme complexe associant atteinte ophtalmologique, du système nerveux central, périphérique et une paralysie déclenchée par des épisodes fébriles [31]. Depuis l'avènement du séquençage à haut débit, de nombreux autres gènes mitochondriaux codés par l'ADN nucléaire sont associés à divers phénotypes soit de neuropathies périphériques ressemblant à des CMT, soit à des formes complexes associant plusieurs atteintes d'organes. On citera deux gènes nucléaires mitochondriaux illustratifs de ce chevauchement entre nerf et autres organes dont le muscle.

Le gène *SC02* (*Synthesis Of Cytochrome C Oxidase 2*) code une des protéines du complexe de la cytochrome oxydase dont les mutations sont responsables d'un tableau mixte et sévère associant encéphalopathie, myopathie, neuropathie et cardiopathie chez le nourrisson ou l'enfant. Cependant, des cas de neuropathies sensitivomotrices axonales mimant en tout point la CMT2 ont été rapportés avec des variants faux sens bi-alléliques de ce gène [32]. Ces patients peuvent néanmoins développer au fil des années une atteinte centrale sous forme d'un syndrome cérébelleux les faisant passer du statut de CMT à une ataxie cérébelleuse prédominante [33]. Il est en de même du gène *COQ7* (*Coenzyme Q7, Hydroxylase*) dont les variants bi-alléliques ont été associés à des neuropathies motrices distales, avec ou sans atteinte pyramidale [34, 35] ou à des tableaux plus complexes d'encéphalo-neuro-néphro-cardiopathie [36].

Autres gènes

De nombreux autres gènes pourraient augmenter cette longue liste de gènes dont les mutations affectent le nerf et le muscle. On citera le gène *SPTAN1* (*Spectrin Alpha, Non-Erythrocytic 1*) qui code une spectrine, une protéine essentielle du cytosquelette sous-membranaire, qui a récemment fait l'objet de publications démontrant que ses mutations peuvent entraîner soit une neuropathie motrice, avec ou sans atteinte du système nerveux central, soit une myopathie distale [37].

Conclusion

Le chevauchement génétique entre les neuropathies et les myopathies reflète la complexité des pathologies neuromusculaires. Plusieurs gènes initialement associés à l'une ou l'autre de ces entités se révèlent impliqués dans des phénotypes mixtes. Ce chevauchement suggère que certaines protéines codées par ces gènes jouent un rôle central dans l'intégrité de l'unité neuromusculaire, en intervenant à la fois dans la fonction axonale, la transmission neuromusculaire et la structure musculaire. Il remet donc en question une classification purement dichotomique entre neuropathies et myopathies, au profit d'une vision plus intégrée des troubles neuromusculaires. Ce chevauchement souligne aussi l'importance d'une approche génétique globale afin de mieux comprendre les bases moléculaires des syndromes neuromusculaires complexes et d'optimiser le diagnostic, le conseil génétique et la prise en charge thérapeutique. Enfin, la reconnaissance de ces phénotypes chevauchants entre nerf et muscle, voire

plus complexes, ouvrent la voie à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques partagés, ainsi qu'à des stratégies thérapeutiques plus ciblées, fondées sur la biologie des gènes impliqués plutôt que sur le phénotype. ♦

SUMMARY

Overlap of neuropathy and myopathy genes: convergence of two entities

Neuropathies and myopathies have long been studied separately, with little or no overlap described between the two entities. However, the advent of high-throughput molecular biology over the past 20 years led to the discovery of mutations in the same gene causing hereditary myopathies and neuropathies. While this overlap is well known for mitochondrial genes, it is more unexpected for genes such as *BAG3*, *DES*, and *CRYAB*, which are mutated both in myofibrillar myopathies and in neuropathies that may be isolated or associated with muscle phenotypes. More recently, genes involved in multisystemic proteinopathies, such as *VCP*, *MATR3*, *SQSTM1* and *TIA1*, have also been associated with various combinations of nerve, brain, muscle, and bone diseases. On the other hand, genes such as *HSPB8* or *SPTAN1*, known to be responsible for distal motor neuropathy, have been implicated in distal and/or axial myopathy or in a mixed pattern combining neurogenic and a myogenic component, both electromyographically and histologically. As sequencing techniques improve, unexpected genotype–phenotype correlations are emerging, involving a myopathy gene in peripheral neuropathy and vice versa, leading to a reassessment of the overlap between these two entities. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. DiMauro S, Schon EA, Carelli V, et al. The clinical maze of mitochondrial neurology. *Nat Rev Neurol*. 2013 ; 9 (8) : 429-44.
2. Durieux AC, Prudhon B, Guicheney P, et al. Dynamin 2 and human diseases. *J Mol Med (Berl)*. 2010 ; 88 (4) : 339-50.
3. Bertrand AT, Chikhaoui K, Ben Yaou R, et al. Laminopathies : un seul gène, de nombreuses pathologies [Laminopathies: one gene, several diseases]. *Biol Aujourd'hui* 2011 ; 205 (3) : 147-62.
4. Feltri ML, Wrabetz L. Lamins and their receptors in Schwann cells and hereditary neuropathies. *J Peripher Nerv Syst*. 2005 ; 10 (2) : 128-43.
5. Fardeau M, Tomé FM, Helbling-Leclerc A, et al. Dystrophie musculaire congénitale avec déficience en mérösine : analyse clinique, histopathologique, immunocytochimique et génétique [Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency: clinical, histopathological, immunocytochemical and genetic analysis]. *Rev Neurol (Paris)*. 1996 ; 152 (1) : 11-9.
6. Helbling-Leclerc A, Zhang X, Topaloglu H, et al. Mutations in the laminin alpha 2-chain gene (LAMA2) cause merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Nat Genet*. 1995 ; 11 (2) : 216-8.
7. Quijano-Roy S, Renault F, Romero N, et al. EMG and nerve conduction studies in children with congenital muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2004 ; 29 (2) : 292-9.
8. Saito Y, Ishiyama A, Saito Y, et al. Myelin abnormalities in merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2024 ; 69 (1) : 55-63.
9. Fitzgerald J, Bateman JF. Is there an evolutionary relationship between WARP (von Willebrand factor A-domain-related protein) and the FACIT and FACIT-like collagens? *FEBS Lett*. 2003 ; 552 (2-3) : 91-4.
10. Pagnamenta AT, Kaiyuanhanov R, Zou Y, et al. An ancestral 10-bp repeat expansion in VWA1 causes recessive hereditary motor neuropathy. *Brain* 2021 ; 144 (2) : 584-600.
11. Ramanoudjame L, Rocancourt C, Lainé J, et al. Two novel COLVI long chains in zebrafish that are essential for muscle development. *Hum Mol Genet*. 2015 ; 24 (23) : 6624-39.
12. Deschauer M, Hengel H, Rupprich K, et al. Bi-allelic truncating mutations in VWA1 cause neuromyopathy. *Brain* 2021 ; 144 (2) : 574-583.
13. Tedesco B, Vendrey L, Timmerman V, et al. The chaperone-assisted selective autophagy complex dynamics and dysfunctions. *Autophagy* 2023 ; 19 (6) : 1619-1641.
14. Pohl C, Dikic I. Cellular quality control by the ubiquitin-proteasome system and autophagy. *Science* 2019 ; 366 (6467) : 818-822.
15. Irobi J, Van Impe K, Seeman P, et al. Hot-spot residue in small heat-shock protein 22 causes distal motor neuropathy. *Nat Genet*. 2004 ; 36 (6) : 597-601.
16. Ghaoui R, Palmio J, Brewer J, et al. Mutations in HSPB8 causing a new phenotype of distal myopathy and motor neuropathy. *Neurology* 2016 ; 86 (4) : 391-8.
17. Echaniz-Laguna A, Lornage X, Lannes B, et al. HSPB8 haploinsufficiency causes dominant adult-onset axial and distal myopathy. *Acta Neuropathol*. 2017 ; 134 (1) : 163-165.
18. Rashed HR, Nath SR, Milone M. The Spectrum of Small Heat Shock Protein B8 (HSPB8)-Associated Neuromuscular Disorders. *Int J Mol Sci*. 2025 ; 26 (7) : 2905.
19. Yang G, Lv X, Yang M, et al. Expanding the spectrum of HSPB8-related myopathy: a novel mutation causing atypical pediatric-onset axial and limb-girdle involvement with autophagy abnormalities and molecular dynamics studies. *J Hum Genet*. 2025 ; 70 (3) : 159-165.
20. Fernández-Eulate G, Gitiaux C, Thiele S, et al. Disease spectrum and long-term prognosis of patients with BAG3-associated neuromuscular diseases in Europe. *Brain* 2025 ; awaf23.
21. Panos-Basterra P, Theuriet J, Nadaj-Pakleza A, et al. Defining the landscape of TIA1 and SQSTM1 digenic myopathy. *Neuromuscul Disord*. 2024 ; 42 : 43-52.
22. Bennardini F, Wrzosek A, Chiesi M. Alpha B-crystallin in cardiac tissue. Association with actin and desmin filaments. *Circ Res*. 1992 ; 71 (2) : 288-94.
23. Thorkelsson A, ChinMT. Role of the Alpha-B-Crystallin Protein in Cardiomyopathic Disease. *Int J Mol Sci*. 2024 ; 25 (5) : 2826.
24. Selcen D, Engel AG. Myofibrillar myopathy caused by novel dominant negative alpha B-crystallin mutations. *Ann Neurol*. 2003 ; 54 (6) : 804-10.
25. Selcen D, Ohno K, Engel AG. Myofibrillar myopathy: clinical, morphological and genetic studies in 63 patients. *Brain*. 2004 ; 127 (Pt 2) : 439-51.
26. Vicart P, Caron A, Guicheney P, et al. A missense mutation in the alphaB-crystallin chaperone gene causes a desmin-related myopathy. *Nat Genet*. 1998 ; 20 (1) : 925.
27. Cortese A, Currò R, Ronco R, et al. Mutations in alpha-B-crystallin cause autosomal dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease with congenital cataracts. *Eur J Neurol*. 2024 ; 31 (1) : e16063.
28. Ralston SH, Taylor JP. Rare Inherited Forms of Paget's Disease and Related Syndromes. *Calcif Tissue Int*. 2019 ; 104 (5) : 501-516.
29. Schiava M, Ikenaga C, Villar-Quiles RN, et al. Genotype-phenotype correlations in valosin-containing protein disease: a retrospective multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 ; jnnp-2022-328921.
30. Korb MK, Kimonis VE, Mozaffar T. Multisystem proteinopathy: Where myopathy and motor neuron disease converge. *Muscle Nerve* 2021 ; 63 (4) : 442-454.
31. Stendel C, Neuhofer C, Floride E, et al. Delineating MT-ATP6 associated disease: From isolated neuropathy to early onset neurodegeneration. *Neurol Genet*. 2020 ; 6 (1) : e393.
32. Rebelo AP, Saade D, Pereira CV, et al. SC02 mutations cause early-onset axonal Charcot-Marie-Tooth disease associated with cellular copper deficiency. *Brain* 2018 ; 141 (3) : 662-672.
33. Rucheton B, Ewenczyk C, Gaignard P, et al. Adult Cerebellar Ataxia, Axonal Neuropathy, and Sensory Impairments Caused by Biallelic SC02 Variants. *Neurol Genet*. 2021 ; 7 (6) : e630.
34. Jacquier A, Theuriet J, Fontaine F, et al. Homozygous COQ7 mutation: a new cause of potentially treatable distal hereditary motor neuropathy. *Brain* 2023 ; 146 (8) : 3470-3483.
35. Rebelo AP, Tomaselli PJ, Medina J, et al. Biallelic variants in COQ7 cause distal hereditary motor neuropathy with upper motor neuron signs. *Brain* 2023 ; 146 (10) : 4191-4199.
36. Freyer C, Stranneheim H, Naess K, et al. Rescue of primary ubiquinone deficiency due to a novel COQ7 defect using 2,4-dihydroxybenzoic acid. *J Med Genet*. 2015 ; 52 (11) : 779-83.
37. De Winter J, Van de Vondel L, Ermanska B, et al. Heterozygous loss-of-function variants in SPTAN1 cause an early childhood onset distal myopathy. *Genet Med*. 2025 ; 27 (6) : 101399.

TIRÉS À PART

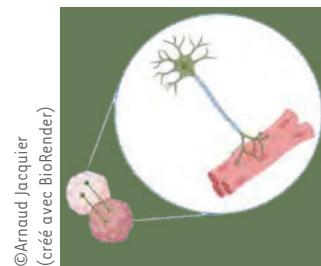
T. Stojkovic



► Les organoïdes ont émergé comme des modèles innovants tridimensionnels (3D) *in vitro*, capables de reproduire des caractéristiques structurelles et fonctionnelles essentielles des organes humains. Ils constituent une alternative entre les cultures cellulaires en deux dimensions (2D) classiques et les modèles animaux. Dérivés de cellules souches, les organoïdes possèdent une capacité intrinsèque d'auto-organisation et de morphogenèse, récapitulant les processus du développement embryonnaire. Trois éléments sont cruciaux pour leur génération : l'origine des cellules souches, la matrice extracellulaire et l'exposition contrôlée à des morphogènes. Parmi les applications les plus prometteuses, les organoïdes neuromusculaires (NMO pour *neuromuscular organoids*) permettent la co-différenciation de motoneurones, de cellules musculaires squelettiques et de cellules de Schwann à partir de progéniteurs neuro-mésodermiques. Des modèles NMO 3D et des versions simplifiées en 2D ont été développés, complétés par des approches de type « assembloïdes » ou des dispositifs microfluidiques, facilitant l'étude des interactions inter-cellulaires et les tests pharmacologiques. Produits à partir de cellules iPS (*induced pluripotent stem*) de patients, les NMO offrent une plateforme pertinente pour la modélisation des maladies, l'étude des phénotypes fonctionnels et le criblage pharmacologique en médecine personnalisée. Malgré ces avancées, des limitations persistent, freinant l'utilisation des organoïdes en routine. La standardisation des protocoles et l'automatisation des analyses permettront à l'avenir d'exploiter pleinement le potentiel translationnel des organoïdes. <

Les organoïdes humains et leurs promesses cliniques dans le domaine neuromusculaire

Laurent Coudert^{1,2}, Valérie Risson^{1,2},
Laurent Schaeffer^{1,3}, Arnaud Jacquier^{1,2,3}



Introduction

Depuis toujours, chercheurs et cliniciens ont eu recours à des modèles biologiques afin de comprendre les mécanismes cellulaires impliqués dans les maladies humaines et développer de nouveaux traitements. Les modèles animaux, qu'il s'agisse de mammifères, de poissons ou d'invertébrés tels que la drosophile et le nématode *Caenorhabditis elegans*, ont permis l'étude *in vivo* du comportement cellulaire dans un environnement tridimensionnel. Toutefois, il existe des limites à l'utilisation de ces modèles : logistiques, techniques (modifications génétiques, etc.), distance évolutive avec l'espèce humaine et considérations éthiques croissantes. La culture cellulaire *in vitro*, initiée dans les années 1950 avec les premières lignées humaines immortalisées, a orienté la recherche vers des systèmes bidimensionnels, souvent monocellulaires et éloignés de la complexité organique. Entre les approches *in vivo* et *in vitro*, les organoïdes, apparus dans les années 2000, représentent un modèle hybride. Cultivés en trois dimensions à partir de cellules souches, ils sont capables de reproduire l'architecture, la diversité cellulaire et certaines fonctions des organes humains. Les organoïdes se caractérisent par leur structure tridimensionnelle, l'origine des cellules utilisées : souches embryonnaires (ES pour *embryonic stem*), pluripotentes induites (iPS pour *induced pluripotent stem*) ou souches adultes (AS pour *adult stem*), leur capacité d'auto-organisation et de morphogénèse, et leur capacité à mimer le fonctionnement de l'organe modélisé. Leur émergence découle d'avancées conjointes en biologie du développement, en recherche sur les cellules souches et en ingénierie des cultures cellulaires.

¹ Laboratoire Physiopathologie et Génétique du Neurone et du Muscle, CNRS UMR5261, Inserm U1315, Institut NeuroMyoGène, Université Lyon 1, Faculté de Médecine Lyon Est, Lyon, France

² Plateforme iPS-PGNM, Institut NeuroMyoGène, Université Lyon 1, Faculté de Médecine Lyon Est, Lyon, France

³ Centre de Biotechnologie Cellulaire, CHU de Lyon-Hospices Civils de Lyon (HCL) groupement Est, Bron, France
arnaud.jacquier@univ-lyon1.fr



Historiquement, les premières observations d'auto-agrégation cellulaire remontent au début du siècle avec les travaux de Van Peters Wilson chez l'éponge [1]. Les années 1950 ont vu l'établissement de la première lignée cellulaire humaine en culture [2], suivi d'études pionnières *in vitro* sur la réorganisation cellulaire au cours de l'embryogénèse [3]. Les découvertes des cellules souches hématopoïétiques [4], embryonnaires [5] et iPS (cellules souches pluripotentes induites) [6] ont défini les bases cellulaires des organoïdes. En 2008, Eiraku *et al.* ont obtenu le premier organoïde de cortex cérébral de souris à partir de cellules ES [7], suivi par la génération d'organoïdes cérébraux humains [8, 9]. Aujourd'hui, des organoïdes de rétine, moelle épinière, intestin, cœur, rein, foie et pancréas sont disponibles [1, 10].

Le principe des cultures d'organoïdes

Pour obtenir un organoïde à partir d'une culture homogène de cellules souches, la population cellulaire doit opérer une rupture de symétrie dans sa prolifération et son devenir, suivie d'une croissance et d'une maturation en organoïde. Ces caractéristiques d'auto-organisation et de morphogénèse sont essentielles à la culture d'organoïdes et miment les processus naturels de l'embryogenèse. *In vitro*, trois composantes sont utilisées afin de reproduire le contexte de l'embryogenèse : le type de cellules souche et leur nombre, la composition du milieu de culture contenant les facteurs morphogènes, et le type de support et de matrice extracellulaire utilisés pour cultiver les cellules.

Le type de cellules souches

Les cellules souches sont des cellules indifférenciées capables de s'autorenouveler par des divisions symétriques pour produire davantage de cellules souches, et de se différencier en divers types de cellules spécialisées par des divisions asymétriques. Il existe principalement trois types de cellules souches : les cellules souches embryonnaires (ES), les cellules souches adultes (AS) et les cellules souches pluripotentes induites (iPS).

Les cellules souches embryonnaires (ES) proviennent de la masse cellulaire interne des blastocystes, à savoir des embryons de six jours après la fécondation et contenant une centaine de cellules. Les cellules ES sont pluripotentes : elles peuvent se différencier dans tous les types de cellules du corps issues des trois feuillets embryonnaires. Les trois feuillets embryonnaires – l'endoderme, le mésoderme et l'ectoderme – sont formés très tôt au cours de l'embryogénèse, lors de la gastrulation, et donnent naissance aux différents tissus qui constitueront l'organisme entier.

Les cellules souches adultes (AS) sont présentes dans divers organes adultes et sont généralement multipotentes, c'est-à-dire qu'elles sont capables de se différencier en un nombre limité de types cellulaires spécifiques à leur tissu d'origine. Par exemple, les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse sont capables de donner naissance aux globules blancs, aux globules rouges et aux plaquettes [4]. Ainsi, les cellules souches adultes jouent un rôle crucial dans la réparation et la régénération des organes, mais elles ne peuvent

produire *in vitro* que des organoïdes correspondant à leur feuillet embryonnaire d'origine.

Les cellules souches pluripotentes induites (iPS) sont des cellules adultes reprogrammées génétiquement pour retrouver un état pluripotent similaire à celui des cellules souches embryonnaires. Cette reprogrammation est obtenue par l'introduction d'un cocktail de facteurs de transcription qui réactivent les programmes d'expression des gènes caractéristiques des cellules souche embryonnaires pluripotentes [6]. Les iPS peuvent être dérivées à partir de différents types cellulaires adultes, tels que des fibroblastes de la peau ou des cellules sanguines mononucléées. Elles possèdent la capacité de proliférer indéfiniment et de former les trois feuillets embryonnaires, tout en évitant d'avoir recours aux cellules souches embryonnaires humaines.

De façon intéressante, les organoïdes issus d'AS sont plus matures et mieux adaptés à l'étude des tissus adultes. Les organoïdes dérivés de cellules ES ou iPS, plus proches du stade fœtal, sont souvent plus adaptés pour étudier l'organogenèse. Leur faible maturation résulte probablement du manque d'interactions cellulaires complexes ou d'un temps de culture insuffisant [11].

Les morphogènes

Les morphogènes sont des molécules de signalisation essentielles à l'orchestration du développement embryonnaire, notamment dans la mise en place des structures du système nerveux central. Ils agissent selon des gradients de concentration, permettant à une population cellulaire initialement homogène d'adopter des identités distinctes en fonction de leur position relative au centre de diffusion du signal [12]. Dans les systèmes de culture d'organoïdes, la supplémentation contrôlée en morphogènes permet de reproduire artificiellement ces gradients et d'induire la régionalisation des tissus. Parmi les morphogènes les plus couramment utilisés figurent les molécules WNT (*Wingless-type MMTV Integration site family*), SHH (*Sonic Hedgehog*), FGF (*Fibroblast Growth Factor*), BMP (*Bone Morphogenetic Protein*) et TGF- β (*Transforming Growth Factor beta*). La plupart des organoïdes sont dérivés d'une population cellulaire de départ organisée en sphères, exposée à des morphogènes spécifiques à des moments définis pour activer séquentiellement des processus développementaux souhaités. L'efficacité d'un gradient de morphogènes dépend non seulement de la stabilité de la protéine, mais aussi de sa capacité à interagir avec la matrice et à diffuser dans les tissus, et par conséquent l'efficacité dépend également du diamètre des sphères de cellules. Il est à noter que le nombre de cellules

formant les sphères à l'initiation de la culture est capital pour orienter correctement le développement d'un organoïde [13].

Le développement embryonnaire de la moelle épinière repose sur l'établissement de gradients morphogénétiques dorso-ventraux et rostro-caudaux, qui déterminent avec précision l'identité des progéniteurs neuronaux. Deux sources principales de morphogènes agissent de manière opposée dans l'axe dorso-ventral : la plaque basale, à l'origine du plancher neural, sécrète SHH, tandis que la plaque du toit libère des facteurs des familles BMP et WNT. Le gradient ventral de SHH, issu de la notochorde puis du plancher neural, induit l'expression différentielle de facteurs de transcription tels que NKX2.2 (*NK2 Homeobox 2*), OLIG2 (*Oligodendrocyte Transcription Factor 2*), PAX6 (*Paired Box 6*), menant à la formation de domaines distincts responsables de la génération des motoneurones et des interneurones ventraux. Inversement, les gradients dorsaux de BMP et WNT spécifient les interneurones dorsaux [13, 14]. Ces interactions antagonistes permettent une régionalisation fine du tube neural, chaque sous-domaine générant une sous-population neuronale fonctionnellement spécialisée. La modulation expérimentale spatio-temporelle de ces voies morphogénétiques est donc essentielle pour orienter la différenciation des organoïdes neuraux vers une identité moelle épinière [15].

Le support et la matrice extracellulaire

Les conditions de culture des organoïdes varient en fonction de leur origine tissulaire et de leur stade de développement. Certaines cultures nécessitent une matrice extracellulaire tridimensionnelle, comme le Matrigel (un hydrogel naturel riche en laminine et collagène IV) ou des hydrogels synthétiques (basés sur des hydrogels de polyéthylène glycol, d'alginate ou de fibrine), qui offrent un support biomimétique essentiel à la structuration de l'organoïde et à la différenciation cellulaire [11]. D'autres types d'organoïdes, notamment les organoïdes cérébraux, peuvent être cultivés en suspension dans des conditions d'agrégation cellulaire, souvent dans des bioréacteurs ou sur des plaques à fond rond, permettant l'auto-organisation spontanée sans besoin de matrice externe. Enfin, certains protocoles, en particulier pour les organoïdes cutanés ou pulmonaires, exploitent une interface air-liquide. Les structures sont cultivées à la surface d'un filtre perméable, avec un accès direct à l'air sur leur face supérieure et un contact nutritif basal avec le milieu liquide [11]. Cette configuration favorise la stratification cellulaire, l'accès à l'oxygène et la maturation tissulaire imitant les conditions physiologiques des tissus exposés à l'environnement.

Les organoïdes neuromusculaires

Les organoïdes neuromusculaires (NMO pour *neuromuscular organoid*) constituent une avancée majeure pour la modélisation des interactions entre les neurones moteurs, les muscles squelettiques et les cellules de Schwann, offrant des opportunités uniques pour l'étude des maladies neuromusculaires et le développement de thérapies.

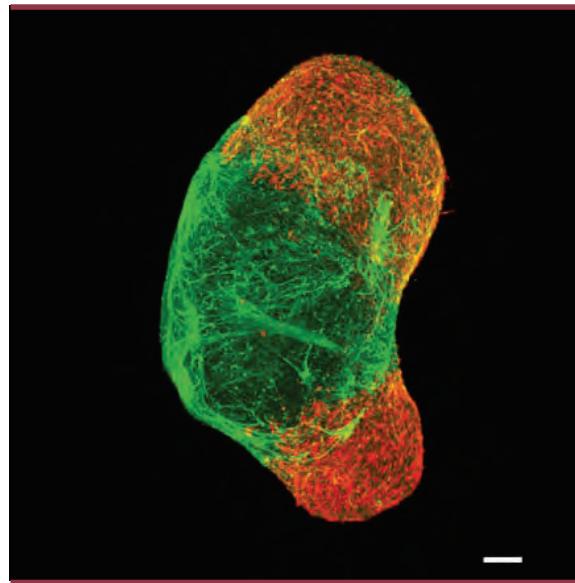


Image d'un organoïde neuromusculaire à 20 jours de développement, prise par un microscope à feutre de lumière (Zeiss LighSheet Z1). Les motoneurones sont révélés par le marquage SMI-31 (en vert). Les cellules musculaires sont révélées par le marquage de la desmine (en rouge). Échelle 100 µm. (© Laurent Coudert)

Modèles 3D auto-organisés

Récemment, la découverte des progéniteurs neuromésodermiques (NMP pour *neuromesodermal progenitors*), des cellules progénitrices à l'origine des lignages neuronaux et musculaires de la moelle épinière, a permis le développement des organoïdes neuromusculaires à partir d'iPS ou d'ES humaines [9]. L'équipe du docteur Gouti propose un protocole d'induction des cellules souches humaines en NMP par l'activation des voies WNT et FGF pendant trois jours. Ces cellules s'auto-organisent ensuite pour donner naissance aux principaux composants du système moteur périphérique : les motoneurones, les cellules musculaires et les cellules de Schwann. Après plus de 50 jours de culture, les NMO présentent des jonctions neuromusculaires fonctionnelles, des contractions rythmiques, et ils constituent un modèle pertinent pour l'étude de pathologies, telles que la myasthénie ou la sclérose latérale amyotrophique [9, 16]. Plus récemment, dans l'optique d'accroître la complexité des modèles neuromusculaires, Yin *et al.* ont décrit des organoïdes triplement différenciés, regroupant des neurones, des cellules musculaires et des cellules osseuses, désignés sous le terme d'organoïdes neuromusculosquelettiques humains (hNMSO pour *human neuromusculoskeletal organoid*) [17]. Le tissu osseux favorise le développement du muscle squelettique, rendant le modèle plus pertinent d'un point de



vue physiologique. Ce modèle pourrait également offrir un cadre plus adéquat pour l'étude de pathologies neuromusculaires impliquant une atteinte du tissu osseux [4]. Malgré l'intérêt grandissant de la communauté pour ces nouveaux modèles, plusieurs limites subsistent, notamment une hétérogénéité structurale inter-organoïdes, une standardisation difficile, ainsi que des contraintes pour les analyses optiques et pharmacologiques à haut débit.

Modèles 2D auto-organisés

Pour contourner ces obstacles, l'équipe du docteur Gouti a développé en 2023 un modèle bidimensionnel (2D) du système neuromusculaire périphérique. Ce modèle présente l'avantage de combiner neurones moteurs, cellules musculaires et cellules de Schwann organisés en monocouche, formant des jonctions neuromusculaires fonctionnelles. L'utilisation de cellules iPS dérivées de patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) a permis de mettre en évidence une diminution du nombre de jonctions neuromusculaires et de la contraction musculaire [18]. L'approche 2D constitue ainsi une alternative compatible avec la standardisation des cultures cellulaires et les analyses à haut débit de composés pharmacologiques. Néanmoins, certaines limites subsistent également, notamment la nécessité de dissocier les cultures à deux reprises – ce qui peut introduire de la variabilité – ainsi que l'absence d'une organisation tridimensionnelle.

Assembloïdes et puces microfluidiques

Parallèlement aux modèles auto-organisés, d'autres approches reposent sur l'assemblage dirigé de cellules différenciées ou d'organoïdes issus de tissus spécifiques. Ces constructions, appelées « assembloïdes », permettent par exemple la fusion d'organoïdes corticaux et spinaux avec des sphéroïdes musculaires, reconstruisant ainsi un axe neuromusculaire [19]. Cette stratégie présente l'intérêt d'intégrer les circuits corticaux aux réseaux périphériques tout en offrant un contrôle précis des types cellulaires impliqués. La principale limite de cette approche réside dans la difficulté de production reproductible des différents tissus constitutifs, en raison d'une maturation cellulaire longue et d'une faible robustesse. De plus, ces modèles sont peu adaptés aux criblages pharmacologiques à haut débit.

Afin de simplifier cette approche, une alternative consiste à différencier séparément des neurones moteurs et des cellules musculaires à partir d'iPS humaines, puis à les assembler en 2D afin de reconstituer l'interaction neuromusculaire. Ces différents types cellulaires peuvent également être mis en culture dans des dispositifs microfluidiques : les corps cellulaires des neurones et les cellules musculaires sont placés dans des chambres séparées, reliées par des micro-canaux permettant le passage des axones [20]. Ces dispositifs permettent aussi d'étudier les interactions entre les organes dans le cadre d'approches « d'organe sur puce » reposant sur la culture d'organoïdes dans des chambres distinctes reliées par des canaux microfluidiques permettant l'échange de métabolites, de protéines, de vésicules ou d'ARN circulants. Ainsi, l'association d'un NMO avec des organoïdes hépatiques et cardiaques pourrait constituer une approche prometteuse

pour étudier la toxicité hépatique et cardiaque de traitements ciblant le système neuromusculaire [21-22].

Perspectives cliniques et limitations

Applications cliniques des organoïdes

Les organoïdes neuromusculaires offrent un système innovant et physiologiquement pertinent pour la modélisation des maladies affectant le système neuromusculaire. Associés aux iPS issues de patients, les organoïdes neuromusculaires permettent de reproduire des modèles spécifiques de maladies génétiques telles que l'amyotrophie spinale, la sclérose latérale amyotrophique, les dystrophies musculaires ou les myasthénies congénitales. Ces modèles reproduisent des altérations structurelles (dégénérescence axonale, formation des jonctions neuromusculaires, anomalies de structure des fibres musculaires) et fonctionnelles (défaut de transmission synaptique et de contraction musculaire, hyperexcitabilité neuronale, réponse anormale à la stimulation), qui peuvent se révéler difficilement accessibles dans des modèles animaux ou cellulaires conventionnels. Ils constituent ainsi une plateforme précieuse pour l'étude mécanistique des maladies neuromusculaires humaines et le développement de stratégies de médecine personnalisée.

Le criblage pharmacologique sur organoïdes neuromusculaires représente également une avancée majeure dans le développement de thérapies ciblées. Ces modèles auto-organisés qui intègrent à la fois une variabilité cellulaire et une organisation structurelle, permettent d'évaluer *in vitro* l'efficacité et la toxicité de composés dans un environnement plus proche du tissu humain que les cultures cellulaires conventionnelles. Lorsqu'ils sont dérivés de cellules iPS de patients, les organoïdes offrent une plateforme personnalisée pour tester des médicaments en tenant compte des spécificités génétiques de chaque patient. Des approches à haut débit commencent à émerger, intégrant des outils d'imagerie automatisée, de transcriptomique ou d'électrophysiologie multicanal (MEA pour *multi-electrode array*), pour permettre une évaluation quantitative et comparative de larges bibliothèques de composés. Cette stratégie ouvre la voie aux essais pré-cliniques de candidats thérapeutiques efficaces et sûrs pour les maladies neuromusculaires.

Les défis

L'un des principaux défis actuels dans le domaine des organoïdes réside dans la reproductibilité et la standardisation des protocoles, deux conditions essentielles à leur utilisation fiable en recherche biomédicale et

pour des applications cliniques. La formation d'un organoïde repose sur des processus auto-organisés hautement sensibles aux variations de nombreux paramètres : origine des cellules souches, composition du milieu, concentration des morphogènes, type de matrice extracellulaire, durée des étapes de différenciation, conditions de culture (oxygénation, agitation, densité cellulaire), etc. Ces variations peuvent induire une hétérogénéité importante entre les lots, entre les laboratoires, et même au sein d'un même protocole. Cette variabilité affecte la structure, la composition cellulaire, la maturation fonctionnelle et la réponse aux traitements, ce qui complique l'interprétation des résultats et limite la comparabilité entre études. Pour répondre à ces enjeux, des efforts croissants sont consacrés au développement de protocoles robustes, de milieux définis chimiquement, de matrices synthétiques standardisées et de systèmes automatisés de cultures. Ces enjeux ont été pris en compte par le gouvernement dans le plan France 2030 dans le cadre du PEP (programmes et équipements prioritaires de recherche) Organoïdes et organes sur puces (MED-00C). Enfin, l'évolution rapide de ces technologies soulève des questions éthiques majeures : provenance des cellules souches, protection des données génétiques, consentement éclairé et statut biologique de ces structures générées. Ces considérations imposent un encadrement rigoureux de la recherche, associé à un dialogue constant entre scientifiques, cliniciens, éthiciens et l'ensemble de la société. Ainsi, bien que les organoïdes neuromusculaires soient encore au stade du développement préclinique, leur potentiel pour faire progresser la compréhension des maladies neuromusculaires et le développement de traitements ciblés justifie un investissement soutenu dans les années à venir. ♦

SUMMARY

Human organoids and their clinical promise in the neuromuscular field

Organoids have emerged as innovative three-dimensional (3D) *in vitro* models capable of reproducing the essential structural and functional characteristics of human organs. They offer an alternative between traditional two dimensions (2D) cell cultures and animal models. Derived from stem cells, organoids have an intrinsic capacity for self-organisation and morphogenesis, recapitulating the processes of embryonic development. Three elements are crucial for their generation: the origin of the stem cells, the extracellular matrix, and controlled exposure to morphogens. Among the most promising applications, neuromuscular organoids (NMOs) enable the co-differentiation of motor neurons, skeletal muscle cells, and Schwann cells from neuro-mesodermal progenitors. 3D NMO models and simplified 2D versions have been developed, complemented by assembloid-type approaches or microfluidic devices, facilitating the study of inter-cellular interactions and pharmacological testing. Produced from patients' iPS cells (induced pluripotent stem cells), NMOs offer a relevant platform for disease modelling, study of functional phenotypes and pharmacological screening in personalized medicine. Despite these advances, limitations remain, hindering the routine use of organoids. The standardization of protocols and the automation of analyses will enable the full translational potential of organoids to be exploited in the future. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- Corrò C, Novellasdemunt L, Li VSW. A brief history of organoids. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2020 ; 319 (1) : C151-C165.
- Gey GO, Coffman WD, Kubicek MT. Tissue Culture Studies of the proliferative capacity of cervical carcinoma and normal epithelium. *Cancer Research* 1952 ; 12 : 264-265.
- Moscona A, Moscona H. The dissociation and aggregation of cells from organ rudiments of the early chick embryo. *J Anat.* 1952, 86 (3) : 287-301.
- McCulloch EA, Siminovitch L, Till JE. Spleen-colony formation in anemic mice of genotype WW. *Science* 1964 ; 144 (3620) : 844-846.
- Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 1981 ; 292 (5819) : 154-156.
- Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006 ; 126 (4) : 663-676.
- Eiraku M, Watanabe K, Matsuo-Takahashi M, et al. Self-organized formation of polarized cortical tissues from ESCs and its active manipulation by extrinsic signals. *Cell Stem Cell* 2008 ; 3 (5) : 519-532.
- Lancaster MA, Renner M, Martin CA, et al. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. *Nature* 2013 ; 501 (7467) : 373-379.
- Faustino Martins JM, Fischer C, Urzi A, et al. Self-organizing 3D human trunk neuromuscular organoids. *Cell Stem Cell* 2020 ; 26 (3) : 172-186.e6.
- Han X, Cai C, Deng W, et al. Landscape of human organoids: ideal model in clinics and research. *The Innovation* 2024 ; 5 (3) : 100620.
- Rossi G, Manfrin A, Lutolf MP. Progress and potential in organoid research. *Nat Rev Genet.* 2018 ; 19 (11) : 671-687.
- Ebner M, Haucke V. Mechanical signals regulate TORC2 activity. *Nat Cell Biol.* 2018 ; 20 (9) : 994-995.
- Nedelec S, Martinez-Arias A. In vitro models of spinal motor circuit's development in mammals: achievements and challenges. *Current Opinion in Neurobiology* 2021 ; 66 : 240-249.
- Francis C, Clotman F. Generating spinal motor neuron diversity: a long quest for neuronal identity. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2014 ; 71 (5) : 813-829.
- Gribaldo S, Robert R, Van Sambeek B, et al. Self-organizing models of human trunk organogenesis recapitulate spinal cord and spine co-morphogenesis. *Nat Biotechnol.* 2024 ; 42 (8) : 1243-1253.
- Gao C, Shi Q, Pan X, et al. Neuromuscular organoids model spinal neuromuscular pathologies in C9orf72 amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Reports* 2024 ; 43 (3) : 113892.
- Yin Y, Zhou W, Zhu J, et al. Generation of self-organized neuromusculoskeletal tri-tissue organoids from human pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* 2025 ; 32 (1) : 157-171.e8.
- Urzi A, Lahmann I, Nguyen LVN, et al. Efficient generation of a self-organizing neuromuscular junction model from human pluripotent stem cells. *Nat Commun.* 2023 ; 14 (1) : 8043.
- Andersen J, Revah O, Miura Y, et al. Generation of Functional Human 3D Cortico-Motor Assembloids. *Cell* 2020 ; 183 (7) : 1913-1929.e26.
- De Jongh R, Spijkers XM, Pasteuning-Vuhman S, et al. Neuromuscular junction-on-a-chip: ALS disease modeling and read-out development in microfluidic devices. *J Neurochem.* 2021 ; 157 (3) : 393-412.
- Sunildutt N, Parikh P, Chethikkattuvei Salih AR, et al. Revolutionizing drug development: harnessing the potential of organ-on-chip technology for disease modeling and drug discovery. *Front Pharmacol.* 2023 ; 14 : 1139229.
- Ferrari E, Rasponi M. Liver-Heart on chip models for drug safety. *APL Bioeng.* 2021 ; 5 (3) : 031505.

TIRÉS À PART

A. Jacquier



Le 5^e Congrès international des laminopathies s'est tenu du 21 au 23 mai 2025 sur le campus historique des Cordeliers de Sorbonne Université à Paris. Cet événement a réuni une communauté dynamique et interdisciplinaire comprenant des cliniciens, des généticiens, des chercheurs, des représentants de l'industrie et des associations de patients, venus de toute l'Europe et d'ailleurs. Le congrès a servi de plateforme interactive pour partager les dernières découvertes et avancées cliniques dans l'étude des laminopathies, un groupe hétérogène de maladies rares et héréditaires causées par des mutations dans les gènes codant les protéines de l'enveloppe nucléaire, en particulier le gène *LMNA*. En raison de leur nature multisystémique et de leur rareté, les laminopathies représentent des défis majeurs en matière de diagnostic et de prise en charge, soulignant l'importance des approches multidisciplinaires et de collaborations internationales. Pendant trois jours, le congrès a proposé un programme scientifique complet favorisant l'échange de connaissances entre les acteurs de la recherche fondamentale, de la pratique clinique et de la médecine translationnelle. Ce rapport présente une synthèse des avancées scientifiques les plus marquantes, des stratégies thérapeutiques émergentes et souligne l'intégration croissante de la perspective des patients, un fil conducteur tout au long du congrès, qui reflète une évolution vers une recherche et des soins centrés sur le patient dans le domaine des maladies rares. <



Introduction

Les laminopathies représentent un groupe hétérogène et cliniquement complexe de maladies génétiques rares, principalement causées par des mutations du gène *LMNA* qui code les protéines lamines A et C, deux composants essentiels de la lamina nucléaire qui est un

Laminopathies : maladies rares, grands défis

Temps forts du 5^e Congrès international des laminopathies

Antoine Muchir¹



¹ Sorbonne Université,
Inserm, Institut de Myologie,
Centre de recherche en myologie,
Paris, France.
a.muchir@institut-myologie.org

réseau filamenteux tapissant la face interne de l'enveloppe nucléaire. Ces protéines structurales jouent un rôle crucial dans le maintien de l'architecture du noyau, l'organisation de la chromatine, la mécanosensation, ainsi que la régulation de l'expression génique. Les mutations du gène *LMNA* perturbent l'intégrité et l'homéostasie nucléaires, entraînant une dysfonction cellulaire étendue dans de nombreux tissus. À l'échelle cellulaire, les lamines défectueuses compromettent la mécanique nucléaire, augmentent l'instabilité génomique et modifient les voies de signalisation, altérant ainsi les processus de prolifération, de différenciation et de réponse au stress cellulaire. Ces altérations physiopathologiques se traduisent par un large éventail de phénotypes cliniques, touchant les muscles squelettiques et cardiaques, le tissu adipeux, les nerfs périphériques et le système vasculaire, entre autres. Le spectre clinique des laminopathies est remarquablement varié et on y trouve quatre manifestations phénotypiques majeures. Cela inclut les dystrophies musculaires de début et sévérité variables, telles que la dystrophie musculaire congénitale liée à *LMNA*, la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (EDMD) et la dystrophie des ceintures de type 1B, caractérisées par une faiblesse musculaire progressive, des rétractions tendineuses et une cardiomyopathie dilatée avec atteinte du système conductif. Il y a également les cardiomyopathies dilatées avec atteinte du système de conduction, responsables d'arythmies, de blocs auriculo-ventriculaires et d'un risque accru de mort subite, sans atteinte musculaire squelettique associée. Le troisième phénotype majeur est la lipodystrophie partielle familiale de type Dunnigan, une laminopathie métabolique associée à une redistribution anormale de



© A. Muchir

la graisse, une résistance à l'insuline, un diabète de type 2, une dyslipidémie et un risque cardiovasculaire élevé. Enfin, il y a les syndromes progéroïdes, tels que le syndrome de Hutchinson-Gilford, une pathologie pédiatrique dévastatrice marquée par un vieillissement accéléré, un retard de croissance, une ostéolyse et une athérosclérose précoce, entraînant généralement une mort prématurée à l'adolescence.

Cette variabilité phénotypique, même chez des individus porteurs de la même mutation *LMNA*, reflète l'interaction complexe entre le défaut génétique, les facteurs épigénétiques, la sensibilité tissulaire spécifique, et possiblement des modificateurs environnementaux. Elle pose également des défis considérables en termes de reconnaissance clinique, de précision diagnostique et de développement de thérapies ciblées.

Par ailleurs, la rareté des différentes formes de laminopathies, combinée à une symptomatologie pouvant mimer des maladies plus fréquentes, entraîne souvent des retards ou des erreurs de diagnostic. Cela souligne l'importance cruciale du dépistage génétique précoce, des modèles de soins multidisciplinaires, ainsi que de la recherche collaborative internationale, afin d'élucider les mécanismes pathologiques et de concevoir des stratégies thérapeutiques personnalisées et efficaces.

Un programme scientifique multidisciplinaire et à fort impact

Organisé sur trois journées, le 5^e Congrès international des laminopathies (<https://laminopathies.net>) a rassemblé environ 150 participants issus d'un large éventail de disciplines, reflet de la nature intrinsèquement multisystémique des laminopathies. L'événement a réuni des experts en cardiologie, neurologie, endocrinologie, génétique médicale, biologie

cellulaire, pédiatrie et recherche translationnelle, aux côtés de représentants de patients, de spécialistes des essais cliniques et de partenaires de l'industrie biotechnologique. Cette diversité a favorisé une atmosphère véritablement interdisciplinaire, essentielle pour relever les défis diagnostiques et thérapeutiques que posent ces maladies rares et complexes.

Le programme scientifique a été soigneusement conçu pour équilibrer les avancées de la recherche fondamentale avec des perspectives cliniques concrètes, proposant un agenda dynamique et riche en formats variés. Au cours des conférences plénaires, les présentations de haut niveau ont mis en avant des leaders internationaux reconnus qui ont partagé des avancées majeures sur la biologie de l'enveloppe nucléaire, les mécanismes de progression des laminopathies et les modèles expérimentaux de pointe. Parmi ceux-ci figuraient des systèmes de cellules souches pluripotentes induites dérivées de patients, des souris génétiquement modifiées et des cultures organoïdes 3D. Ces conférences ont souligné la manière dont ces modèles sont exploités pour identifier de nouvelles cibles moléculaires et évaluer l'innocuité et l'efficacité de thérapies candidates. Les sessions thématiques, axées sur des sujets cliniques et translationnels clés, ont exploré en profondeur les technologies diagnostiques émergentes telles que le séquençage haut débit, la transcriptomique



Avancées cliniques et thérapeutiques

Un axe scientifique et clinique majeur de la conférence a porté sur l'atteinte cardiaque, l'une des manifestations les plus fréquentes et les plus graves des laminopathies. En raison de son apparition précoce et de sa progression rapide, un diagnostic précoce ainsi qu'une intervention préventive sont essentiels pour optimiser la prise en charge des patients.

Les discussions ont souligné l'importance d'optimiser et de développer plus avant les algorithmes de stratification du risque spécifiquement adaptés aux porteurs de mutations de *LMNA*. Ces outils devraient intégrer à la fois des variables cliniques (comme l'âge de début des symptômes, les antécédents familiaux et les anomalies à l'électrocardiogramme (ECG)), des données génotypiques spécifiques, ainsi que des biomarqueurs d'imagerie. Les experts ont débattu des critères actuels pour l'implantation prophylactique de défibrillateurs automatiques, en particulier chez les patients asymptomatiques ou présentant une fonction ventriculaire gauche seulement légèrement altérée. L'importance d'une évaluation électrophysiologique précoce et d'une prise de décision partagée a été mise en avant afin de prévenir les événements arythmiques fatals.

Plusieurs présentations ont également porté sur l'évolution du paysage des essais cliniques ciblant la cardio-laminopathie, y compris des traitements par petites molécules, des interventions de modification génique et des approches de médecine de précision. Des chercheurs ont partagé des données préliminaires issues d'études de l'histoire naturelle de la maladie ainsi que d'essais de phases 1 et 2, soulignant la valeur des registres internationaux et de la collaboration multicentrique pour faciliter le recrutement des patients et l'harmonisation des critères d'évaluation.

Un autre domaine central abordé a été celui des laminopathies métaboliques. L'interaction entre les mécanismes nucléaires et l'homéostasie métabolique a constitué un fil conducteur des discussions, ouvrant de nouvelles pistes pour des interventions ciblées qui prennent en compte à la fois les altérations structurelles de l'enveloppe nucléaire et les déséquilibres métaboliques systémiques. Le rôle potentiel des agents métaboliques a été discuté, tout comme les efforts en cours pour développer des biomarqueurs capables de guider une prise en charge personnalisée et de suivre la réponse aux traitements.

Dans l'ensemble, ces sessions ont reflété une vision de plus en plus intégrée des laminopathies, perçues comme des affections dépassant les frontières traditionnelles des systèmes d'organes, et nécessitant une approche

unicellulaire et les tests biophysiques de l'enveloppe nucléaire. Les intervenants ont également abordé l'identification de biomarqueurs circulants, l'intégration de la médecine personnalisée et les avancées dans le développement de traitements innovants. Notamment, les progrès des technologies d'édition génique (CRISPR/Cas9), des oligonucléotides antisens et des petites molécules ciblant les voies de stress nucléaire ont été présentés, témoignant d'un élan croissant vers des interventions modifiant l'évolution de la maladie.

Véritables piliers du congrès, les sessions de présentations des posters ont offert aux jeunes chercheurs, doctorants et cliniciens débutants, une plateforme pour présenter leurs résultats inédits et études pilotes. Ces moments d'échanges informels ont favorisé les discussions scientifiques, les opportunités de mentorat et l'émergence de nouvelles collaborations au-delà des frontières institutionnelles et nationales. De nombreux posters portaient sur les outils de diagnostic innovants, les corrélations génotype-phénotype et les essais thérapeutiques exploratoires, illustrant le dynamisme de la recherche dans ce domaine.

Au cours des tables rondes interactives, les discussions très participatives ont offert un espace de dialogue interdisciplinaire sur des enjeux cruciaux de la recherche et de la prise en charge des laminopathies. Les thèmes abordés comprenaient les décisions cliniques dans la cardiomyopathie liée au gène *LMNA*, les considérations éthiques dans les essais de thérapie génique pédiatrique, l'intégration des résultats rapportés par les patients, ainsi que la conception de registres multicentriques et d'études longitudinales. Le format ouvert a encouragé la résolution collaborative de problèmes et mis en lumière la nécessité de coordonner les efforts internationaux pour harmoniser les pratiques cliniques et méthodologies de recherche.

Ainsi, dans la continuité des premières éditions des réunions internationales des laminopathies, la structure et le contenu du programme ont illustré une volonté forte de traduire les découvertes fondamentales en actions cliniques concrètes, tout en reconnaissant le rôle central des patients et de leurs familles dans l'orientation des priorités de recherche. En prolongeant les passerelles entre laboratoires, pratique clinique et vécu des patients, le congrès a posé les bases solides d'un progrès durable en matière de connaissances et de soins dans le domaine des laminopathies.

multidisciplinaire tant pour le diagnostic que pour le traitement et l'innovation thérapeutique.

Les patients au cœur du dialogue

L'un des moments les plus émouvants et marquants fut sans conteste la session dédiée aux patients, session mise en place dès les toutes premières éditions de ces réunions internationales. Cette cinquième édition a réuni des personnes vivant avec une laminopathie, leurs familles, des professionnels de santé et des chercheurs, dans un cadre ouvert, bienveillant et empreint d'écoute. Elle a offert un espace rare et profondément significatif de dialogue direct entre l'expérience vécue des patients et les communautés scientifique et médicale engagées dans la compréhension et le traitement de ces maladies rares. Les patients et leurs proches y ont livré des témoignages poignants sur leur parcours diagnostique souvent long, incertain et semé d'erreurs, ainsi que sur les défis physiques, émotionnels et sociaux auxquels ils font face au quotidien. De la surveillance cardiaque répétée à la dégénérescence musculaire, en passant par le poids psychologique de vivre avec une pathologie évolutive et encore mal comprise, leurs récits ont mis en lumière le coût humain des retards diagnostiques et des prises en charge fragmentées.

Cette session a également permis aux patients d'exprimer leurs attentes pour la recherche à venir : accélération du transfert des découvertes scientifiques vers des traitements concrets, prise en compte des résultats rapportés par les patients dans les essais cliniques, et amélioration de la communication entre soignants et malades sur l'évolution de la maladie et les options thérapeutiques. Les cliniciens et chercheurs ont répondu par des mises à jour sur les essais cliniques en cours, les stratégies thérapeutiques émergentes et les efforts de collaboration internationale. Ce dialogue bidirectionnel, fondé sur le respect mutuel et un engagement commun, a illustré l'impact direct de l'implication des patients : réorientation des protocoles d'essais cliniques, émergence de nouvelles hypothèses de recherche, mise en place de registres de patients et de réseaux de soins spécifiques aux laminopathies. Cette session a ainsi rappelé, avec force, l'impératif éthique d'intégrer les perspectives des patients à chaque étape du continuum recherche-soins, de la recherche fondamentale à la politique de santé, en passant par le design des études cliniques. Elle a aussi souligné l'urgence de développer des modèles de soins multidisciplinaires accessibles à toutes et tous, sans barrière géographique et à la hauteur de la complexité systémique des laminopathies, qui prennent en compte non seulement les besoins médicaux, mais aussi psychologiques, nutritionnels, sociaux et de rééducation. Au-delà de sa valeur scientifique et structurelle, cette session a apporté une profondeur humaine essentielle à la rencontre, rappelant que derrière chaque mutation génétique ou donnée clinique se trouve une personne – et bien souvent une famille entière – qui affronte la réalité d'une maladie rare. Elle a réaffirmé la mission plus large de la communauté dédiée aux laminopathies, à savoir faire progresser non seulement la connaissance, mais aussi la compassion, l'autonomisation et la qualité de vie des personnes concernées.

Conclusion

Le 5^e Congrès international sur les laminopathies a témoigné de l'élan et de l'esprit de collaboration qui animent les avancées dans ce domaine exigeant. La convergence des expertises cliniques, de la recherche fondamentale et de l'expérience des patients laisse entrevoir une accélération significative du développement de diagnostics précis et de thérapies efficaces. Cet événement a ainsi permis de futures initiatives de recherche internationales, de réseaux d'essais cliniques, ainsi que de programmes de formation destinés à soutenir et former la prochaine génération de chercheurs engagés dans l'étude des maladies rares de l'enveloppe nucléaire. ◊

SUMMARY

Laminopathies: rare diseases, major challenges

Highlights from the 5th International Meeting on Laminopathies

The 5th International Meeting on Laminopathies was held from May 21 to 23, 2025, at the historic Cordeliers Campus of Sorbonne University in Paris, France. This highly anticipated event brought together a vibrant and interdisciplinary community including clinicians, geneticists, researchers, industry representatives, and patient advocates from across Europe and beyond. The conference served as a dynamic platform for sharing the latest discoveries and clinical advances in the study of laminopathies, a heterogeneous group of rare, inherited diseases caused by mutations in genes encoding nuclear envelope proteins, most notably LMNA. Given their multisystemic nature and rarity, laminopathies pose significant challenges for both diagnosis and management, underscoring the importance of multidisciplinary approaches and international collaborations. Over the course of three days, the meeting featured a comprehensive scientific program promoting the exchange of knowledge between stakeholders in basic research, clinical practice, and translational medicine. This report provides a summary of the most impactful scientific insights, emerging therapeutic strategies, and highlights the increasing integration of the patient perspective, a key theme that ran throughout the meeting and reflects a broader movement toward patient-centered rare disease research and care. ◊

LIENS D'INTÉRÊT

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

TIRÉS À PART

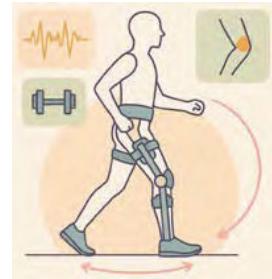
A. Muchir



► Les exosquelettes des membres inférieurs représentent une innovation prometteuse pour assister la marche et les transferts dans les maladies neuromusculaires (MNM). Toutefois, leurs effets réels sur la marche des personnes atteintes de MNM demeurent encore largement inconnus car les dispositifs existants reposent sur des algorithmes d'assistance dont la pertinence face aux stratégies compensatoires propres à ces pathologies reste à démontrer. Dans le cadre de notre programme de recherche, nous avons mené une analyse multiparamétrique intégrant des données cinématiques, électromyographiques, de force musculaire et des perceptions subjectives. Nos résultats montrent d'une part que, comparés à des sujets sains, les patients atteints de MNM présentent une baisse de performance à la marche qui est associée à une réduction de la cadence, une augmentation de la durée d'appui, une diminution de la longueur du pas, un angle réduit de cheville au début du cycle, une faible force musculaire et une variabilité accrue de la cinématique. D'autre part, l'évaluation de deux exosquelettes commerciaux (Keeogo® et Myosuit) a révélé, malgré une utilisation sécuritaire, une baisse de performance au test de marche par rapport à celle évaluée sans ces dispositifs, liée à des redistributions complexes de l'activité musculaire. Les déterminants clés restent similaires avec ou sans assistance, soulignant les limites des dispositifs actuels. Les perspectives incluent le développement de modèles musculosquelettiques individualisés, permettant d'optimiser l'assistance vers une personnalisation optimisée. <

Identifier et modéliser les déterminants de la marche dans les maladies neuromusculaires pour optimiser l'assistance de la fonction dans la vie quotidienne

Romain Feigean¹, Damien Bachasson²,
Jean-Yves Hogrel¹



Introduction

¹ Laboratoire de Physiologie et d'Évaluation Neuromusculaire, Centre d'évaluation et d'exploration neuromusculaire, Institut de myologie, Paris, France
² Sorbonne Université, Inserm, UMR S1158 Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique, Paris, France
r.feigean@institut-myologie.org

L'optimisation des composants électroniques (e.g. miniaturisation, batterie lithium), l'amélioration des matériaux et l'augmentation des capacités de calcul au cours des vingt dernières années ont favorisé l'émergence d'exosquelettes dont l'usage s'étend progressivement d'un cadre strictement médical à une utilisation potentielle dans la vie quotidienne. Ces dispositifs légers, portables et dotés d'une assistance active des membres inférieurs visent à suppléer ou soutenir l'action des muscles impliqués dans la fonction motrice (marche, transfert assis-debout, montée d'escaliers). Ils génèrent un couple mécanique additionnel appliqué à une ou plusieurs articulations comme la hanche, le genou ou la cheville. Leur efficacité a été démontrée dans certains contextes, par exemple pour la réhabilitation après un accident vasculaire cérébral ou l'assistance à la marche chez des personnes atteintes de sclérose en plaques [1-4]. Toutefois, leur application aux maladies neuromusculaires (MNM) reste encore méconnue.

Ces maladies se caractérisent par une perte progressive de force musculaire, principal facteur responsable de la perte de mobilité et par conséquent d'autonomie. La marche s'altère progressivement, compliquant les déplacements même sur de courtes distances. D'autres fonctions essentielles, comme le lever de chaise ou la montée des escaliers, deviennent également difficiles. Pour pallier la dégradation

Vignette : Générée à partir d'une intelligence artificielle.

de ces fonctions, les personnes adoptent des stratégies compensatoires qui modifient le schéma de la biomécanique de la fonction par rapport à celui dit « physiologique ». Ces compensations permettent de maintenir la fonction avec un niveau de stabilité faisant diminuer le risque de chute, mais elles s'accompagnent d'une augmentation des contraintes articulaires et musculaires, entraînant des complications secondaires et l'inactivité physique [5, 6]. La diminution des capacités fonctionnelles entraîne aussi des conséquences psychosociales majeures, réduisant l'autonomie, favorisant l'isolement et altérant la qualité de vie.

Dans ce contexte, les exosquelettes apparaissent comme des outils prometteurs pour soutenir les mouvements essentiels du quotidien. Pourtant, plusieurs paradoxes demeurent. Le premier est la masse ajoutée par le dispositif lui-même dans un contexte de faiblesse musculaire importante. Le second est que les algorithmes d'assistance reposent sur des modèles de marche « physiologique », peu adaptés aux compensations spécifiques aux MNM. Les potentiels bénéfices sont donc difficiles à entrevoir et sont parfois contrebalancés par une augmentation de l'effort musculaire dans certaines phases du cycle de marche [3].

Pour dépasser ces limites, nous avons mené une série de travaux visant à apporter un éclairage sur les effets de l'utilisation d'exosquelettes dans les MNM. Deux axes complémentaires structurent ces travaux : identifier les déterminants de la baisse de performance à la marche des patients atteints de MNM par rapport à un groupe contrôle, et utiliser ces méthodologies multiparamétriques et multimodales pour évaluer les effets bénéfiques ou non – sur la baisse de performance chez ces patients – d'exosquelettes, en l'occurrence le Keeogo® (développé par B-Temia, Montréal, Canada, et basé sur des servomoteurs qui assistent flexion-extension genou), et le Myosuit (développé par Myoswiss, Zurich, Suisse, et basé sur des câbles qui assistent en extension les hanches et les genoux).

Étude et résultats

Dans notre approche, nous avons choisi de considérer la performance à la marche comme un continuum, en utilisant la capacité de marche exprimée en pourcentage de la valeur prédictive comme référence, indépendamment de la pathologie [7].

Identifier les déterminants clés de la baisse de performance à la marche dans les maladies neuromusculaires

L'évaluation de la marche dans les MNM repose principalement sur des tests standardisés comme le test de marche de six minutes (6MWT pour *six-minute walk test*), le test de marche de deux minutes (2MWT pour *two-minute walk test*) ou le test de dix mètres de marche (10mWT pour *10-meter walk test*). Ces épreuves mesurent une performance et évaluent leur capacité à réaliser la fonction (modèle prédictif) en considérant le temps ou la distance comme seuls résultats, mais elles renseignent peu sur les mécanismes expliquant la baisse de performance. Rares sont les travaux de recherche ayant identifié des déterminants biomécaniques au-delà de ces simples mesures de performance.

Bachasson *et al.* (2018) ont montré, dans la dystrophie myotonique de type 1, que la performance au test de marche était corrélée à la faiblesse de certains groupes musculaires (*i.e.* fléchisseurs dorsaux et plantaires, extenseurs du genou et muscles responsables de la flexion du cou) et que la symétrie de la marche dans le plan antéro-postérieur dépendait notamment de la force des extenseurs du genou [8]. Une autre étude dans la maladie de Pompe ayant mesuré la force musculaire, la performance et la cinématique de la marche, a montré que la faiblesse des fléchisseurs de la hanche et l'allongement de la durée de la phase d'appui (phase de la marche durant laquelle le pied touche le sol) étaient des déterminants clés de la baisse de performance [9].

Dans cette dynamique, en partant du constat que la perte de fonction motrice est commune dans les MNM, nous avons cherché à identifier dans un premier temps, les déterminants de la baisse de performance à la marche en comparant un ensemble de données collectées chez des patients atteints de MNM (en l'absence d'exosquelette) et des volontaires sains : données cinématiques (angles articulaires et paramètres spatio-temporels), activation musculaire (électromyographie de surface), capacité de production de force (hanche, genou et cheville) et perceptions subjectives (douleur, effort, stabilité, essoufflement).

Cette étude multiparamétrique a permis d'identifier des déterminants clés de la baisse de performance à la marche des patients MNM. Nous avons ainsi observé une réduction de la cadence, une augmentation de la durée de la phase d'appui, une diminution de la longueur et de la durée du pas, ainsi qu'un angle réduit de cheville à l'initiation du cycle. Une faible capacité de production de force musculaire et une variabilité importante dans la flexion-extension de hanche se sont aussi révélées déterminantes. Ces résultats montrent que la baisse de performance des patients MNM par rapport au groupe contrôle ne peut pas être expliquée uniquement par la force musculaire, mais qu'elle résulte d'un ensemble de paramètres interdépendants qu'il faut considérer comme un ensemble [10]. L'étude a également été la première à décrire l'augmentation de l'activation musculaire et de la variabilité des angles articulaires par rapport au groupe contrôle, ainsi que l'impact d'une force réduite sur les compensations et la stabilité (*Figure 1*). Enfin, il est probable que la distribution des atteintes musculaires (*e.g.* proximo-distale) influence les déterminants de la performance. Une classification fondée sur cette distribution pourrait permettre de mieux caractériser les profils de marche et leurs mécanismes compensatoires [11].

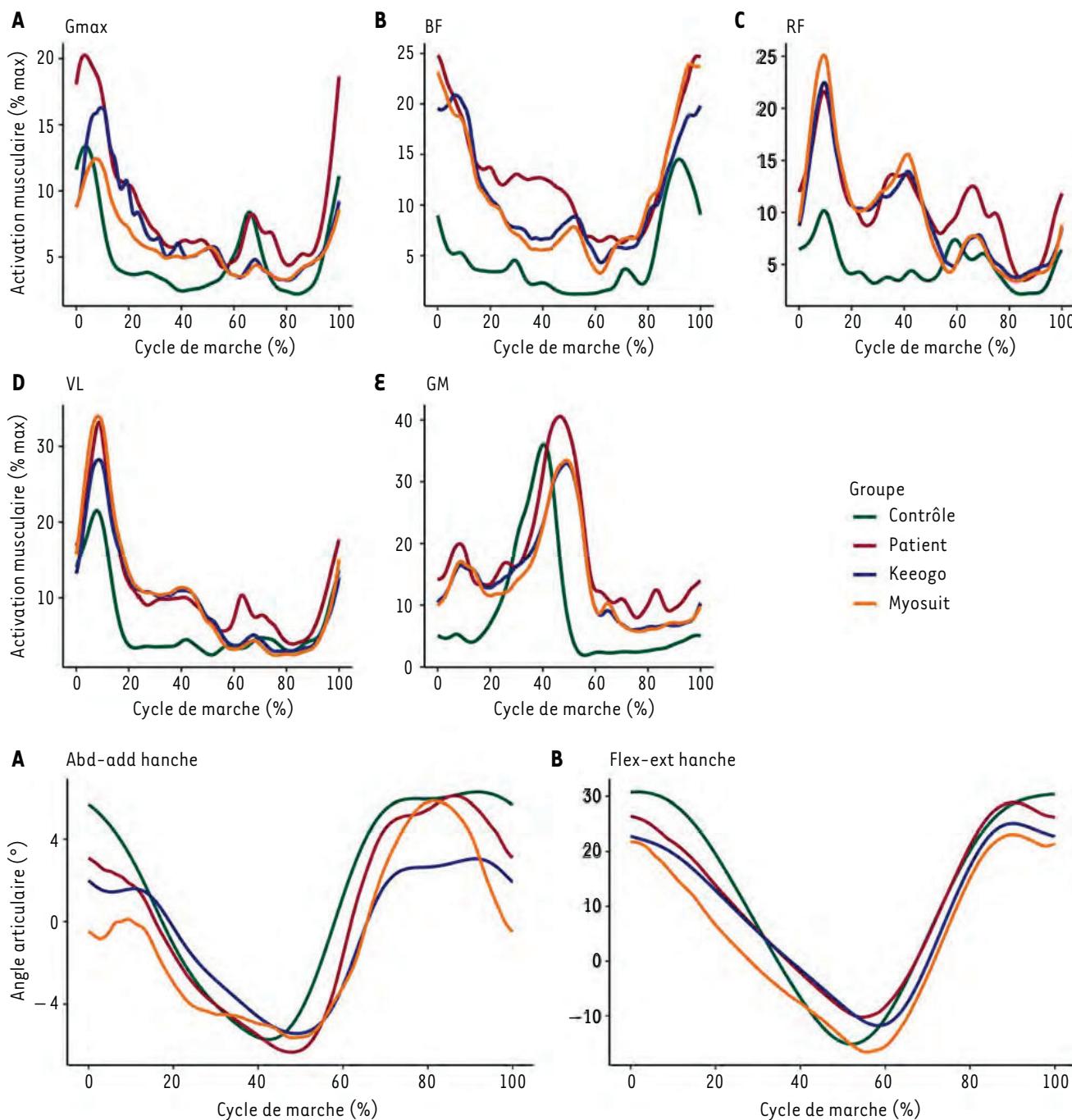


Figure 1. Variation dans le temps de l'activation musculaire et des amplitudes articulaires au cours d'un cycle de marche. 1. L'enveloppe du signal électromyographique (EMG) normalisée mesurée au cours des cycles de marche pendant le test de marche de deux minutes. Sont représentées les activités EMG pour le *gluteus maximus* (Gmax ; 1.A), le *biceps femoris* (BF ; 1.B), le *rectus femoris* (RF ; 1.C), le *vastus lateralis* (VL ; 1.D) et le *gastrocnemius medialis* (GM ; 1.E). 2. L'angle articulaire moyen en fonction du temps mesuré au cours des cycles de marche. Les amplitudes des angles articulaires sont représentées pour l'adduction-abduction de la hanche (2.A), la flexion-extension de la hanche (2.B) et du genou (2.C), ainsi que la flexion dorsale et plantaire de la cheville (2.D). Lorsque la courbe est montante, il s'agit d'un mouvement d'abduction (abd), de flexion (flex) ou de flexion dorsale (dorsi) ; lorsqu'elle est descendante, c'est un mouvement d'adduction (add), d'extension (ext) ou de flexion plantaire (plantar). L'activité musculaire et les amplitudes articulaires sont représentées pour chacun des groupes mesurés : le groupe contrôle (vert), le groupe patient avec une maladie neuromusculaire (rouge), le groupe MNM assisté du Keeogo® (bleu) et le groupe MNM assisté du Myosuit (jaune).

Évaluer les effets des exosquelettes sur la performance à la marche dans les maladies neuromusculaires

Nous avons ensuite évalué la sécurité d'utilisation, l'efficacité et les effets des deux exosquelettes en appliquant une méthodologie similaire à l'étude précédente, intégrant l'évaluation de la perception (stabilité, douleur, essoufflement, niveau effort), de composantes physiologiques (activation musculaire, dépense énergétique), biomécaniques (cinématique), de capacité de marche (performance prédictive au 2MWT) et de force musculaire (flexion-extension de la hanche, du genou et de la cheville). L'objectif secondaire était d'identifier les déterminants de la performance à la marche sans et avec l'assistance du Keeogo®, ou sans et avec celle du Myosuit.

Les principaux résultats indiquent que, malgré une utilisation sûre sous supervision, l'emploi de ces exosquelettes est associé à une baisse de performance à la marche chez l'ensemble des participants atteints d'une MNM [12, 13] (Figure 1). Cette diminution s'accompagne de modifications des schémas d'activation musculaire, pouvant traduire une décharge ou une surcharge selon le dispositif et la phase de marche. Par exemple, le Keeogo® qui assiste la flexion-extension du genou en phase oscillante (phase de vol du pied durant laquelle le membre inférieur passe de l'arrière du centre de gravité à l'avant), réduit l'activité des extenseurs dans cette phase, mais entraîne une surcharge en phase d'appui. Ce constat illustre la complexité de l'impact de ces dispositifs sur la marche (article en révision). Sur le plan cinématique, nous avons observé une réduction des amplitudes articulaires et un allongement de la phase d'appui, caractéristiques d'une marche ralentie qui pourrait être causée par la masse ajoutée. L'assistance n'est donc pas neutre : elle redistribue les efforts musculaires de façon parfois favorable, parfois contraignante, y compris lors de la phase qui n'est pas assistée. Or, ces changements aboutissent à une diminution de la performance au test de marche en comparaison à la condition où les patients ne portaient pas d'exosquelette.

Il est intéressant de noter que les facteurs (paramètres spatio-temporels, entropie de la cinématique) qui déterminent la baisse de performance observés avec exosquelette étaient similaires à ceux identifiés sans exosquelette. Plus spécifiquement, pour le Keeogo®, le modèle de régression pénalisé a mis en évidence que la force des extenseurs de genou restait déterminante pour la performance avec assistance. Ces résultats suggèrent donc que ce type d'assistance monoarticulaire ne permet pas de compenser efficacement les déficits propres à cette articulation. De manière générale, la convergence des résultats dans nos trois études souligne que les exosquelettes actuels ne corrigent pas de façon optimale les déficits des patients MNM. Nos travaux mettent aussi en évidence la nécessité de phases de familiarisation prolongées et d'améliorations matérielles et logicielles des systèmes d'assistance.

Perspectives

Ces constats nous amènent à élargir nos perspectives. Nous souhaitons développer des modèles musculosquelettiques propres aux MNM en y intégrant des données de cinématique, d'activité musculaire et

de force produite [11]. Ils permettront de classifier les personnes selon leurs mécanismes compensatoires et les contraintes mécaniques appliquées aux articulations, et de caractériser les schémas de marche en fonction de la distribution des déficits musculaires. Cette classification constituera une base pour simuler des modèles d'assistance optimisés et individualisés qui pourraient par la suite être implémentés dans des exosquelettes. Enfin, il serait intéressant d'intégrer la notion d'apprentissage au dispositif par rapport à l'utilisateur et celle des adaptations qu'il développe en l'utilisant, et d'envisager ainsi le développement d'algorithmes d'apprentissage renforcé ou des réseaux de neurones capables d'appréhender l'évolution des besoins d'assistance [14, 15]. Cette stratégie ouvre la voie à une personnalisation optimisée et une efficience potentiellement supérieure.

Conclusion

Les résultats de ces travaux illustrent à la fois les limites actuelles, la complexité et les promesses, de l'assistance robotisée dans les maladies neuromusculaires. Nos travaux montrent que les déterminants de la baisse de performance dépassent les simples mesures de cette dernière, et qu'ils reposent sur une combinaison de paramètres cinématiques, d'activation musculaire, de force et de perceptions. Ils mettent également en évidence que les exosquelettes actuels n'apportent pas de gain de performance motrice et peuvent même introduire de nouvelles contraintes. L'avenir de l'assistance robotisée réside dans le développement de modèles musculosquelettiques capables de proposer une assistance réellement personnalisée et évolutive. À travers ce programme de recherche, nous souhaitons donc contribuer à transformer les exosquelettes, encore imparfaits, en véritables outils pour la vie quotidienne, ajustés aux spécificités biomécaniques de chaque patient. ♦

SUMMARY

Identify and model the determinants of walking in neuromuscular diseases to optimize function assistance in daily life

Lower-limb exoskeletons are promising devices to support walking and transfers in individuals with neuromuscular diseases (NMDs). However, the actual effects of these devices on gait in individuals with these pathologies remain largely unknown because existing devices are based on assistance algorithms whose relevance to the compensatory strategies specific to NMDs has yet to be demonstrated. Within our research program,



we conducted a multiparametric analysis during gait combining kinematic, electromyographic, muscle strength and subjective perception data. Our findings indicate on the one hand that, compared to healthy subjects, patients with NMD present a decrease in walking performance which is associated with reduced cadence, longer stance duration, shorter step length and duration, reduced ankles angles at gait cycle initiation, lower muscle strength, and increased variability in hip kinematics. On the other hand, the evaluation of two commercial exoskeletons (Keeogo® and Myosuit) revealed, despite safe use, a global decrease in walking performance compared to that evaluated without these devices, due to complex redistributions of muscular activity. Key determinants of performance remained similar with and without assistance, highlighting the current limitations of these devices. Future directions involve developing individualized musculoskeletal models to optimize assistance towards an optimized personalization. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Haufe FL, Schmidt K, Duarte JE, et al. Activity-based training with the Myosuit: a safety and feasibility study across diverse gait disorders. *J Neuroeng Rehabil.* 2020 ; 17 (1) : 135.
2. McGibbon CA, Brandon SCE, Brookshaw M, et al. Effects of an over-ground exoskeleton on external knee moments during stance phase of gait in healthy adults. *Knee* 2017 ; 24 (5) : 977-93.
3. McGibbon CA, Sexton A, Jayaraman A, et al. Evaluation of the Keeogo exoskeleton for assisting ambulatory activities in people with multiple sclerosis: an open-label, randomized, cross-over trial. *J Neuroeng Rehabil.* 2018 ; 15 (1) : 117.
4. Schmidt K, Duarte JE, Grimmer M, et al. The Myosuit: Bi-articular Anti-gravity Exosuit That Reduces Hip Extensor Activity in Sitting Transfers. *Front Neurorobot.* 2017 ; 11 : 57.
5. Horlings CG, Kung UM, van Engelen BG, et al. Balance control in patients with distal versus proximal muscle weakness. *Neuroscience* 2009 ; 164 (4) : 1876-86.
6. Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet* 2013 ; 381 (9869) : 845-60.
7. Bohannon RW, Wang YC, Gershon RC. Two-minute walk test performance by adults 18 to 85 years: normative values, reliability, and responsiveness. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015 ; 96 (3) : 472-7.
8. Bachasson D, Moraux A, Olivier G, et al. Relationship between muscle impairments, postural stability, and gait parameters assessed with lower-trunk accelerometry in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord.* 2016 ; 26 (7) : 428-35.
9. Maulef T, Cattagni T, Dubois F, et al. Determinants and Characterization of Locomotion in Adults with Late-Onset Pompe Disease: New Clinical Biomarkers. *J Neuromuscul Dis.* 2023 ; 10 (5) : 963-76.
10. Feigean R, Afroun-Roca C, Guerrini C, et al. Key determinants of impaired gait performance in adults with neuromuscular diseases: a multiparametric and multimodal analysis. *J Appl Physiol* (1985) 2025 ; 138 (5) : 1261-1274.
11. Vandekerckhove I, Papageorgiou E, Hanssen B, et al. Gait classification for growing children with Duchenne muscular dystrophy. *Sci Rep.* 2024 ; 14 (1) : 10828.
12. Feigean R, Afroun C, Gasnier E, et al. Potential of the Keeogo plus, a lightweight wearable powered assistive exoskeleton in patients with neuromuscular disorders: preliminary findings. *Neuromuscular Disorders* 2022 ; 32 : S72-S.
13. Feigean R, Afroun C, Gasnier E, et al. Potential of the MyoSuit, a lightweight wearable lower-limb cable-actuated exoskeleton in patients with neuromuscular disorders: preliminary findings. *Neuromuscular Disorders* 2022 ; 32 : S71-S2.
14. Coser O, Tamantini C, Soda P, et al. AI-based methodologies for exoskeleton-assisted rehabilitation of the lower limb: a review. *Front Robot AI.* 2024 ; 11 : 1341580.
15. Haufe FL, Kober AM, Schmidt K, et al. User-driven walking assistance: first experimental results using the MyoSuit. *IEEE Int Conf Rehabil Robot.* 2019 ; 2019 : 944-9.

TIRÉS À PART

R. Feigean

24^{ème} Journées Francophones de l'ElectroNeuroMyoGraphie

ENMG

3 - 5 JUIN 2026

Palais des congrès d'Antibes

SAVE THE DATE

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Angela Puma, Responsable
Françoise Bouhour
Guillermette Beaudoonet
Timothée Lenglet
François Ochsner

COMITÉ LOCAL D'ORGANISATION

Angela Puma, Responsable
Frédéric Adlerfigel
Haiel Alchaar

Magali Budai
Michèle Cavalli
Renato Colamarino

Andra Ezaru
Nicolas Gomez
Muriel Laffon

Maël Launay
Claire Marse
Julien Perriard

Sabrina Sacconi
Alexandre Viboud
Luisa Villa

ORGANISATION GÉNÉRALE

Agence AtoutCom Event
enmg@atoutcom.com - www.atoutcom.com

► Durant ces vingt dernières années, l'arrivée des biothérapies et les progrès médicaux ont changé l'histoire naturelle des maladies neuromusculaires et permis d'améliorer l'espérance et la qualité de vie des patients. Il est apparu nécessaire de proposer de nouvelles stratégies dans la prise en charge rééducative de l'appareil locomoteur. À cette fin, la direction des actions médicales de l'AFM-Téléthon, sous l'égide de la Haute autorité de santé (HAS), a initié et organisé un groupe de travail d'experts, pour écrire et valider de nouvelles recommandations lors de la mise en place de biothérapies, d'instrumentation rachidienne ou de réentraînement à l'effort. L'impact attendu de cette actualisation validée début 2024 est d'offrir une rééducation de l'appareil locomoteur adaptée des malades neuro-musculaires, plus efficace, permettant un moindre recours à l'hospitalisation, une harmonisation des pratiques, une plus large diffusion des nouvelles capacités offertes aux patients, une amélioration de la qualité et de la durée de vie des patients, une réduction des actes inadéquats, et une optimisation des prescriptions médicales intégrant les nouvelles données (thérapie par l'exercice, meilleures stratégies rééducatives, nouveaux matériels, nouvelles aides techniques). <

Que retenir des nouvelles recommandations HAS AFM-Téléthon pour la pratique clinique dans la rééducation de l'appareil locomoteur dans les pathologies neuromusculaires ?

 Christian Devaux¹


© Christophe Hargouet/AFM-Téléthon

¹ Kinésithérapeute conseil,
Direction des actions médicales,
AFM-Téléthon
cdevaux@afm-teleton.fr

datant de 2001 [1]. Ces nouvelles recommandations s'appuient sur une revue de la littérature exhaustive, avec comité de lecture [2-5] et avis d'experts. Elles doivent permettre d'actualiser la prise en charge rééducative de l'appareil locomoteur qui pose de nombreuses interrogations aux patients et aux familles, notamment en lien avec évolutions thérapeutiques. En effet, les biothérapies modifient l'évolution des pathologies, leur phénotype, leur histoire naturelle et donc la prise en charge rééducative. Grâce aux nouvelles instrumentations rachidiennes, les progrès réalisés en matière de traitement des déformations rachidiennes permettent de prendre en charge précocement et de manière moins invasive les scolioses d'origine neuro-musculaire. L'utilisation de nouveaux matériaux d'arthrodèses moins invasifs a réduit les temps d'intervention et d'hospitalisation, modifiant ainsi les prises en charge postopératoires. Enfin, il est validé que la thérapie du réentraînement à l'effort doit faire partie intégrante de la prise en charge des malades neuromusculaires pour potentialiser et maintenir les capacités motrices, les capacités cardio-vasculaires, et améliorer la qualité de vie. Parmi les recommandations retenues par le groupe de travail des experts [6], quatre doivent être mises en avant.

Sous l'égide de la Haute autorité de santé (HAS), la direction des actions médicales de l'AFM-Téléthon a initié et organisé un groupe de travail d'experts reconnus, pour écrire et valider de nouvelles recommandations pour la prise en charge rééducative de l'appareil locomoteur dans les maladies neuromusculaires, les dernières

Vignette : Prise en charge par l'équipe des kinésithérapeutes à I-Motion Pédiatrique. Kirill, jeune patient de 11 ans et atteint d'une myopathie de Duchenne, en consultation avec Méline, kinésithérapeute. L'évaluation des capacités de l'enfant est réalisée grâce à différents tests et outils.



Des évaluations régulières et validées des troubles de l'appareil locomoteur

Les échelles/questionnaires et les résultats rapportés par les personnes (PROMs pour *patient-reported outcome measures*) évaluant les troubles de l'appareil locomoteur sont essentiels pour évaluer les personnes atteintes d'une maladie neuromusculaire [7-9]. Une sélection appropriée, en priorisant les outils d'évaluation et les questionnaires traduits et validés en français, est nécessaire pour tenir compte des caractéristiques individuelles relatives aux phénotypes cliniques de chaque personne, afin de choisir les outils les plus adaptés à l'objectif de l'évaluation. On peut citer par exemple pour les fonctions motrices l'échelle MFM (*Motor Function Measure*) utilisée avec les enfants et les adultes, ambulants ou non, la North Star Ambulatory Assessment (NSAA) appropriée pour les enfants atteints de myopathie de Duchenne, ou encore l'échelle visuelle analogique (EVA) pour la douleur et l'échelle Evendol également pour la douleur, mais spécifique de l'enfant de 0 à 4 ans. La qualité de vie des patients doit également être une priorité dans le suivi des traitements proposés [10].

Les principaux objectifs des outils standardisés d'évaluation visent à surveiller la progression de la maladie en comparaison aux histoires naturelles, à anticiper les pertes fonctionnelles, à identifier le besoin d'interventions et à adopter un langage commun entre professionnels. Les données collectées lors de l'évaluation doivent être intégrées selon les différents champs de la classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé (version pour les adultes ou celle pour les enfants et les adolescents) (CIF) [11, 12] afin de caractériser le phénotype de la personne en particulier l'âge d'apparition des premiers signes et symptômes associés à la maladie neuromusculaire, l'âge lors du diagnostic, les déficiences structurelles et fonctionnelles (déficiences musculaires, limitations articulaires, fatigue et déformations orthopédiques), la localisation des déficiences.

La rééducation de l'appareil locomoteur

Les biothérapies avec leurs effets bénéfiques impliquent des changements dans le choix et la posologie de la rééducation de l'appareil locomoteur. Leur apport est particulièrement documenté dans l'amyotrophie spinale, avec comme bénéfice une amélioration de la fonction motrice globale. La dégradation des déficiences de l'appareil locomoteur est retardée, atténuée, voire évitée. Il importe donc que les équipes rééducatives s'adaptent à ces nouveaux profils et potentialisent leur capacité motrice afin de maintenir le maximum d'autonomie pour les actes de la vie quotidienne, y compris dans les activités socio-professionnelles. L'actualisation des données sur les interventions de rééducation permet de proposer ces stratégies de soins [13, 14].

- Les mobilisations passives des chevilles, genoux et hanches et étirements des muscles périarticulaires pour lutter contre les contractures musculaires et les limitations articulaires, sont recommandées chez les personnes atteintes d'une dystrophie musculaire de Duchenne ou d'une dystrophie musculaire congénitale (avis d'experts) [15, 16].

- Les mobilisations actives d'une région spécifique ou de l'ensemble du corps incluant :
 - un renforcement musculaire grâce à des mobilisations recommandées à intensité faible à modérée, non recommandées en excentrique ou avec une résistance élevée chez les personnes atteintes d'une maladie neuromusculaire (grade B) [15-17], recommandées à faible intensité chez les enfants atteints d'une dystrophie musculaire de Duchenne âgés de 2 à 7 ans [15].
 - des exercices aérobie ou entraînement cardiorespiratoire à l'effort : recommandés à faible intensité chez les enfants atteints d'une dystrophie musculaire de Duchenne âgés de 2 à 7 ans pour prévenir l'apparition de comorbidités causées par l'inactivité physique [15], à intensité faible à modérée chez les personnes atteintes d'une myopathie mitochondriale ou d'une myopathie inflammatoire (grade B) [18], non recommandés à haute intensité pour certaines maladies neuromusculaires [16] (cf. réentraînement à l'effort).
- Les appareillages orthopédiques de posture : recommandés chez les enfants atteints d'une dystrophie musculaire de Duchenne âgés de 2 à 7 ans pour prévenir la déformation articulaire et prolonger la capacité à déambuler [15].
- Les aides techniques aux activités de la vie quotidienne : exemple du fauteuil roulant recommandé pour les personnes atteintes d'une dystrophie musculaire de Duchenne, en fin d'adolescence ou adulte, avec perte d'autonomie importante [15].
- La balnéothérapie : recommandée pour les personnes atteintes d'une dystrophie musculaire de Duchenne pour améliorer la fonction motrice globale [15].

Les instrumentations rachidiennes

Ces recommandations s'appliquent aux nouvelles approches thérapeutiques c'est-à-dire aux instrumentations rachidiennes sans greffe. Ces instrumentations dont les indications sont à l'appréciation des équipes pluridisciplinaires, sont recommandées afin de garder le rachis aligné et de préserver un potentiel de croissance rachidienne et thoracique [19, 20]. La spécificité est que le rééducateur doit être vigilant à l'évolution du dispositif avec la croissance et à celle de la maladie. La rééducation proposée doit avant tout se baser sur le phénotype clinique et les objectifs fonctionnels de la personne malade. L'introduction de ces nouvelles approches thérapeutiques renforce la vigilance quotidienne de l'entourage et son implication dans la prise en soins de la personne atteinte d'une maladie neuromusculaire.

L'objectif principal de la chirurgie rachidienne est d'améliorer la qualité de vie des personnes grâce à une meilleure posture.

Il est recommandé que les indications de chirurgie d'instrumentation rachidienne sans greffe pour les enfants atteints de maladies neuro-musculaires soient prises de façon partagée et pluridisciplinaire, dans le cadre de consultations dédiées entre le chirurgien orthopédiste, le neuropédiatre, le médecin de médecine physique et de réadaptation, le pneumologue et le patient, le responsable légal et/ou ses aidants.

La rééducation pré et post-opératoire a pour objectifs d'entretenir les fonctions motrices le plus longtemps possible, de minimiser les limitations articulaires, de garder le rachis aligné et de favoriser une bonne densité osseuse. Le rééducateur doit, de plus, prévenir les flexums des membres inférieurs et le risque de subluxation/luxation des hanches. En phase préopératoire, une guidance parentale à l'aide d'ateliers de « pair-aidance » est souhaitable afin de former les aidants aux manutentions à réaliser en phase post-opératoire.

En phase post-opératoire, il est recommandé d'étudier l'opportunité d'un séjour en établissement de soins médicaux et de réadaptation pour limiter la durée de séjour en service hospitalier de chirurgie et favoriser l'installation précoce de l'enfant dans une position adaptée à ses capacités. Cette indication doit être discutée au cas par cas avec les aidants et/ou le responsable légal et l'enfant, en fonction des ressources disponibles autour du domicile.

Le réentraînement à l'effort

La littérature confirme que le réentraînement à l'effort est recommandé comme un traitement de première intention et ne présente pas de danger particulier en cas de maladie neuromusculaire [21, 22]. Il doit davantage s'adapter au phénotype (à la topographie et la sévérité du déficit moteur), aux limites cardiorespiratoires, aux troubles cognitifs, à son impact fonctionnel, son ressenti, à la douleur et la fatigue perçues, plus qu'à son étiologie.

Il est important de prendre en compte les préférences et les motivations de la personne atteinte d'une maladie neuromusculaire. Le réentraînement à l'effort se base sur un programme individualisé et adaptable selon les capacités, les besoins et les attentes de l'usager. Une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) et un examen cardiaque doivent être réalisés au préalable de l'instauration d'un programme de réentraînement à l'effort.

Le réentraînement à l'effort représente une thérapie reconnue et validée scientifiquement pour ralentir la perte progressive des fonctions motrices et améliorer la capacité physique et l'autonomie des personnes. Il est défini comme l'ensemble des techniques et stratégies permettant d'améliorer ses performances fonctionnelles, par une sollicitation métabolique individualisée et standardisée, en lien avec les objectifs physiopathologiques [21-23]. Ces techniques et stratégies visent à augmenter les capacités à répondre à l'effort, en améliorant le fonctionnement cardiorespiratoire et métabolique.

Le réentraînement à l'effort intègre toute pratique d'activité physique et d'augmentation du temps consacré au mouvement, et la diminution des temps d'inactivité.



Une journée avec Emma, 25 ans, atteinte d'une amyotrophie spinale, à son domicile. Ici, durant sa séance de kiné hebdomadaire (© Thomas Lang/AFM-Téléthon)

Il est recommandé de privilégier des exercices dynamiques et concentriques sur les fonctions déficitaires et/ou à préserver (marche, équilibre, retournement).

Il est recommandé que le réentraînement à l'effort combine l'endurance – exercices dits aérobie – et les exercices centrés sur le renforcement musculaire. Un programme d'entraînement avec des exercices combinés est le plus pertinent mais, à défaut, le programme peut débuter et/ou se poursuivre uniquement avec des exercices d'endurance [5].

- L'entraînement en endurance consiste à réaliser, de manière répétée au cours du temps, des exercices d'une durée suffisante à déterminer suivant le potentiel du patient, ses déficiences, son phénotype, et d'une intensité supérieure à 70 % de la fréquence cardiaque maximale pour la personne.

Le programme est adaptable à partir des critères « FITT » (fréquence, intensité, type d'activité, temps/durée). Il a pour objectif l'augmentation des capacités oxydatives et cardiovasculaires, la tolérance à l'effort, et de limiter la fatigue chronique. À terme, les séances d'intensité modérée à élevée doivent durer 30 minutes en moyenne, 3 jours par semaine. Il est recommandé de proposer une journée de récupération entre chaque séance, afin de limiter les risques liés à l'accumulation de fatigue, tels que le surentraînement ou une fracture de fatigue.

- Les exercices de renforcement ont pour objectif l'entretien des masses musculaires et de la force nécessaires aux fonctions essentielles et au maintien de l'autonomie. Dans l'idéal, ces exercices complètent les exercices aérobies à une fréquence de 2 à 3 séances par semaine d'intensité modérée à soutenue. Au début du programme, les exercices sont volontairement



dynamiques concentriques avec des charges faibles, puis l'entraînement progresse prudemment en augmentant le nombre de répétitions, et la charge. Au fil des séances des exercices isométriques peuvent être proposés, puis éventuellement avec quelques contractions excentriques. On peut profiter de ces exercices pour solliciter d'autres qualités physiques telles que l'équilibre, la souplesse, la coordination et la motricité fine.

Parmi les variantes, le programme d'entraînement peut être réalisé en milieu aquatique avec des exercices en balnéothérapie au cours desquels le mouvement est facilité ou résisté. Des *serious game* reposant sur la réalité virtuelle peuvent également être initiés, avec un encadrement, pour stimuler l'adhésion dans la durée, notamment des plus jeunes.

Les recommandations des bonnes pratiques de rééducation de l'appareil locomoteur dans les pathologies neuromusculaires à la suite de l'introduction de nouvelles approches thérapeutiques (biothérapie, instrumentation rachidienne, réentraînement à l'effort), validée en janvier 2024, sont disponibles sur le site Internet de la HAS [24]. ♦

SUMMARY

What can be learned from the new HAS AFM-Téléthon recommendations for clinical practice in musculoskeletal rehabilitation in neuromuscular pathologies?

Over the past twenty years, the arrival of biotherapies and medical advances have changed the natural history of neuromuscular diseases and improved the life expectancy and quality of life of patients. It appeared necessary to propose new strategies in the rehabilitation of the musculoskeletal system. AFM-Teleton's medical actions department has initiated and organized, under the aegis of the *Haute autorité de santé* (HAS), a working group of experts, to write and validate new recommendations when implementing biotherapies, spinal instrumentation or exercise retraining. The expected impact of this update, validated at the beginning of 2024, is to offer more effective rehabilitation of the musculoskeletal system adapted to neuromuscular patients, allowing less recourse to hospitalization, harmonization of practices, wider dissemination of the new capacities offered to patients, an improvement of the quality and duration of life of patients, a reduction of inadequate procedures, an optimization of medical prescriptions integrating new data (therapy with neuromuscular disease). (exercise, better rehabilitation strategies, new equipment, new technical aids). ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Association française contre les myopathies. Modalités, indications, limites de la rééducation dans les pathologies neuromusculaires non acquises (à l'exclusion du drainage bronchique et de la ventilation mécanique). Conférence de consensus, mercredi 26 et jeudi 27 septembre 2001, Centre de Conférences – Génocentre – Évry. Paris : ANAES 2001.
- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. *DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management*. *Lancet Neurol*. 2018 ; 17 (4) : 347-61.
- Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018 ; 28 (2) : 103-15.
- Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. 2012 ; 27 (3) : 363-82.
- Wang CH, Bonnemann CG, Rutkowski A, et al. International Standard of Care Committee for Congenital Muscular Dystrophy. Consensus statement on standard of care for congenital muscular dystrophies. *J Child Neurol*. 2010 ; 25 (12) : 1559-81.
- Rééducation de l'appareil locomoteur dans les pathologies neuromusculaires à la suite de l'introduction de nouvelles technologies (biothérapie, Instrumentation rachidienne, réentraînement à l'effort) – Argumentaire. HAS AFM-Téléthon 2024.
- National Institute for Health and Care Excellence. Motor neurone disease: assessment and management. *NICE guideline* 2016.
- Wu JV, Pepler L, Maturi B, et al. Systematic review of motor function scales and patient-reported outcomes in spinal muscular atrophy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2022 ; 101 (6) : 590-608.
- de Lattre C, Vuillerot C, Bérard C, et al. Motor function measure: validation of a short form for young children with neuromuscular disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013 ; 94 (11) : 2218-26.
- Dany A, Réveillère C, Bassez G, et al. The quality of life in genetic neuromuscular disease questionnaire: Rasch validation of the French version. *Muscle Nerve* 2017 ; 56 (6) : 1085-91.
- Organisation mondiale de la santé. *CIF. Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé*. Genève : OMS 2001.
- Organisation mondiale de la santé. *CIF-ÉA. Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé. Version pour enfants et adolescents*. Genève : OMS 2012.
- Lombardo ME, Carraro E, Sacrieffa C, et al. Management of motor rehabilitation in individuals with muscular dystrophies. 1st Consensus Conference report from UILDM – Italian Muscular Dystrophy Association (Rome, January 25-26, 2019). *Acta Myol*. 2021 ; 40 (2) : 72-87.
- Lazovic M, Nikolic D, Boyer FC, et al. Evidence based position paper on Physical and Rehabilitation Medicine practice for people with muscular dystrophies. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2021 ; 57 (6) : 1036-44.
- Araujo AP, Nardes F, Fortes CP, et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 2: rehabilitation and systemic care. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018 ; 76 (7) : 481-9.
- Llerena Junior JC, Nascimento OJ, Oliveira AS, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease. *Arq Neuro psiquiatr*. 2016 ; 74 (2) : 166-76.
- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*. 2018 ; 17 (3) : 251-67.
- Jones K, Hawke F, Newman J, et al. Interventions for promoting physical activity in people with neuromuscular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021 ; Issue 5 : CD013544.
- Cunin V. Early-onset scoliosis: current treatment. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015 ; 101 (1 Suppl) : S109-18.
- Skaggs DL, Akbarnia BA, Flynn JM, et al. A classification of growth friendly spine implants. *J Pediatr Orthop* 2014 ; 34 (3) : 260-74.
- Attarian S, Salort-Campana E, Urtizberea JA, et al. Recommendations for the management of facioscapulohumeral muscular dystrophy in 2011. *Rev Neurol*. 2012 ; 168 (12) : 910-8.
- Cheuk DK, Wong V, Wraigie E, Baxter P, et al. Surgery for scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015 ; Issue 10 : CD005375.
- Kemoun G, Pélissier J. Réentraînement à l'effort. Paris : Éditions Frison-Roche 1999.
- Rééducation de l'appareil locomoteur dans les pathologies neuromusculaires à la suite de l'introduction de nouvelles technologies (biothérapie, Instrumentation rachidienne, réentraînement à l'effort) – Recommandation. HAS AFM-Téléthon 2024 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-02/_reco408_recommandation_neuromusculaire_cd_20240118_vulg_si.pdf

TIRÉS À PART

C. Devaux

► L'amyotrophie spinale infantile (ASI) complique la grossesse en raison de l'atteinte motrice et respiratoire associée à la maladie. Une enquête menée par des patientes a recueilli les données de 30 grossesses menées par 22 femmes atteintes d'ASI en France.

La capacité vitale (CV) était de 40 % [25-81 %] (médiane [quartiles]) de la valeur théorique témoignant d'un risque respiratoire accru. Cinq mères (23 %) ont eu recours à la procréation médicalement assistée (PMA) pour leur projet de parentalité, dont une à l'étranger et une pour des raisons éthiques d'accès à la PMA (en lien avec la sévérité de son atteinte respiratoire). Il y a eu des adaptations de durée de ventilation mécanique pour six grossesses (cinq patientes).

La quasi-totalité des accouchements a eu lieu sous césarienne programmée. Sept accouchements (23 %) ont eu lieu sans anesthésie générale et cinq enfants (23 %) sont nés prématurément entre 30 et 35 semaines d'aménorrhée.

Une patiente a été trachéotomisée de manière brève en post-partum (10 jours, CV à 18 % de la théorique) tandis qu'une autre patiente, non suivie en centre de référence, a gardé une trachéotomie de post-partum pendant neuf mois (CV à 40 % de la théorique). Aucun décès maternel ni de trachéotomie définitive n'ont été observés, malgré des profils respiratoires parfois sévères et certains suivis hors de centres experts. Ces résultats confirment la faisabilité d'une grossesse avec un accompagnement spécialisé et appellent à mieux former les équipes médicales et paramédicales de maternité aux problématiques de ces patientes, et à intégrer l'expertise de ces dernières dans la prise en charge. <

Grossesse chez les patientes atteintes d'amyotrophie spinale infantile

Une enquête menée par les patientes françaises, commentée par le centre de référence des maladies neuromusculaires de Lille

**Émilie Devrainne¹, Stéphanie Fry¹,
Mercedes Jourdain¹, Damien Subtil¹, Céline Tard¹**



¹ Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Île-de-France, CHU de Lille
celine.tard@chu-lille.fr

Introduction

L'amyotrophie spinale infantile (ASI) est une maladie neurologique rare, génétique (autosomique récessive), invalidante, en lien avec une dégénérescence des motoneurones périphériques. Elle se manifeste donc par un manque de force des muscles striés, parfois une atteinte respiratoire et de la déglutition. Différentes formes de la maladie sont décrites en fonction du développement moteur maximal atteint. Dans le type 2, seule la station assise est acquise. Dans le type 3, plus hétérogène, l'acquisition de la marche est constante, mais elle est perdue secondairement dans l'enfance ou à l'âge adulte. Des complications orthopédiques sont également observées avec une scoliose parfois sévère qui nécessite une arthrodèse définitive.

La combinaison du handicap moteur, de l'atteinte respiratoire, nutritionnelle et du matériel d'arthrodèse rend la grossesse particulièrement complexe. Or, il n'y a que très peu de littérature scientifique sur la grossesse des patientes atteintes d'ASI.

Dans ce contexte, le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) [1] recommande d'aborder avec la patiente et le futur père : la fertilité, le risque de transmission au fœtus (pathologie récessive), la

Vignette : Générée avec une intelligence artificielle.



capacité à mener à terme une grossesse et les complications possibles, le travail et la place de la césarienne, la question de la péridurale (prise en compte de l'arthrodèse). L'impact sur le cours évolutif de la maladie doit aussi être abordé.

Sur les complications de la grossesse, il faut surtout souligner une prématûrité plus fréquente que dans la population générale (un peu moins d'un tiers des grossesses [2, 3]), probablement plus importante pour les types 2 [4]. Les césariennes (20 à 42 % des cas [2, 3]) et les accouchements instrumentaux (18 % des cas) sont aussi plus fréquents que dans la population générale [2]. En revanche, les présentations non céphaliques sont équivalentes à celles observées dans la population générale (18 % environ) [2]. Il ne semble pas non plus y avoir un risque plus élevé de souffrance cérébrale néonatale [3]. La tendance est actuellement de planifier une césarienne [3].

La prise en charge anesthésique peut s'avérer difficile, l'anesthésie loco-régionale pouvant être un échec compte-tenu des déformations vertébrales. Quant à l'anesthésie générale, elle peut aussi être compliquée du fait de la limitation de l'ouverture buccale, de la sensibilité aux curares et de l'hyperkaliémie induite par le suxaméthonium [5]. Néanmoins, cette prise en charge peut être simple chez certaines patientes [6]. Quoi qu'il en soit, elle doit être discutée au cas par cas, de manière collégiale, en amont.

Une consultation pré-conceptionnelle peut être proposée, idéalement multidisciplinaire comprenant nécessairement une évaluation respiratoire avec évaluations fonctionnelles respiratoires [10]. Selon les centres, la consultation est faite par le gynéco-obstétricien seul, mais le dossier est discuté de manière collégiale pour préciser les changements fonctionnels et les modifications surtout dans les cinq années précédant la grossesse, les déformations articulaires, la fonction bulbaire, le statut respiratoire et le statut cardiaque [9]. Elle sera aussi l'occasion de supplémenter la patiente en acide folique (hautes doses), et en vitamine D si besoin.

Au premier trimestre, il faudra discuter d'une prophylaxie thrombo-embolique surtout chez les patientes en fauteuil roulant, revoir la liste des traitements pour supprimer ceux qui sont tératogènes, et programmer le suivi. Un traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien pourra être proposé au deuxième trimestre.

Un suivi respiratoire trimestriel, ou plus régulier, doit être proposé avec un examen clinique et une mesure de la capacité vitale forcée (CVF), des pressions inspiratoires, de l'efficacité de la toux et des gaz du sang. En effet, le risque de pneumopathie d'inhalation est majoré, surtout au troisième trimestre avec l'augmentation de la pression abdominale, la diminution de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage, et l'insufflation gastrique avec la ventilation non invasive [11, 12]. Le risque de détresse respiratoire est également augmenté lors de l'accouchement par les contractions isométriques du diaphragme lors des mouvements expulsifs. L'analgésie opioïde diminue aussi les capacités respiratoires et devrait être considérée au cas par cas, avec un dosage le plus faible possible [9].

La fonction respiratoire doit être évaluée avec soin car elle constitue le principal facteur limitant de la grossesse chez ces patientes. Lorsque

l'atteinte respiratoire est sévère (CVF < 20 %), le risque de décompensation est important, notamment au deuxième trimestre. En effet, des cas de coma hypercapnique à 25 semaines d'aménorrhée, nécessitant une intubation et un accouchement par césarienne, sont rapportés [3]. Cependant, il ne peut pas s'agir d'une contre-indication absolue car des succès de grossesses ont été rapportés chez des patientes qui avaient une CVF à 11 % de la théorique [5].

Une évaluation respiratoire complète avec exploration fonctionnelle respiratoire (EFR), polygraphie, capnographie et gazométrie artérielle, doit être réalisée avant la grossesse pour discuter d'une adaptation de la ventilation avant ou en cours de grossesse si nécessaire. Les examens sont répétés en cours de grossesse selon les cas.

Les modalités de l'accouchement devront être discutées de manière collégiale, en privilégiant une analgésie par épidurale (aussi appelée péridurale) précoce et de faibles doses d'opiacés. Le capnogramme devra être enregistré en continu, en maternité de niveau 2 ou 3, et la surveillance poursuivie en post-partum. La ventilation invasive ou non invasive préalable devra être poursuivie [9].

Il faut informer les patientes qu'une aggravation motrice est fréquente (65-75 % des cas environ [3, 5]), surtout au deuxième trimestre [3], mais qu'elle ne persiste en post-partum que dans environ un tiers des cas [2, 3]. Cette aggravation ne semble pas être corrélée avec l'âge de début de la maladie, mais plutôt avec la rapidité de sa progression récente [2]. Cette aggravation est plus fréquente chez les types 2 que chez les types 3 stables [7]. Afin de la limiter, les facteurs aggravants doivent être considérés : prise de poids importante, modifications métaboliques (diabète gestationnel par exemple), contraintes mécaniques (élévation diaphragmatique), etc. [8].

La carence en vitamine D peut aggraver l'ostéoporose. Après l'accouchement, l'élévation de la température corporelle, les troubles de l'alimentation, la dépression post-partum et les modifications hormonales peuvent également contribuer à pérenniser l'aggravation de la faiblesse musculaire. L'activité physique et le contrôle pondéral doivent absolument être inclus dans le suivi de la grossesse [9].

L'enquête

Méthode

Un questionnaire a été envoyé par une patiente du groupe d'intérêt SMA (amyotrophie spinale) de l'AFM-Téléthon à son réseau via un média social. Les questions

ont été sélectionnées directement par une patiente qui s'était beaucoup questionnée dans le cadre du projet de parentalité. Les réponses ont été recueillies et synthétisées, puis le docteur Céline Tard a reformulé certains verbatims.

Résultats

Trente grossesses (22 mères) sont rapportées dans le *tableau 1*. On peut noter que la CVF est à 40 % [25-81 %] (médiane [quartiles]) de la théorique, ce qui témoigne d'un risque respiratoire accru. La quasi-totalité des accouchements ont eu lieu sous césarienne programmée, hormis un accouchement par voie basse chez une patiente sans insuffisance respiratoire. Sept accouchements (23 %) ont eu lieu sans anesthésie générale. Cinq enfants (23 %) sont nés prématurément entre 30 et 35 semaines d'aménorrhée. Cinq mères (23 %) ont eu recours à la procréation médicalement assistée (PMA) pour leur projet de parentalité, dont une à l'étranger et une pour des raisons éthiques d'accès à la PMA (en lien avec la sévérité de son atteinte respiratoire). Une patiente a été trachéotomisée de manière transitoire en post-partum (10 jours, CV à 18 % de la théorique) tandis qu'une autre patiente non suivie en centre de référence a gardé une trachéotomie en post-partum pendant 9 mois (CV à 40 % de la théorique). Il y a eu des adaptations de la durée de la ventilation mécanique pour six grossesses (cinq patientes).

Discussion

Les résultats de cette étude sont très intéressants. Globalement, les complications maternelles sont rares. Il n'y a pas eu de cas de décès, ni de recours à une trachéotomie définitive. Les CV étaient pourtant en général très basses et des patientes présentaient une insuffisance respiratoire restrictive. Nous sommes donc d'autant plus étonnés d'observer que certaines grossesses aient été menées avec des équipes non expertes de l'amyotrophie spinale infantile.

Le suivi respiratoire reste central. En la matière, c'est surtout l'hypoxémie < 85 mmHg qui est à risque pour la mortalité du fœtus, d'où l'importance d'un suivi régulier [9]. Il convient de noter aussi que les déformations rachidiennes liées aux scolioses peuvent entraîner une diminution de la CV pour un problème mécanique, alors que la fonction diaphragmatique peut être relativement préservée. Dans ce contexte, l'analyse de la pente d'évolution de la CV au cours des dernières années (idéalement en valeur absolue pour s'affranchir des modifications de calcul approximatif de taille, d'évolution de formule de la théorique enfant/adulte, etc.) peut être utile pour guider les discussions collégiales.

Une césarienne a été programmée pour 87 % des grossesses, ce qui est en adéquation avec les recommandations actuelles dans cette maladie, surtout afin d'anticiper une éventuelle décompensation respiratoire lors des mouvements expulsifs. Enfin, comme dans une autre étude de questionnaires de patientes, réalisée aux États-Unis, la grossesse reste bien vécue par les patientes qui en souhaitent d'autres [4]. Même s'il existe des biais inhérents à ce type de questionnaire rétrospectif (données précises manquantes, verbatim...), le taux de

participation élevé traduit une volonté des patientes de contribuer à améliorer les connaissances et à faire évoluer les pratiques médicales, alors que l'arrivée des thérapies innovantes dans cette maladie augmentera *a fortiori* le nombre des parturientes à moyen terme. Il démontre également qu'il est possible de conduire des études spécifiques sur la grossesse dans cette pathologie. Or, des études plus ciblées seraient nécessaire, notamment pour évaluer l'évolution de la fatigue ou des plaintes motrices pendant la grossesse, ou encore la douleur, pour préciser les modalités d'accès à une kinésithérapie adaptée, pour s'intéresser à l'évaluation nutritionnelle, en particulier si la grossesse se déroule dans le contexte d'une alimentation entérale, etc. Cette étude révèle aussi les manques matériels et humains de nos hôpitaux en termes d'acceptation et de connaissance du handicap, de moyens dédiés (balance adaptée pour les patientes non marchantes par exemple), et les progrès qui restent à faire en matière de formation/information, communication, coordination, etc. De fait, le besoin de formation à la ventilation et aux spécificités de l'insuffisance respiratoire chronique des équipes médicales et paramédicales de maternité est à privilégier. Néanmoins, pour les patientes les plus sévèrement atteintes au plan respiratoire, l'intérêt d'une surveillance en soins intensifs en post-partum pour gérer les douleurs qui peuvent entraîner une hypoventilation, est souligné.

Autre constat : l'accès semblait différent selon les centres et il serait utile d'harmoniser les pratiques. Les réunions de concertation pluridisciplinaire nationales au sein desquelles sont discutés les choix de traitements pour les patients atteints d'ASI, pourraient s'ouvrir aussi aux discussions portant sur la PMA. Par ailleurs, la capacité des patientes à devenir mères ne devrait pas être remis en question. Leur connaissance approfondie de leur maladie et du fonctionnement de leur corps (patient expert) devrait être prise en compte par les obstétriciens qui suivent peu de ces patientes. Ces derniers pourraient également se tourner vers les professionnels experts de cette pathologie pour adapter leurs non-indications/refus d'accès à la PMA ou le suivi d'une grossesse spontanée.

Enfin, au-delà du cadre de cette étude et de cette pathologie, d'autres perspectives d'améliorations se dessinent. L'accès aux structures médicales des fauteuils roulants électriques (parties communes, chambres, toilettes accessibles, matériel de puériculture de la maternité et de néonatalogie...) doit être facilité, au même titre que l'accueil des aides (auxiliaires de vie, chiens instructeurs) et l'aménagement du domicile pour accueillir le bébé. Et il y a probablement



Type d'ASI	Grossesse	Grossesse		Attente respiratoire		Problèmes rencontrés pendant la grossesse ou la PMA		Autres informations éventuelles et commentaires	
		Accouchement Anesthésie		Ventilation artificielle		Antécédent d'arthrose		Problèmes rencontrés pendant la grossesse ou la PMA	
		CV début de grossesse (% de la théorique)	Spontanée (S) ou PMA	CV début de grossesse (% de la théorique)	Antécédent d'arthrose	CV début de grossesse (% de la théorique)	Spontanée (S) ou PMA	CV début de grossesse (% de la théorique)	Antécédent d'arthrose
1	1	2	Oui (réf.)	Cés. sous AG	\$ 11 %	VNI nuit dep. plusieurs années	Oui	Asthme très léger	
2	1	2*	Non	Cés. sous AG (3 sem. du terme, en urgence)	\$ 98 %	Non	Oui	Aucun	Très petite taille
1	2	2*	Non	Cés. sous AG (2 sem. du terme)	\$ 98 %	Non	Oui	Aucun	Très petite taille
1	1	3	Oui (réf.)	Cés. sous AG (38 SA+4 j.)	\$ 100 %	Apnée du sommeil	Oui		
3	2	3	Oui (réf.)	Cés. AG avant date prévue à 38SA - Perte des eaux spontanée	\$ 100 %	PPC pour apnée du sommeil	Oui		
4	1	2	Oui (réf.)	Cés. sous AG (36 SA)	\$ 24 %	VNI nuit dep. plusieurs années	Oui		
5	1	2	Oui (réf.)	Cés. sous AG (37 SA)	\$	Ventilation nocturne par trachéotomie dep. adolescence			
5	2	2	Oui (réf.)	Cés. sous AG (35 SA+5 j.)	\$				
6	1	2	Oui (réf.)	Cés. sous AG (1 mois du terme)	\$ 18 %	VNI pdt grossesse (gardée) et trachéotomie 10 j. pour l'accouchement (craindre des médecins de ne pas réussir à intubier)	Oui		
7	1	3	Non	Cés. sous AG (2 sem. du terme)	\$ 81 %	Non			
7	2	3	Non	Cés. sous AG (3 sem. du terme)	\$ 81 %	Non			
8	1	3	Oui (réf.)	Vole basse péridurale (39 SA)	PMA : stim. et IAC	Surveillance nocturne une fois par mois pendant la grossesse > RAS	Non		
9	1	2	Oui (réf.)	Cés. sous AL (sous-cutanée abdominale) + hypnose + acupuncture	\$ 25 %	Non	Oui		
9	2	2	Oui (réf.)	Cés. sous AG	\$ 25 %	Non	Oui		
10	1	2	Oui (réf.)	Cés. sous AG (2 sem. du terme)	\$ 46 %	Non	Oui		
11	1	3	Oui (réf.)	Cés. 36 SA		Non, puis oxygène la nuit à partir de 5 mois car désaturations (arrêt après accouchement)	Oui		
12	1	2	Oui (comp.)	Échec rachianesthésie, puis péridurale (3 ponctions)	\$ 53 %				
				Cés. rachianesthésie (3 sem. du terme)	\$ 30 %	VNI nuit 2 mois avant accouchement	Oui	Insuffisance veineuse membres inférieurs	

Tableau 1. Données recueillies par l'enquête. En gras, les particularités cliniques ou les valeurs anormales. *Patiente se déclare comme ayant une amyotrophie spinale infantile (ASI) de type 2, mais la normalité de la capacité vitale (CV) pose question. Est-ce plutôt une ASI de type 3 précoce ? Cés. : Césarienne. AG : Anesthésie générale. SA : Semaine d'aménorrhée. IAC : Insémination artificielle avec sperme de conjoint. Stim. : Stimulation. Insém. : Insémination.

Matern	Type d'ASI	Grossesse	Attente respiratoire		Problèmes rencontrés pendant la grossesse ou la PMA	Autres informations éventuelles et commentaires
			CV début de grossesse (% de la thérapie)	Ventilation artificielle		
13	1	2	Non	Cés. sous AG (7,5 mois)	S 40 %	Trachéotomie post-partum pendant 9 mois
						Oui
	1	2-3	Oui (réf.)	Cés. rachianesthésie (38 SA)	S 40 %	VNI à la demande et pendant les césariennes
						Oui
14	2	2-3	Oui (réf.)	Cés. rachianesthésie (38 SA)	S 40 %	VNI nuit
						Oui
	1	2	Oui (réf.)	Cés. sous AG (36 SA+2)	S 11 % avant, 13 % depuis	VNI nuit
						Oui
15	2	3	Oui (réf.)	Cés. sous AG (37SA)	S 13 %	VNI nuit
						Oui
16	1	2	Oui (réf.)	Cés. sous AG (3 sem. du terme)	S 2 Insér.	VNI 2h par jour en prévention pdt 48h post-partum (après 24h d'intubation)
						Oui
	17	1	2	Oui (réf.)	Cés. sous AG (3 sem. du terme)	Trachéotomie 24/24h plusieurs années avant grossesse
						Oui
18	1	Pays frontalier	Cés. sous AG	Don ovocytes	/	Non
19	1	2	Oui (comp.)	Cés. sous AG	S 350 ml	Trachéotomie depuis plusieurs années. Ventilation mécanique pendant grossesse si besoin, 24/24h les 3 jours avant accouchement
20	1	2	Oui (réf.)	Cés. sous AG (34SA)	Stim. 850 ml	Aucun
						Oui
21	1	2	Oui (réf.)	Cés. sous AG (32 SA+1)	S 25 %, puis 18 % en cours de grossesse	VNI occasionnelle, toute la nuit à partir du 4 ^e mois et si allongée trop longtemps
	1	3	Oui (réf.)	Fausse couche	S 41 %	Bronchite aiguë le lendemain
						Oui
22	2	3	Oui (réf.)	Cés. rachianesthésie (36 SA)	FIV ICSI 34 %	VNI nuit
						Oui



une réflexion majeure à avoir sur la sensibilisation des personnels de maternité et de néonatalogie au handicap, et sur l'accueil des personnes handicapées au sein des structures médicales dont les maternités, en s'inspirant par exemple de la charte Romain Jacob [13]. ♦

SUMMARY

Pregnancy in women with Spinal Muscular Atrophy: A survey conducted by french patients, with commentary from the Lille Reference Center for Neuromuscular Diseases

Spinal muscular atrophy (SMA) complicates pregnancy due to motor and respiratory impairment associated with the disease. A patient-led survey collected data from 30 pregnancies carried out by 22 women with SMA in France. The median vital capacity (VC) was 40% [25-81%] (median [quartiles]) of the theoretical value. Five mothers (23%) resorted to assisted reproductive technology (ART) for their parenthood, including one abroad and one who experienced ethical issues accessing ART given the severity of her respiratory impairment. The duration of mechanical ventilation was adjusted for six pregnancies (five patients).

Almost all deliveries were by planned cesarean section. Seven deliveries (23%) took place without general anesthesia, and five infants (23%) were born prematurely between 30 and 35 weeks of amenorrhea.

One patient underwent a brief postpartum tracheostomy (10 days, VC at 18% of theoretical), while another patient, not monitored at a referral center, retained a postpartum tracheostomy for nine months (VC at 40% of theoretical). No maternal deaths or permanent tracheostomies were observed, despite sometimes severe respiratory profiles and some follow-up outside of expert centers.

These results confirm the feasibility of pregnancy with specialized support and call for better training of maternity medical and paramedical teams in the specific challenges faced by these patients, and for the integration of their expertise into care. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Amyotrophie spinale infantile – PNDS – HAS/Filnemus 2020
2. Awarter C, Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Pregnancy course and outcome in women with hereditary neuromuscular disorders: comparison of obstetric risks in 178 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 ; 162 (2) : 153-9.
3. Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Ignatius J, et al. Pregnancy and spinal muscular atrophy. *J Neurol.* 1992 ; 239 (1) : 26-30.
4. Elsheikh BH, Zhang X, Swoboda KJ, et al. Pregnancy and delivery in women with spinal muscular atrophy. *Int J Neurosci.* 2017 ; 1-5.
5. Flunt D, Andreadis N, Menadue C, et al. Clinical commentary: obstetric and respiratory management of pregnancy with severe spinal muscular atrophy. *Obstet Gynecol Int.* 2009 ; 2009 : 942301.
6. McLoughlin L, Bhagvat P. Anaesthesia for caesarean section in spinal muscular atrophy type III. *Int J Obstet Anesth.* 2004 ; 13 (3) : 192-5.
7. Rudnik-Schöneborn S, Glauner B, Röhrig D, et al. Obstetric aspects in women with facioscapulohumeral muscular dystrophy, limb-girdle muscular dystrophy, and congenital myopathies. *Arch Neurol.* 1997 ; 54 (7) : 888-94.
8. Angelini C. Limb-girdle muscular dystrophies: heterogeneity of clinical phenotypes and pathogenetic mechanisms. *Acta Myol.* 2004 ; 23 (3) : 130-6.
9. Norwood F, Rudnik-Schöneborn S. 179th ENMC international workshop: pregnancy in women with neuromuscular disorders 5-7 November 2010, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscl Disord.* 2012 ; 22 (2) : 183-90.
10. Murphy P, Lyall R, Hart N, et al. Assessment of respiratory muscle strength in motor neurone disease: is asking enough? *Eur Respir J.* 2010 ; 35 (2) : 245-6.
11. Lapinsky SE, Tram C, Mehta S, et al. Restrictive lung disease in pregnancy. *Chest.* 2014 ; 145 (2) : 394-8.
12. Wise RA, Polito AJ, Krishnan V. Respiratory physiologic changes in pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006 ; 26 (1) : 1-12.
13. Chartre Romain Jacob. Unis pour l'accès à la santé des personnes en situation de handicap. *Handidactique.* 2014.

TIRÉS À PART

C. Tard

SAVE THE DATE 30 & 31 janvier 2026 - Lieu : Beffroi de Montrouge, Paris

Participez aux **Journées de la SFNP** !

Un rendez-vous incontournable pour les professionnels du secteur.

Découvrez le **programme** sur le site internet : www.journees-sfnp.fr

Le congrès est éligible au DPC

L'appel à communications est ouvert, proposez votre contribution et prenez part au programme scientifique du congrès.

Scannez pour vous inscrire :



► Les cellules souches musculaires garantissent le maintien de l'intégrité du muscle squelettique adulte tout au long de la vie. En particulier, elles assurent la régénération du tissu musculaire suite à une blessure. Le processus de régénération nécessite une réception précise des signaux de l'environnement et une réponse adaptée de ces cellules spécialisées. Elles possèdent un cil primaire, une petite antenne cellulaire spécialisée dans la réception et la transduction de signaux de l'environnement. Plusieurs études récentes montrent que cet organite participe activement à la signalisation requise pour le maintien en quiescence, la prolifération et le devenir de ces cellules. Dans cette revue, nous synthétisons les derniers travaux qui ont révélé le rôle du cil primaire dans la régulation des fonctions des cellules souches du muscle. <

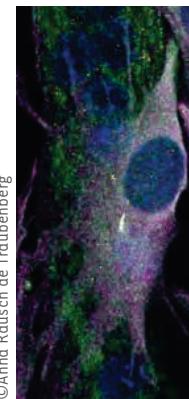


Le muscle squelettique adulte est un organe qui a la capacité de se régénérer suite à une lésion tissulaire, grâce à l'activité des cellules souches musculaires (MuSC pour *muscle stem cell*) [1]. Les MuSC résident sur les fibres musculaires du muscle sain, dans un état de quiescence réversible. Dans le muscle lésé en revanche, les MuSC s'activent et prolifèrent pour produire un grand nombre de progéniteurs musculaires dont la majorité se différencie en myoblastes et fusionne pour reformer des fibres musculaires. En parallèle, une petite proportion des progéniteurs musculaires sort du cycle cellulaire et ne se différencie pas, permettant ainsi l'auto-renouvellement du réservoir de cellules souches (Figure 1). Préserver la fonction des MuSC, c'est-à-dire leur maintien en quiescence dans le muscle sain, leur capacité d'activation en réponse à une lésion tissulaire et l'équilibre entre différenciation et auto-renouvellement, est primordial pour garantir la régénération du tissu lésé et maintenir l'intégrité musculaire sur le long terme. Dans

Vignette : Photo représentative d'une cellule C2C12 (magenta) présentant un cil primaire (blanc), en contact avec un myotube (vert). Les noyaux (bleu) sont marqués au DAPI (diamidino-2-phénylindole).

Le cil primaire, une antenne de signalisation clé pour la fonction des cellules souches musculaires

Anna Rausch de Traubenberg¹, Caroline E. Brun¹



©Anna Rausch de Traubenberg

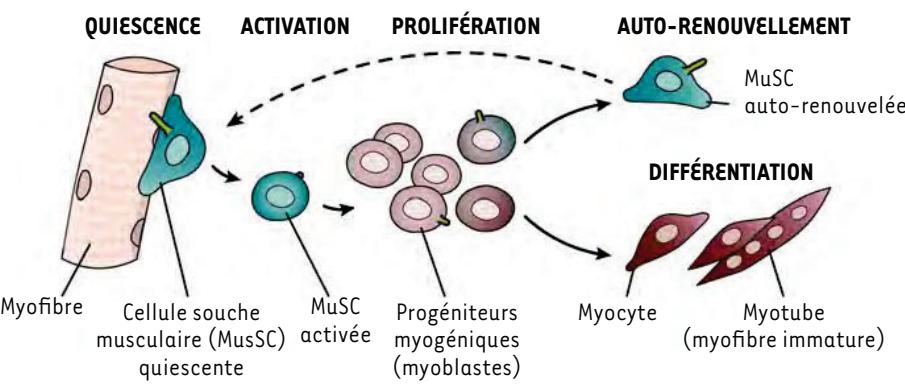
¹ Institut NeuroMyoGène – Physiopathologie et Génétique du Neurone et du Muscle (INMG-PGNM), CNRS UMR5261, Inserm U1315, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France
caroline.brun@inserm.fr

cette revue, nous présentons les rôles d'un organite particulier, le cil primaire, dans la régulation de la fonction des MuSC.

Le cil primaire, un compartiment signalétique distinct et dynamique

Le cil primaire est un organite cellulaire qui émerge de la membrane plasmique et dont l'architecture cylindrique repose sur neuf doublets de microtubules ancrés au centrosome. Séparé du cytoplasme par la zone de transition, il forme un compartiment distinct du reste de la cellule et sa composition est finement régulée par un système de transport intra-flagellaire (IFT pour *intra-flagellar transport*) (Figure 2) [2]. De par sa position stratégique au contact de l'environnement extra-cellulaire et sa richesse en récepteurs et facteurs de multiples voies de signalisation, le cil primaire est souvent comparé à une antenne cellulaire spécialisée dans la transduction de signaux chimiques et mécaniques [3].

La voie Hedgehog (Hh) est à ce jour la seule voie de signalisation décrite dont la transduction requiert impérativement la présence du cil primaire. En effet, le cil primaire module l'activité des effecteurs transcriptionnels Hh que sont les facteurs GLI. En particulier, le facteur GLI3 subit un clivage protéolytique à la base du cil primaire, conditionnant son activité répressive sur la transcription des gènes cibles de la voie Hh (Figure 3). L'expression de GLI3 et la voie Hh sont ainsi souvent dérégulées dans les cellules qui présentent une perte



ensuite en myocytes non ciliés qui fusionneront pour donner des myotubes, des cellules multiunclées qui matureront en fibre musculaire. En parallèle, une petite partie des progéniteurs sort du cycle cellulaire et s'auto-renouvelle pour reconstituer le réservoir de MuSC quiescentes et ciliées. (© Anna Rausch de Traubenberg)

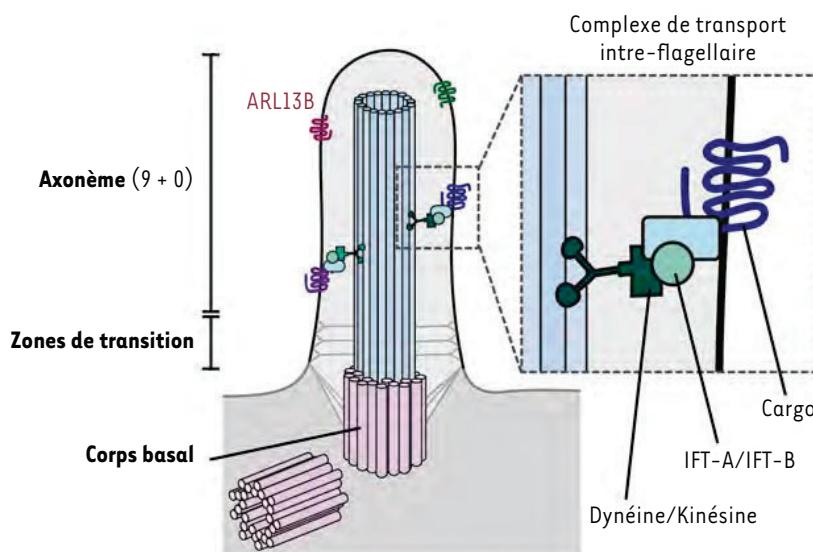


Figure 1. Progression des cellules souches musculaires (MuSC) dans le lignage myogénique et dynamique du cil primaire.

Les MuSC quiescentes sont ciliées. Au cours du processus de régénération, elles s'activent et désassemblent le cil primaire. S'ensuit la phase de prolifération au cours de laquelle le cil primaire est présent de manière transitoire en phase G_{1/S} des MuSC dans le cycle cellulaire. Les MuSC « cyclantes » sont aussi appelées progéniteurs myogéniques (myoblastes). La majorité des myoblastes se différencie

Figure 2. Structure du cil primaire. Le cil primaire est ancré sur le centriole mère du centrosome, aussi appelé corps basal. Il est isolé du cytoplasme par la zone de transition. L'entrée et la sortie de molécules du cil sont contrôlées par le complexe de transport intra-flagellaire. Ce dernier comporte des moteurs moléculaires (dynéine et kinésine) circulant le long de l'axonème formé par neuf doublets de microtubules périphériques, sans paire centrale de microtubules (structure appelée « 9 + 0 »). Les complexes protéiques *intraflagellar transport* (IFT)-A et -B permettent respectivement l'import et l'export de facteurs nommés « cargos ». (© Anna Rausch de Traubenberg)

d'intégrité du cil, et ce, indépendamment de signaux Hh [4, 5]. Outre les récepteurs et effecteurs de la voie Hh, l'essor récent des techniques de marquage de proximité (*proximity-dependent labeling*) a permis d'identifier la présence de nombreux médiateurs de signalisation dans le cil primaire participant à la transduction des voies associées [6]. Par exemple, des facteurs de la voie Notch se localisent dans le cil primaire de certains types cellulaires (cellules de l'épiderme, rénales ou fibroblastes), où ils régulent la prolifération et la différenciation cellulaire, indépendamment ou en amont de la voie Hh [7, 8]. L'activité signalétique du cil primaire dépend donc du type cellulaire et du contexte physiologique [3].

Enfin, le cil primaire est un organite dynamique – tant au niveau de son assemblage et désassemblage, de sa composition et de son activité signalétique – qui accompagne et contrôle le comportement des cellules ciliées et leur devenir. C'est notamment le cas au cours de la progression des MuSC dans le lignage myogénique (Figure 1).

Le cil primaire, un gardien de la quiescence des cellules souches musculaires

En condition homéostatique, les MuSC résident dans un état de « dormance », appelé quiescence ou phase G₀, qui est largement maintenu par leur niche composée de la fibre musculaire, la lame basale et des différents types cellulaires environnants [1]. Contrairement à ce que le terme de dormance sous-entend, la quiescence est un processus actif impliquant de nombreuses voies de signalisation et une réceptivité constante de la cellule à son environnement. L'impossibilité de maintenir les MuSC en quiescence conduit à leur activation précoce et à l'épuisement progressif de leur réservoir, compromettant ainsi la capacité de régénération et l'intégrité du muscle. Dans le muscle sain, les MuSC quiescentes possèdent un cil primaire

A Repression de la voie Hedgehog

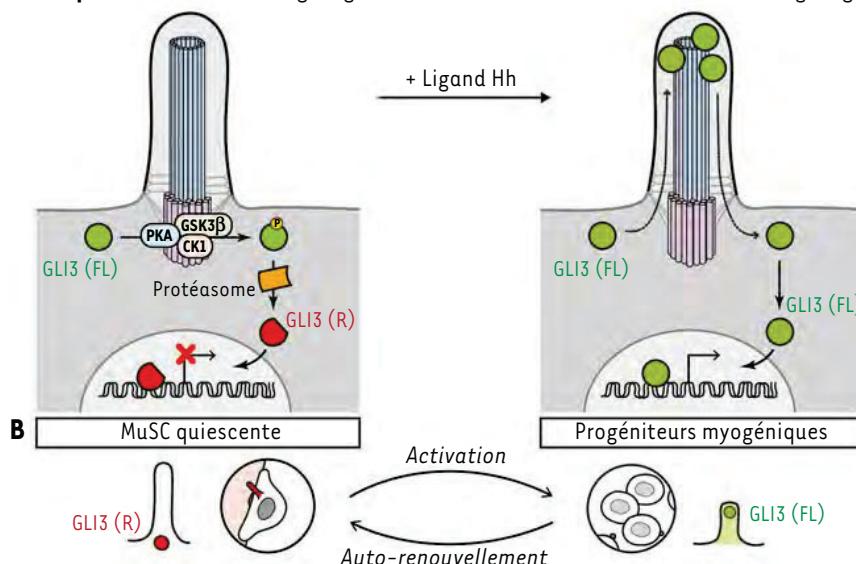


Figure 3. Régulation de la voie Hedgehog et du facteur GLI3 médiée par le cil primaire.

A. En absence de ligand Hedgehog (Hh), GLI3 (GLI3 (FL) pour *full length*) est phosphorylé à la base du cil par la protéine kinase A (PKA), la glycogène synthase kinase 3β (GSK3β) et la caséine kinase 1 (CK1). La phosphorylation de GLI3 (FL) induit son clivage par le protéasome qui libère une forme tronquée de GLI3 (GLI3 (R), *repressor*) qui, une fois transloquée dans le noyau, réprime l'expression des gènes de la voie Hh. En présence de ligand Hh, GLI3 (FL) n'est plus phosphorylé ce qui permet son accumulation dans le cil primaire et sa translocation dans le noyau où il ne peut plus réprimer ses gènes cibles. **B.** Dans la cellule souche musculaire (MuSC) quiescente, GLI3 subit un clivage protéolytique à la base du cil primaire, ce qui entraîne l'inhibition de la voie Hedgehog et le maintien en quiescence. Dans les MuSC en prolifération, GLI3 s'accumule dans le cil primaire et la voie Hh est activée. (©Anna Rausch de Traubenberg)

qui sera progressivement désassemblé au moment de leur activation, c'est-à-dire lors de leur entrée dans le cycle cellulaire en cas de lésion (Figure 1) [9-11]. De façon intéressante, il a été montré que bloquer le désassemblage du cil primaire par un traitement à la tubastatine A (TubA) permet de préserver les MuSC en quiescence [12]. La TubA inhibe l'activité de l'enzyme désacétylase HDAC6 (*histone deacetylase 6*), empêchant la désacétylation des microtubules du cil primaire, nécessaire au désassemblage de ce dernier. De la même façon, le traitement des MuSC avec un inhibiteur des kinases CDK4/6 (*cyclin-dependent kinase 4/6*) qui bloque la progression des cellules dans le cycle cellulaire, augmente la proportion de MuSC ciliées [9]. L'assemblage, le maintien et le désassemblage du cil, sont donc intimement associés au cycle cellulaire [13].

Pour préserver la quiescence des MuSC, le cil primaire a un rôle important en contrôlant, *a minima*, l'activité répressive du facteur de transcription GLI3 et la voie Hh (Figure 3) [5, 11, 14]. Par exemple, l'inactivation ciblée de GLI3 dans les MuSC de souris adultes entraîne leur transition de la phase de quiescence G_0 à une phase appelée G_{Alert} . Cette dernière se définit comme une phase de quiescence particulière qui se distingue de la phase G_0 par l'activation du complexe protéique mTORC1 (*mechanistic target of rapamycin complex 1*) et qui précède l'activation des cellules souches. Comme les MuSC en G_0 , les cellules en G_{Alert} maintiennent

un cil primaire [5, 11]. GLI3 réprime donc l'activité de la voie mTORC1 dans les MuSC quiescentes pour les maintenir en phase de quiescence G_0 , mais son invalidation seule n'est pas suffisante pour permettre le désassemblage du cil primaire et l'entrée des MuSC dans le cycle cellulaire. Une étude conduite parallèlement par le groupe du docteur Borycki a montré la nécessité de réprimer toute la voie Hh, en ciblant les récepteurs en amont des facteurs GLI, pour maintenir les MuSC en quiescence [14]. En effet, l'activation génétique de la voie Hh dans les MuSC promeut la sortie de quiescence, alors que l'inhibition pharmacologique de la voie Hh retarde la sortie de quiescence.

Ensemble, ces résultats indiquent que le cil primaire permet de réprimer les voies GLI3-mTORC1 et Hedgehog dans les MuSC quiescentes, inhibant leur activation. Des études supplémentaires seront nécessaires pour déterminer si d'autres voies de signalisation médiées par le cil primaire participent au maintien de la quiescence des MuSC.

Le cil primaire régule la prolifération des cellules souches musculaires

La présence du cil primaire est incompatible avec les phases G_2/M du cycle cellulaire durant lesquelles les centrosomes sont mobilisés dans un contexte de remaniement global du cytosquelette [13]. Au cours de la phase de prolifération, comme le cycle cellulaire des MuSC est rapide et asynchrone, le cil n'est que rarement observé sur les MuSC « cyclantes » (Figure 1) [9]. *In vitro*, entre 5 et 20 % des myoblastes sont ciliés selon les types de cultures cellulaires étudiées (lignées de cellules musculaires de souris C2C12 ou myoblastes primaires murins et humains) [11, 15-17].

Même si la proportion de myoblastes ciliés demeure faible, le cil primaire joue un rôle clé pour leur prolifération, contrôlant notamment leur expansion pour permettre le bon déroulement de la régénération. En effet, une diminution de la capacité proliférative des myoblastes est observée chez des souris mutantes chez lesquelles l'assemblage du cil primaire a été inactivé ou perturbé spécifiquement dans les MuSC [10, 18]. Ces défauts de prolifération entraînent une diminution importante du nombre de progéniteurs musculaires, ce qui conduit à une régénération imparfaite, caractérisée par des fibres de plus petite taille et une force musculaire

réduite [10, 18]. En outre, le transcriptome des MuSC dépourvues de cil primaire a montré que plusieurs facteurs favorisant la progression du cycle cellulaire, tels que les gènes *Cdk13* (*cyclin dependent kinase 13*) and *Mcm9* (*minichromosome maintenance 9*), sont sous-exprimés [10]. Des analyses transcriptomiques réalisées sur la lignée C2C12 révèlent que les cellules musculaires dans lesquelles l'expression d'*Ift88* (*intraflagellar transport 88*), gène indispensable à l'assemblage et au maintien du cil primaire, a été invalidée, présentent une diminution de l'expression des gènes associés aux phases G₂/M et à la traduction [15].

Dans divers contextes tels que le développement embryonnaire ou certains cancers, la prolifération cellulaire s'associe à une activation de la voie de signalisation Hh. Dans les myoblastes en prolifération, le facteur GLI3 ne subit pas de clivage protéolytique à la base du cil primaire, ce qui abroge son activité répressive et permet la transcription de gènes associés au cycle cellulaire (Figure 3B) [11]. Ainsi, les souris chez lesquelles *Gli3* a été invalidé spécifiquement dans les MuSC, produisent un plus grand nombre de progéniteurs myogéniques au cours de la régénération [11]. De même, traiter des souris sauvages avec un agoniste de la voie Hedgehog, la molécule SAG (*smoothened agonist*), promeut la prolifération des MuSC [10]. En contrôlant la voie Hh et le facteur GLI3, les dynamiques d'assemblage et de désassemblage du cil primaire permettent donc de contrôler la prolifération des MuSC au cours du processus de régénération. Il reste à déterminer si ces dynamiques participent à la régulation d'autres voies de signalisation.

Cil primaire et devenir de la cellule souche musculaire

À l'issue de la phase de prolifération, lors de la régénération, les MuSC sortent du cycle cellulaire. La majorité des MuSC se différencie alors en myocytes non ciliés qui fusionnent pour former des myotubes, puis matureront en fibre musculaire (Figure 1). À l'inverse, une petite partie des MuSC s'auto-renouvelle et retourne en quiescence pour reconstituer un réservoir de MuSC ciliées (Figure 1) [9, 11]. Ainsi, le cil primaire est préférentiellement rassemblé dans les cellules vouées à l'auto-renouvellement. Ceci a été observé dans le muscle *in vivo* et dans des modèles cellulaires murins et humains [9, 11, 17, 18]. Ce rassemblement s'accompagne également d'une modification de la composition et de l'activité signalétique du cil primaire, nécessaire au retour en quiescence de MuSC (Figure 3A, B). GLI3 ne s'accumule plus dans le cil primaire des cellules destinées à l'auto-renouvellement, ce qui entraîne son clivage protéolytique, l'inhibition de la voie Hh, la sortie du cycle cellulaire et le retour en phase G0 (Figure 3B) [11, 14]. Ainsi, l'inactivation seule de GLI3 dans les MuSC conduit à une augmentation du nombre de MuSC auto-renouvelées, due à leur incapacité à retourner en quiescence [11]. Au contraire, altérer l'intégrité du cil primaire, en déstabilisant ou en empêchant son assemblage, conduit à une diminution de la proportion des cellules qui s'auto-renouvellent [9, 10, 14]. Ce déséquilibre est aggravé par des cycles de régénération répétés [18]. *In vitro*, bloquer ou déstabiliser l'assemblage du cil primaire en diminuant l'expression des gènes *Cep290* (*centrosomal protein of 290 kDa*), *Ift80* (*intraflagellar transport 80*) ou *Ift88*, augmente la prolifération des cellules musculaires C2C12 au détriment de leur différenciation [16].

Ces études suggèrent donc que le cil primaire est nécessaire pour la sortie du cycle cellulaire et pour le devenir de la MuSC vers la différenciation ou l'auto-renouvellement et le retour en quiescence. Les mécanismes précis par lesquels le cil contrôle le devenir des MuSC, tout comme la nature des signaux chimiques ou mécaniques perçus et transdus par le cil primaire pendant la régénération du muscle squelettique, devront être définis par de futures études.

Cil primaire et mécano-sensation durant l'activité physique

L'activité de mécano-sensation du cil primaire a été établie par les travaux de Praetorius et Spring en 2001. Dans les cellules épithéliales rénales, la courbure du cil primaire induite par un flux mécanique extracellulaire est convertie en un influx de calcium intracellulaire [19]. Dans le muscle soumis à un exercice physique, le cil primaire permettrait aux MuSC de contribuer à l'hypertrophie musculaire, c'est-à-dire à l'augmentation de la masse musculaire [20]. En effet, une stimulation mécanique, *in vivo* par l'étirement des pattes arrière de souris ou *in vitro* sur des myoblastes primaires, induit l'expression de gènes pro-myogéniques. De façon intéressante, cette réponse pro-myogénique s'accompagne d'une accumulation de GLI3 dans le cil primaire, et donc d'une activation de la voie Hh médiée par le cil. Lorsque la fonction ou la présence du cil est abrogée dans le lignage myogénique, la réponse pro-myogénique induite par stimulation mécanique est significativement réduite [20].

Conclusion et perspectives

L'ensemble de ces travaux démontre que le cil primaire joue un rôle actif dans la fonction des MuSC, en participant à leur maintien en quiescence, leur prolifération et leur devenir. Cet organite contrôle la voie de signalisation Hh au cours de la progression des MuSC dans le lignage myogénique. Les nouvelles technologies telles que le marquage de proximité pour établir le protéome spécifique d'un organite, les biosenseurs optiques codés génétiquement pour détecter des événements de signalisation à l'échelle de l'organite ou encore l'optogénétique pour moduler des cascades de signalisation, permettront de révéler les acteurs signalétiques contenus dans le cil primaire des MuSC et de comprendre leur rôle fonctionnel [6]. Nous développons actuellement une stratégie de marquage de proximité afin de cartographier la composition protéique du cil primaire tout au long de la progression myogénique. Nous espérons que nos futurs résultats permettront d'identifier les

voies de signalisation associées à cet organite et de mieux comprendre leur implication dans la régulation de la progression des MuSC. ♦

SUMMARY

The primary cilium: a key signaling antenna for muscle stem cell function

Muscle stem cells are the gatekeepers of skeletal muscle integrity throughout life. They ensure muscle regeneration in case of a tissue injury. This process requires a precise reception of the environmental cues and an adequate cellular response from these specialized progenitor cells. They possess a primary cilium, a cellular antenna dedicated for reception and transduction of environmental signals. Several recent studies show that this organelle actively mediates signaling required for muscle stem cell quiescence maintenance, proliferation and fate. Here, we review the latest advances that revealed the role of the primary cilium in regulating the function of these muscle-resident stem cells. ♦

PRIX SFM

Anna Rausch de Traubenberg a reçu les prix Meilleure communication orale et Myolimage lors des journées de la Société française de myologie (SFM) respectivement 2024 et 2023.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Brun CE, Chevalier FP, Dumont NA, et al. Chapter 10 - The Satellite Cell Niche in Skeletal Muscle. In: Vishwakarma A, Karp JM, eds. *Biology and Engineering of Stem Cell Niches*. Boston : Academic Press 2017 : 145-66.
2. Fort C, Bastin P. Elongation of the axoneme and dynamics of intraflagellar transport. *Médecine/sciences* 2014 ; 30 (11) : 955-61.
3. Anvarian Z, Mykytyn K, Mukhopadhyay S, et al. Cellular signalling by primary cilia in development, organ function and disease. *Nature reviews Nephrology* 2019 ; 15 (4) : 199-219.
4. Laclef C. Primary cilia control different steps of brain development. *Médecine/sciences* 2014 ; 30 : 980-90.
5. Sincennes MC, Brun CE. GLI3 processing in the primary cilia of muscle stem cells controls their quiescence state. *Médecine/sciences* 2023 ; 39 (4) : 325-7.
6. Begantón B, Coyaud E, Mange A, et al. New approaches for protein-protein interaction study. *Médecine/sciences* 2019 ; 35 (3) : 223-31.
7. Ezratty EJ, Stokes N, Chai S, et al. A role for the primary cilium in Notch signaling and epidermal differentiation during skin development. *Cell* 2011 ; 145 (7) : 1129-41.
8. Liu X, Yam PT, Schlienger S, et al. Numb positively regulates Hedgehog signaling at the ciliary pocket. *Nature communications* 2024 ; 15 (1) : 3365.
9. Jaafar Marican NH, Cruz-Migoni SB, Borycki AG. Asymmetric Distribution of Primary Cilia Allocates Satellite Cells for Self-Renewal. *Stem cell reports* 2016 ; 6 (6) : 798-805
10. Palla AR, Hilgendorf KI, Yang AV, et al. Primary cilia on muscle stem cells are critical to maintain regenerative capacity and are lost during aging. *Nature communications* 2022 ; 13 (1) : 1439.
11. Brun CE, Sincennes MC, Lin AYT, et al. GLI3 regulates muscle stem cell entry into G(Alert) and self-renewal. *Nature communications* 2022 ; 13 (1) : 3961.
12. Arjona M, Goshayeshi A, Rodriguez-Mateo C, et al. Tubastatin A maintains adult skeletal muscle stem cells in a quiescent state ex vivo and improves their engraftment ability in vivo. *Stem cell reports* 2022 ; 17 (1) : 82-95.
13. Delgehyr N, Spassky N. Interplay between primary cilia and cell cycle. *Médecine/sciences* 2014 ; 30 (11) : 976-9.
14. Cruz-Migoni SB, Imran KM, Wahid A, et al. A switch in cilia-mediated Hedgehog signaling controls muscle stem cell quiescence and cell cycle progression. *bioRxiv* 2019 : 2019.12.21.884601.
15. Venugopal N, Ghosh A, Gala H, et al. The primary cilium dampens proliferative signaling and represses a G2/M transcriptional network in quiescent myoblasts. *BMC molecular and cell biology* 2020 ; 21 (1) : 25.
16. Fu W, Asp P, Canter B, Dynlacht BD. Primary cilia control hedgehog signaling during muscle differentiation and are deregulated in rhabdomyosarcoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2014 ; 111 (25) : 9151-6.
17. Bouche A, Borner B, Richard C, et al. In vitro-generated human muscle reserve cells are heterogeneous for Pax7 with distinct molecular states and metabolic profiles. *Stem cell research & therapy* 2023 ; 14 (1) : 243.
18. Martinez-Heredia V, Blackwell D, Sebastian S, et al. Absence of the primary cilia formation gene *Talpid3* impairs muscle stem cell function. *Communications biology* 2023 ; 6 (1) : 1121.
19. Praetorius HA, Spring KR. Bending the MDCK cell primary cilium increases intracellular calcium. *J Membr Biol* 2001 ; 184 (1) : 71-9.
20. Li W, Zhu Z, He K, et al. Primary cilia in satellite cells are the mechanical sensors for muscle hypertrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2022 ; 119 (24) : e2103615119.

TIRÉS À PART

A. Rausch de Traubenberg



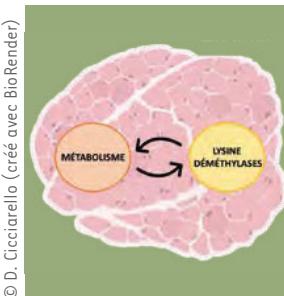
► La régénération musculaire en réponse à une blessure est un processus finement régulé qui repose sur la capacité des cellules souches musculaires (CSM) résidentes à s'activer, à proliférer et à se différencier pour réparer les myofibres blessées. Le devenir des cellules souches musculaires et la régénération correcte du muscle squelettique en cas de lésion sont garantis par une dialectique finement contrôlée entre les régulations transcriptionnelles, épigénétiques et métaboliques. Nous explorons ici le lien étroit entre le métabolisme cellulaire et la régulation épigénétique au cours du devenir des cellules souches musculaires, en nous concentrant sur les enzymes lysine démethylases. <



Le muscle squelettique adulte est l'un des organes les plus dynamiques et les plus plastiques du corps humain. Il est essentiel pour les actions vitales du corps humain telles que la respiration, le maintien de la posture et la locomotion. Il est composé principalement de fibres musculaires post-mitotiques multinucléées. Pendant la croissance, l'exercice ou en cas de blessure, le muscle squelettique possède une remarquable capacité de régénération, grâce à la présence de cellules souches musculaires (CSM) qui sont situées à la périphérie des myofibres du muscle squelettique, entre le sarcolemme et la membrane de la lame basale. Quiescentes dans des conditions normales, les CSM sont activés en cas de lésion et entrent dans le cycle cellulaire. Elles prolifèrent et donnent naissance à des progéniteurs myogéniques qui se différencient en myocytes et fusionnent en myotubes multinucléés pour réparer le muscle lésé. Afin de réparer les lésions futures, un sous-ensemble de CSM s'auto-renouvelle et retourne à l'état quiescent. Or, les transitions entre les états de quiescence, d'activation et de différenciation des CSM sont régulées par la coordination étroite de différents facteurs, tels que les régulations transcriptionnelles, épigénétiques et métaboliques, qui sont fortement interconnectées.

La déméthylation des lysines des protéines régule la reprogrammation métabolique au cours du devenir des cellules souches musculaires

Delia Cicciarello¹, Isabella Scionti¹



¹Pathophysiology and Genetics of Neuron and Muscle (PGNM), Institut NeuroMyoGène, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS UMR5261, Inserm U1315, Faculté de Médecine Rockefeller, France
delia.cicciarello@univ-lyon1.fr
isabella.scionti@inserm.fr

La flexibilité métabolique, actrice clé du destin des cellules souches musculaires

Le métabolisme cellulaire est récemment apparu comme un régulateur clé de la fonction des cellules souches adultes soutenant la maintenance et la régénération des tissus. En outre, au cours de la dernière décennie, il a été démontré que le destin des cellules souches est caractérisé par un changement spécifique des profils métaboliques, appelé flexibilité métabolique, qui est commun aux différentes cellules souches adultes. Cette plasticité métabolique conduit à un équilibre étroit entre les processus cataboliques (oxydation des métabolites) et anaboliques (synthèse des macromolécules), ce qui est essentiel pour conduire et maintenir des destins de cellules souches distincts. La production d'énergie (ATP ou adénosine triphosphate) se fait par la glycolyse cytoplasmique, l'oxydation mitochondriale des acides gras (FAO pour *fatty acid bêta-oxydation*) et la phosphorylation oxydative (OXPHOS pour *oxidative phosphorylation*), en fonction de la disponibilité des substrats (acides gras, hydrates de carbone et protéines) [1, 2].

Le destin des cellules souches musculaires est régi par un changement métabolique. Dans les CSM quiescentes et les myocytes engagés, l'état oxydatif prédomine et il dépend principalement de l'oxydation des acides gras (FAO). Alors que l'état glycolytique caractérise les CSM en prolifération. Les analyses transcriptomiques et protéomiques réalisées sur des CSM isolées et fixées ont révélé une signature FAO

spécifique dans les CSM quiescentes [3, 4]. En outre, l'inhibition de la FAO entraîne une différenciation prématuée des progéniteurs myogéniques et une altération de la régénération des muscles squelettiques [5]. Lors de l'activation et de la prolifération qui en découlent, les CSM subissent une reprogrammation métabolique. Le métabolisme basé sur la FAO « se déplace » vers la glycolyse qui générera rapidement des macromolécules (acides aminés, nucléotides et lipides) pour faire face aux processus à forte consommation d'énergie. Dans ce contexte, les acides gras libres en excès sont stockés dans les gouttelettes lipidiques (LD pour *lipid droplets*), des organites, et atteignent leur concentration maximale dans les myocytes différenciés. Plus tard, pour fusionner en myotubes multinucléés, les myocytes modifient leur métabolisme vers un métabolisme plus oxydatif, et ils catabolisent les gouttelettes lipidiques par des processus de lipolyse ou de lipophagie, ce qui entraîne la libération d'acides gras libres pour alimenter les mitochondries et générer de l'ATP. Ainsi, l'inhibition pharmacologique des enzymes de biogenèse des LD (DGAT1 et DAGT2 pour *diacylglycerol O-acyltransferase 1 et 2*) ou l'ablation génétique de l'enzyme de catabolisme des LD par l'invalidation du gène *PNPLA2* (*patatin like domain 2*) codant pour l'ATGL (*adipose triglyceride lipase*), l'enzyme limitant la vitesse de la lipolyse, perturbent l'homéostasie du destin cellulaire et altèrent le potentiel régénérateur des CSM [6]. Plus précisément, le blocage de la biogenèse des LD favorise la quiescence des CSM, tandis que l'inhibition de la lipolyse des LD entraîne l'incapacité des CSM à fusionner et à réparer les fibres musculaires après une lésion [6].

Interaction entre l'épigénétique et le métabolisme

Il est important de noter que la plupart des enzymes modifiant la chromatine utilisent des cofacteurs issus du métabolisme cellulaire. Ainsi, les changements dans le métabolisme cellulaire affectent directement la disponibilité des nutriments et la production de métabolites, ce qui entraîne des changements dans l'expression des gènes. Dans le même temps, les modificateurs épigénétiques régulent l'expression des gènes métaboliques clés, soulignant le rôle important de cette relation mutuelle pour garantir le devenir et la fonction des cellules souches [7]. Parmi les modificateurs épigénétiques, les enzymes de méthylation/déméthylation des protéines sont apparues comme des régulateurs clés du couplage entre la reprogrammation métabolique et le choix du destin des cellules souches. La méthylation des protéines peut se produire sur les résidus arginine et lysine. Elle consiste à l'ajout de groupes méthyles provenant de la S-adénosylméthionine (SAM) aux protéines.

Le rôle de la méthylation de l'arginine

La méthylation de l'arginine est médiée par des protéines arginine méthyltransférases (PRMT). Elle produit de la mono-méthylarginine (MMA), de la di-méthylarginine asymétrique (ADMA pour *asymmetric dimethylarginine*) ou de la di-méthylarginine symétrique (SDMA pour *symmetric dimethylarginine*), en fonction du type de PRMT. En effet, les PRMT de type I génèrent de l'ADMA, celles de type II génèrent de la SDMA et celles de type III ne produisent que de la MMA [8]. Bien que la méthylation de l'arginine ait été considérée comme irréversible, de

nouvelles preuves suggèrent que cette modification est régulée de manière dynamique. Cependant, seules quelques enzymes candidates ont été proposées pour inverser ces marques épigénétiques, telles que JMJD6 (*jumonji domain containing 6*) qui utilise comme cofacteurs l'α-cétoglutarate et l'ion Fe^{2+} , et les peptidylarginine déiminases (PAD pour *protein-arginine deiminase*) qui ont besoin de l'ion Ca^{2+} pour exercer leur fonction [8]. Une étude récente a montré l'implication de la protéine arginine méthyltransférase 5 (PRMT5) dans la régulation de la régénération musculaire par la modulation du renouvellement des LD. En effet, la déplétion de la PRMT5 induit une régulation à la hausse du gène de la lipolyse (*Pnpla2*) et une régulation à la baisse des gènes liés à la synthèse des lipides (*Fabp4* pour *fatty acid binding protein 4*, *DGAT1*), ce qui entraîne une diminution de l'accumulation des LD dans les myoblastes en prolifération. Cette augmentation du catabolisme des LD compromet la production d'énergie, ce qui entraîne une altération de la prolifération des CSM, de la différenciation spontanée des CSM et de la régénération musculaire. Mécaniquement, la méthylation de *FoxO1* (*forkhead box 01*) par PRMT5 dans le noyau favorise la rétention nucléaire et l'activité transcriptionnelle de *FoxO1*, influençant l'expression des gènes impliqués dans la lipogenèse. Lors de la déplétion de PRMT5, *FoxO1* est séquestré dans le cytoplasme, ce qui déclenche l'autophagie. En conséquence, l'inhibition pharmacologique de l'autophagie rétablit efficacement le contenu en LD et améliore partiellement la régénération musculaire dans les CSM déplétées par PRMT5 [9].

Le rôle de la déméthylation de la lysine

En revanche, la méthylation des résidus lysine est catalysée par des lysine méthyltransférases (KMT) et peut être mono, di ou tri-méthylée. Les KMT sont extrêmement spécifiques et leur fonction est généralement associée à l'activation ou à la répression des gènes. En ce qui concerne leur rôle dans la régulation de la diaphonie entre le métabolisme et le destin des cellules souches, un nouveau rôle a été identifié pour la lysine méthyltransférase *SET domain containing 2* (SETD2) dans la reprogrammation métabolique au cours de la myogenèse. Wiedner et ses collègues ont montré que la déplétion de SETD2 dans les cellules musculaires entraîne une augmentation significative des gènes liés au métabolisme. En outre, les cellules appauvries en SETD2 présentent un niveau protéique accru de plusieurs enzymes glycolytiques, associé à une augmentation de la concentration intracellulaire du pyruvate [10].

Il est important de noter que la méthylation de la lysine est une marque réversible et que l'élimination

des groupes méthyles des résidus lysine est effectuée par des lysines déméthylases (KDM). En fonction du métabolite qu'elles utilisent pour déméthyler leurs cibles, les KDM ont été subdivisées en deux grandes familles : la famille des amino oxydases qui sont dépendantes de la flavine adénine dinucléotide (FAD) et celle des déméthylases contenant le domaine Jumonji (JmjC), qui utilisent comme cofacteurs l'α-cétoglutarate et Fe²⁺ [11].

La *lysine-(k) specific demethylase 1* (LSD1/KDM1A) fait partie de la famille des amino oxydases dépendantes de la FAD et utilise donc comme cofacteur la FAD fournie par la riboflavine (vitamine B2) dans le cytoplasme. Elle est capable de supprimer les marques de méthylation H3K4me1/me2 et H3K9me1/me2. LSD1 a été décrit comme étant impliquée dans la régulation du métabolisme énergétique au cours de la différenciation myogénique [12] (Figure 1A). Des expériences d'immunoprecipitation de la chromatine (ChIP) réalisées sur des myoblastes différenciés ont révélé que LSD1 délimite les régions promotrices des gènes oxydatifs (*PPARGC1A* pour *PPARG coactivator 1 alpha* et *PDK4* pour *pyruvate dehydrogenase kinase 4*) et glycolytiques (*GAPDH* pour *glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase*). Il est intéressant de noter que sur le promoteur des gènes oxydatifs, LSD1 fait partie du complexe transcriptionnel qui implique les répresseurs SIN3A (*SIN3 transcription regulator family member A*) et REST (*RE1 silencing transcription factor*). Lorsque LSD1 est inhibée, soit par *knockdown* génétique, soit par inhibition pharmacologique, les cellules musculaires s'orientent vers un métabolisme oxydatif accru sans affecter leur activité glycolytique, ce qui suggère que ces cellules utilisent des carburants alternatifs pour générer de l'ATP, tels que les acides gras [12].

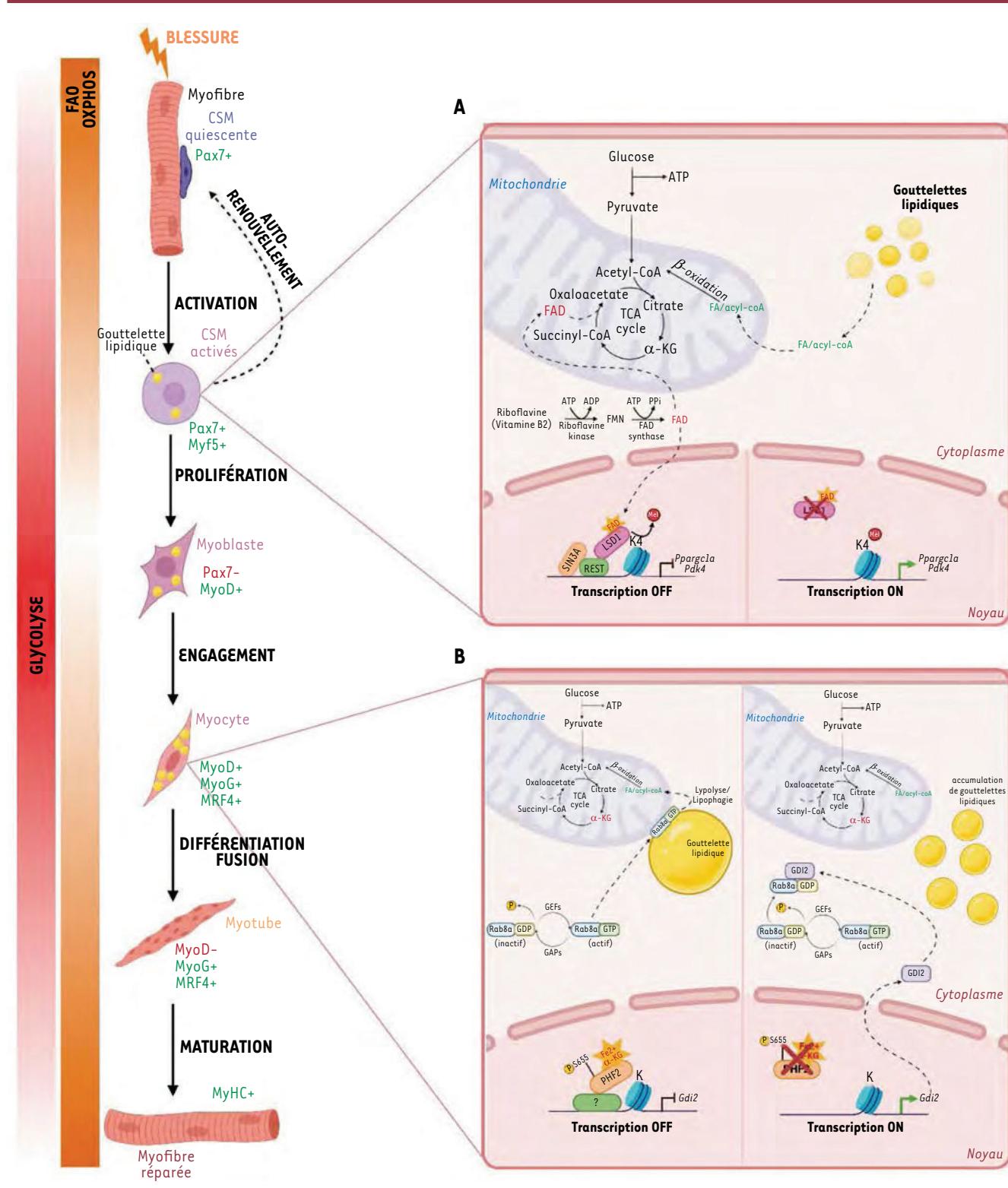
Une autre déméthylase dont il a été démontré qu'elle régulait le destin des CSM et la diaphonie du métabolisme, est la *PHD finger protein 2* (PHF2) déméthylase, également appelée KDM7C. En tant que membre du groupe des lysines déméthylases à domaine JmjC, la PHF2 utilise spécifiquement l'α-cétoglutarate fourni par le cycle de l'acide tricarboxylique (TCA), et le Fe²⁺ comme cofacteurs. La PHF2 est catalytiquement inactive en elle-même, mais elle peut être fonctionnellement activée par une phosphorylation post-traductionnelle médiaée soit par la protéine kinase A (PKA) [13], soit par la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK pour *AMP-activated protein kinase*) [14], qui sont des senseurs énergétiques. Cela confirme l'hypothèse selon laquelle l'activité de PHF2 est nécessaire à l'adaptation métabolique des cellules aux stimuli environnementaux. De manière cohérente, plusieurs études ont rapporté son rôle critique dans le maintien de l'homéostasie énergétique dans différents processus cellulaires, y compris la pathogénèse hépatique [15] et la tumorigénèse [16]. Cependant, jusqu'à présent, il existe peu de données concernant le rôle de PHF2 dans le contrôle de l'homéostasie énergétique au cours du devenir des cellules souches. En effet, au cours de l'adipogenèse, PHF2 interagit avec C/EBPδ (*CCAAT/enhancer-binding protein delta*) ou C/EBPα (*CCAAT/enhancer-binding protein alpha*), renforçant la transcription des gènes cibles de l'adipogenèse, y compris les gènes *CEBPA* et *PPARG*, et favorisant ainsi le stockage des graisses et la différenciation des adipocytes [17].

Notre groupe a récemment démontré que PHF2 est un nouveau régulateur du destin des CSM en régulant le métabolisme des LD au cours

de la régénération musculaire [18] (Figure 1B). La déplétion de PHF2 entraîne l'accumulation de myocytes différenciés avec un contenu élevé en LD dans leur cytoplasme, qui ne fusionnent pas en myotubes multi-nucléés. Cela conduit à une différenciation défectueuse *in vitro* et à une régénération incomplète du muscle squelettique *in vivo*. En conséquence de l'accumulation de LD, nous avons observé un dysfonctionnement mitochondrial et une diminution de la teneur en ATP, ce qui suggère que les myocytes dépourvus de PHF2 sont incapables de cataboliser les LD et donc de fournir des acides gras libres pour alimenter les mitochondries [18]. Par ailleurs, l'analyse du profilage métabolique au niveau de la cellule unique a révélé que les myocytes dépourvus de PHF2 présentent des défauts de reprogrammation métabolique et possèdent une capacité glycolytique plus élevée, ainsi que des défauts dans la capacité FAO [18]. De plus, nous avons montré que la phosphorylation médiaée par AMPKα2 de PHF2 sur la sérinte 655 est essentielle pour transformer les LD dans les myocytes différenciés. En conséquence, la déplétion de l'AMPKα2 dans les CSM phénotypie l'accumulation de LD observée dans le modèle PHF2 *knock-out* au cours de la différenciation qui est rétablie par la surexpression du mutant phospho-mimétique de PHF2 sur la sérinte 655 [18]. En accord avec le phénotype, une expérience de single-cell RNA-seq a révélé que les gènes *PLIN2* (*perilipin 2*) et *PLIN3* (*perilipin 3*) liés à la membrane LD étaient régulés à la hausse dans les myocytes dépourvus de PHF2. Cependant, la déplétion en PHF2 ne modifie pas l'expression des gènes liés à la biogénèse du LD, à la lipolyse ou à la lypophagie. Il est important de noter que pour être catabolisé, la LD doit être en contact avec les mitochondries, ce qui est médié par la protéine RAB8A [19]. Les interactions dynamiques entre les LD et les mitochondries permettent la translocation des acides gras libres dérivés de la lipolyse des LD dans les mitochondries pour la β-oxydation des acides gras. RAB8A est une GTPase qui passe d'une forme liée à la guanosine triphosphate ou GTP (active) à une forme liée à la guanosine diphosphate ou GDP (inactive). Ce passage de la forme inactive à la forme active est contrôlé par des facteurs d'échange de nucléotides guaninés, GEF (*guanine nucleotide exchange factors*), qui médient leur activation, des protéines activatrices de GTPase, GAP (*GTPase-activating protein*), qui favorisent la conversion de la forme active GTPase-GTP à la forme GTPase-GDP, et des protéines inhibitrices de dissociation du GDP, GDI (*guanosine dissociation inhibitors*), qui se lient à la forme liée au GDP, maintenant RAB8A soluble dans le cytosol sous sa forme inactive [20]. Cependant, l'analyse single cell RNA-Seq a révélé que,

tandis que l'expression des gènes *RAB8A*, *GAP* et *GEF* ne changeait pas, la déplétion de *PHF2* entraînait une augmentation significative de *GDI2* (*guanosine dissociation inhibitor 2*) à la fois au niveau de l'ARN messager et de la protéine. De manière cohérente, l'analyse par

microscopie confocale et électronique a révélé que, lors de la déplétion en *PHF2*, *GDI2* empêche le contact entre les LD et les mitochondries en séquestrant la protéine *RAB8A* dans le cytosol, ce qui conduit à l'accumulation



◀ **Figure 1 : Régulation par les lysine déméthylases LSD1 (lysine-(k) specific demethylase 1) et PHF2 (PHD finger protein 2) du métabolisme des cellules souches musculaires (CSM).** **A.** Pendant l'activation et la prolifération des CSM, la déméthylase LSD1 est enrichie sur les promoteurs des gènes du métabolisme oxydatif, avec les facteurs répressifs SIN3A (*SIN3 transcription regulator family member A*) et REST (*RE1 silencing transcription factor*). À cet endroit, elle supprime les marques épigénétiques H3K4me2, ce qui entraîne une répression de la transcription. D'autre part, l'absence de LSD1 entraîne l'activation des gènes du métabolisme oxydatif [12]. **B.** Dans les myocytes engagés, la déméthylase PHF2, activée par le capteur métabolique AMPK α 2 (*AMP-activated protein kinase alpha 2*), agit comme un répresseur potentiel de l'expression de *GD12* (*guanosine dissociation inhibitor 2*). Cette répression permet une activation/localisation correcte de la GTPase RAB8A et garantit le contact gouttelettes lipidiques (LD pour *lipid droplets*)-mitochondries qui est essentiel pour garantir l'entrée des acides gras libres dans la mitochondrie et la génération d'ATP. D'autre part, l'absence de PHF2 s'accompagne d'une augmentation significative de *GD12* à la fois au niveau de l'ARNm et de la protéine. Ainsi, la GTPase RAB8A est maintenue inactive et cela ne permet pas un contact correct entre les LD et la mitochondrie. Les LD s'accumulent donc dans le cytoplasme et des dysfonctionnements mitochondriaux sont observés [18]. FAO : *fatty acid bêta-oxydation*. OXPHOS : *oxidative phosphorylation*. (Créé avec Biorender.com).

de LD dans les myocytes différenciés [18]. Ces résultats suggèrent que le modificateur épigénétique PHF2, activé par le senseur métabolique AMPK α 2, agit comme un répresseur potentiel de l'expression de *GD12*. Cette répression est essentielle pour permettre une activation/localisation correcte de RAB8A et garantir un contact LD-mitochondries dans les myocytes différenciés [18]. Cette interaction entre organites assurera le catabolisme des LD et la production d'acides gras libres pour alimenter les mitochondries et générer de l'ATP afin de permettre aux myocytes mononucléés de fusionner en myotubes multinucléés.

Conclusion

Ces résultats soulignent une relation fine et fortement interconnectée entre la régulation épigénétique, en particulier les lysine déméthylases, et le métabolisme cellulaire au cours du devenir des CSM. ♦

SUMMARY

Protein lysine demethylation regulates metabolic reprogramming during muscle stem cells fate

Muscle regeneration in response to injury is a fine regulated process which relies on the ability of resident muscle stem cells (MuSCs) to activate, proliferate and differentiate to repair the injured myofibers. Muscle stem cells fate and correct skeletal muscle regeneration upon injury is guaranteed by a finely controlled crosstalk between transcriptional, epigenetic and metabolic regulation. Here, we explore the tight connection between cellular metabolism and epigenetic regulation during muscle stem cells fate focusing our attention on lysine demethylase enzymes. ♦

PRIX SFM

Delia Cicciarello a reçu le prix du Meilleur poster en recherche fondamentale lors des journées de la Société française de myologie (SFM) 2024.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- Ito K, Ito K. Metabolism and the Control of Cell Fate Decisions and Stem Cell Renewal. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2016 ; 32 : 399-409.
- Sartorelli V, Ciuffoli V. Metabolic regulation in adult and aging skeletal muscle stem cells. *Genes Dev.* 2025 ; 39 (3-4) : 186-208.
- Machado L, Esteves De Lima J, Fabre O, et al. In Situ Fixation Redefines Quiescence and Early Activation of Skeletal Muscle Stem Cells. *Cell Reports* 2017 ; 21 (7) : 1982-1993.
- Chen F, Zhou J, Li ,Y et al. YY1 regulates skeletal muscle regeneration through controlling metabolic reprogramming of satellite cells. *The EMBO Journal* 2019 ; 38 (10) : e99727.
- Pala F, Di Girolamo D, Mella S, et al. Distinct metabolic states govern skeletal muscle stem cell fates during prenatal and postnatal myogenesis. *Journal of Cell Science* 2018 ; 131 (14) : jcs212977.
- Yue F, Oprescu SN, Qiu J, et al. Lipid droplet dynamics regulate adult muscle stem cell fate. *Cell Reports* 2022 ; 38 (3) : 110267.
- Paro R, Grossniklaus U, Santoro R, et al. *Introduction to Epigenetics*. Cham : Springer International Publishing, 2021.
- Blanc RS, Richard S. Arginine Methylation: The Coming of Age. *Molecular Cell* 2017 ; 65 (1) : 8-24.
- Kim KH, Oprescu SN, Snyder MM, et al. PRMT5 mediates Fox01 methylation and subcellular localization to regulate lipophagy in myogenic progenitors. *Cell Reports* 2023 ; 42 (11) : 113329.
- Wiedner HJ, Torres EV, Blue RE, et al. SET domain containing 2 (SETD2) influences metabolism and alternative splicing during myogenesis. *The FEBS Journal* 2022 ; 289 (21) : 6799-6816.
- Gray ZH, Honer MA, Ghatalia P, et al. 20 years of histone lysine demethylases: From discovery to the clinic and beyond. *Cell* 2025 ; 188 (7) : 1747-1783.
- Anan K, Hino S, Shimizu N, et al. LSD1 mediates metabolic reprogramming by glucocorticoids during myogenic differentiation. *Nucleic Acids Research* 2018 ; 46 (11) : 5441-5454.
- Baba A, Ohtake F, Okuno Y, et al. PKA-dependent regulation of the histone lysine demethylase complex PHF2-ARID5B. *Nat Cell Biol* 2011 ; 13 (6) : 668-675.
- Dong Y, Hu H, Zhang X, et al. Phosphorylation of PHF2 by AMPK releases the repressive H3K9me2 and inhibits cancer metastasis. *Sig Transduct Target Ther* 2023 ; 8 (1) : 95.
- Bricambert J, Alves-Guerra M-C, Esteves P, et al. The histone demethylase Phf2 acts as a molecular checkpoint to prevent NAFLD progression during obesity. *Nat Commun* 2018 ; 9 (1) : 2092.
- Jeong D-W, Park J-W, Kim KS, et al. Palmitoylation-driven PHF2 ubiquitination remodels lipid metabolism through the SREBP1c axis in hepatocellular carcinoma. *Nat Commun* 2023 ; 14 (1) : 6370.
- Lee K-H, Ju U-I, Song J-Y, et al. The Histone Demethylase PHF2 Promotes Fat Cell Differentiation as an Epigenetic Activator of Both C/EBP α and C/EBP δ . *Molecules and Cells* 2014 ; 37 (10) : 734-741.
- Cicciarello D, Mouradian S, Pitchechan M, et al. The AMPK α 2/PHF2 axis is critical for turning over lipid droplets during muscle stem cell fate. *BioRxiv* 2025.
- Ouyang Q, Chen Q, Ke S, et al. Rab8a as a mitochondrial receptor for lipid droplets in skeletal muscle. *Developmental Cell* 2023 ; 58 (4) : 289-305.e6.
- Homma Y, Hiragi S, Fukuda M. Rab family of small GTPases: an updated view on their regulation and functions. *The FEBS Journal* 2021 ; 288 (1) : 36-55.

TIRÉS À PART

D. Cicciarello

► Le muscle squelettique subit et s'adapte à l'hypoxie engendrée par certaines maladies chroniques, qu'elle soit chronique (bronchopneumopathie chronique obstructive [BPCO], insuffisance cardiaque chronique [ICC]), intermittente (syndrome d'apnées obstructives du sommeil [SAOS]) ou mixte (drépanocytose). Cette revue rapporte les remodelages musculaires associés dans ces maladies. Dans la BPCO et l'ICC, une atrophie musculaire est observée, associée à une redistribution des types de fibres, une microvascularisation appauvrie et un métabolisme oxydatif altéré. La drépanocytose engendre des anomalies similaires à celles observées dans la BPCO et l'ICC, mais avec un remodelage microvasculaire spécifique. À l'inverse, le SAOS améliore la microvascularisation et le métabolisme oxydatif, sans effet notable sur la typologie ou la trophicité musculaire. Ces différences reflètent probablement la nature et la sévérité de l'hypoxie, ainsi que le degré de déconditionnement des patients. ▲



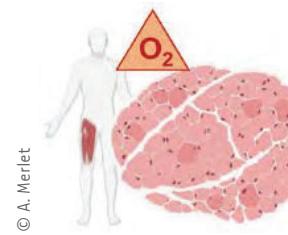
Introduction

Le muscle strié squelettique possède une capacité d'adaptation remarquable, modifiant la taille et les propriétés contractiles de ses myocytes, son métabolisme et sa vascularisation, en réponse à des stimuli physiologiques comme l'exercice et l'hypoxie environnementale aigüe ou chronique (séjour en altitude ou habitants des hauts plateaux) [1]. Des maladies chroniques peuvent également engendrer une hypoxie limitant l'apport en oxygène au tissu musculaire et induire des altérations notables de sa structure en modifiant, entre autres, la distribution des types de fibres [1].

Cet article rapporte les dommages collatéraux de l'hypoxie induite par différentes maladies chroniques, sur la morphologie, la microvascularisation et le métabolisme des muscles locomoteurs. Nous différencierons

Le muscle à bout de souffle : contraintes et adaptations à l'hypoxie

Angèle N Merlet^{1,2}, Laurent A Messonnier^{3,4},
Léonard Féasson^{1,2}



la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et l'insuffisance cardiaque chronique (ICC) qui constituent des formes d'hypoxie chronique, le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) qui constitue une forme d'hypoxie intermittente, et la drépanocytose, une forme d'hypoxie mixte, combinant des aspects chroniques, aigües et intermittents (lors des épisodes vaso-occlusifs). Pour finir, nous présenterons également les effets bénéfiques d'une pratique régulière d'activité physique adaptée (APA) sur ces caractéristiques musculaires chez les patients atteints par ces maladies.

Modèles d'hypoxie chronique

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

La BPCO est une maladie respiratoire chronique principalement causée par le tabagisme [2]. Elle se caractérise par une diminution du débit expiratoire maximal et une obstruction des voies respiratoires [2]. Ces difficultés respiratoires associées à cette maladie évolutive sont souvent accompagnées d'hypoxémie, conduisant à une hypoxie tissulaire locale, affectant notamment les muscles squelettiques [3]. La dysfonction musculaire est fréquente chez les patients atteints de BPCO et peut affecter à la fois les muscles respiratoires, entraînant une insuffisance ventilatoire, et les muscles locomoteurs, limitant les capacités à l'exercice et l'autonomie dans la vie quotidienne [4]. Plusieurs revues ont décrit les remodelages du tissu musculaire dans la BPCO [5-7]. De manière générale, une modification de la distribution des fibres a été observée, se traduisant histologiquement par une réduction de la proportion des fibres musculaires lentes (type I) et une augmentation des fibres musculaires rapides (type II) chez les patients

¹ Unité de myologie, Service de physiologie clinique et de l'exercice, Centre référent maladies neuromusculaires rares – Euro-NmD, Hôpital universitaire de Saint-Étienne, Saint-Étienne, France,

² Laboratoire interuniversitaire de biologie de la motricité, EA 7424, F-42023, Université de Lyon, UJM-Saint-Étienne, France

³ Univ. Savoie Mont Blanc, Laboratoire interuniversitaire de biologie de la motricité, EA 7424, F-73000 Chambéry, France

⁴ Institut universitaire de France (IUF)

angèle.merlet@univ-st-etienne.fr

atteints de BPCO, comparés aux sujets témoins. Ce changement dans la distribution des types de fibres s'accompagne aussi d'une atrophie musculaire. Une autre altération notable est l'appauvrissement de la microvascularisation, avec une réduction du nombre de capillaires par fibre chez les patients atteints de BPCO, quel que soit le type de fibre musculaire. Enfin, des perturbations du métabolisme énergétique musculaire ont aussi été observées, notamment une diminution de l'activité des enzymes du métabolisme oxydatif telles que la cytochrome C oxydase (COx), la citrate synthase (CS) et la 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase (β -HAD). En revanche, les résultats sont plus contradictoires pour les activités enzymatiques représentatives du métabolisme glycolytique, comme la phosphofructokinase (PFK) [5, 6].

Insuffisance cardiaque chronique (ICC)

L'ICC est une maladie cardiovasculaire fréquente, rencontrée surtout chez les personnes âgées. Elle est souvent associée à la sarcopénie [8]. Ces patients, qu'ils aient une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite ou préservée, souffrent généralement d'une intolérance sévère à l'exercice, d'une fatigue précoce et d'un déconditionnement musculaire, dégradant considérablement leur qualité de vie [9]. Les altérations morphologiques, microvasculaires et métaboliques des muscles locomoteurs de ces patients ont été largement documentées, comme le souligne la revue d'Adams *et al.* [9]. De manière similaire à la BPCO, les auteurs mentionnent que l'ICC entraîne des modifications de la distribution des types de fibres musculaires, avec une réduction de la proportion en fibres de type I au profit d'une augmentation en fibres de type II [9]. Ces patients présentent également une atrophie musculaire associée à une réduction de la microvascularisation, caractérisée par une diminution du nombre de capillaires par fibre [9]. Les études ont aussi mis en évidence des altérations structurales des mitochondries et une diminution de l'activité de plusieurs enzymes du métabolisme oxydatif, telles que la CS, la succinate déshydrogénase (SHD) et des complexes de la chaîne respiratoire. Là encore, les activités enzymatiques impliquées dans le métabolisme glycolytique (hexokinase, PFK, lactate déshydrogénase) demeurent inchangées [9].

Modèle d'hypoxie intermittente

Syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS)

Le SAOS se caractérise par l'obstruction répétée des voies aériennes supérieures pendant le sommeil, conduisant à une cessation (apnée) ou à une limitation de la respiration pendant au moins 10 secondes (hypopnée) [10]. Ces épisodes entraînent une désaturation artérielle en oxygène (SaO_2) plus ou moins durable et plus ou moins profonde, suivie d'une normalisation rapide de la pression en oxygène lors de la reprise de la ventilation, induisant une hypoxie intermittente [10]. Ce syndrome touche principalement des individus d'âge moyen à avancé, avec une nette prédominance masculine. Plusieurs facteurs de risques ont été associés au SAOS, notamment des anomalies anatomiques des voies aériennes supérieures, l'obésité et le tabagisme [10].

Peu d'études ont exploré les caractéristiques des muscles locomoteurs chez des patients atteints de SAOS, comparativement à celles des sujets sains. Globalement, le SAOS semble moins affecter la distribution des types de fibres musculaires que dans les modèles pathologiques d'hypoxie chronique déjà évoqués [11-13]. Seule l'étude de Wahlin *et al.* [14] rapporte une augmentation de la proportion en fibres de type hybride IIA/IIX chez les patients atteints de SAOS. Cependant, cette étude ne rapporte pas de différence de la surface des fibres musculaires dans cette population de patients. En revanche, Sauleda *et al.* [12] ont observé une hypertrophie des fibres de type II chez les patients atteints de SAOS par rapport aux sujets témoins. Ce résultat pourrait s'expliquer par le surpoids des patients SAOS par rapport au groupe témoin, phénomène connu pour influencer la taille des fibres musculaires de type II [12]. Concernant le métabolisme énergétique musculaire, ces auteurs ont également montré une augmentation de l'activité des enzymes PFK et COx chez les patients atteints de SAOS [12], enzymes respectivement impliquées dans les métabolismes glycolytique et oxydatif. Les auteurs ont suggéré que l'augmentation de l'activité de l'enzyme PFK pourrait être liée à l'hypoxie intermittente, stimulant le métabolisme glycolytique. En ce qui concerne l'activité COx, son renforcement pourrait être une réponse adaptative du métabolisme oxydatif induit par le gradient de PO_2 entre le sang et les mitochondries [12]. Cependant, une seule étude s'est intéressée à l'interface entre les deux compartiments sanguin et musculaire des patients atteints de SAOS [14]. Les auteurs ont montré un enrichissement de la microvascularisation de leurs muscles, se traduisant par une augmentation du nombre de capillaires au niveau des fibres de type I et de la surface d'échange fonctionnelle entre les fibres musculaires et les capillaires [14]. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Modèle d'hypoxie mixte : chronique, aiguë et intermittente

Drépanocytose

La drépanocytose est une hémoglobinopathie génétique entraînant la production d'une hémoglobine mutée. En condition désoxygénée, cette hémoglobine peut polymériser, provoquant la « falcification » des globules rouges [15]. Ceux-ci sont plus fragiles et moins déformables, adhèrent à la paroi des vaisseaux, augmentant ainsi le risque d'épisodes vaso-occlusifs. Les épisodes d'ischémie-reperfusion, liés à ces crises

vaso-occlusives transitoires, peuvent entraîner des épisodes d'hypoxie aigüe et intermittente. Par ailleurs, en raison de leur fragilité, les globules rouges falciformes subissent une hémolyse prématuée, ce qui conduit aussi à une anémie chronique assez sévère [15]. L'hypoxémie causée par l'anémie, associée à une désaturation artérielle en oxyhémoglobine, peut entraîner non seulement une hypoxémie chronique, mais aussi une hypoxie chronique des tissus [16, 17], altérant l'apport d'oxygène aux tissus. Ce mécanisme fait de la drépanocytose un modèle unique de maladie chronique associée à une hypoxie à la fois chronique, aiguë et intermittente.

Notre équipe a mis en évidence des modifications structurales notables du tissu musculaire des patients drépanocytaires, en comparaison à celui de sujets témoins [18], contribuant à une intolérance à l'effort et à une dégradation de leur qualité de vie [19]. Contrairement aux observations faites dans des maladies comme la BPCO ou l'ICC liées à l'hypoxie chronique, les patients drépanocytaires présentent une proportion plus élevée de fibres musculaires de type I et une réduction de la proportion de fibres de type IIa, par rapport aux sujets témoins. Ce changement typologique des fibres musculaires s'accompagne également d'une atrophie musculaire des fibres de types I et IIa, par rapport aux contrôles [18]. En ce qui concerne la microvascularisation, des modifications importantes ont été observées dans les muscles des patients drépanocytaires. Ces derniers présentent une raréfaction des microvaisseaux, marquée par une densité capillaire plus faible liée à un nombre réduit de capillaires au contact des fibres musculaires, par rapport aux muscles des sujets témoins [18]. Fait intéressant, leurs capillaires présentent une faible tortuosité associée à un important élargissement de leur lumière, sans épaississement de leur paroi. Ces adaptations structurelles pourraient être de nature à faciliter le passage des érythrocytes falciformes à travers le réseau capillaire, alors qu'ils sont moins déformables. Ainsi, cela contribuerait à réduire le risque d'obstruction de la microvascularisation, conduisant aux crises vaso-occlusives [18]. Enfin, des altérations du métabolisme énergétique musculaire ont aussi été observées chez des patients drépanocytaires [18]. En particulier, nous avons rapporté une réduction de l'activité des enzymes du métabolisme oxydatif, telles que la CS et la β -HAD, ainsi qu'une diminution de l'activité de la COx des fibres de types IIa et IIx [18]. Au final, ces restrictions d'activités enzymatiques illustrent l'altération significative de la capacité oxydative musculaire, limitant la consommation d'oxygène par les muscles et contribuant à l'intolérance à l'effort et à la fatigue chronique observées chez ces patients [20].

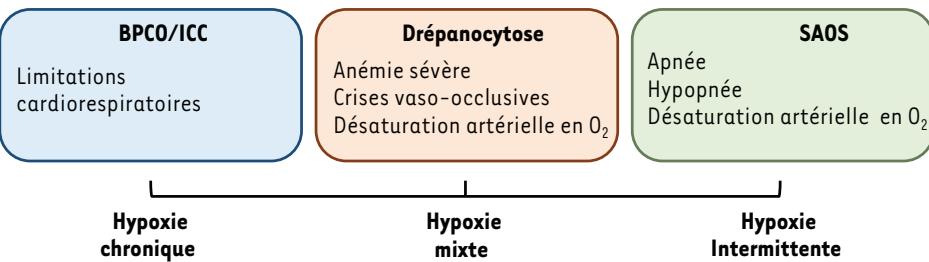
Synthèse et mécanismes adaptatifs à l'hypoxie

Les études mentionnées indiquent que les caractéristiques microvasculaires, morphologiques et métaboliques des muscles locomoteurs sont profondément remaniées chez les patients atteints de maladies chroniques induisant un état hypoxique (*Figure 1*). La BPCO et l'ICC, constituant des formes d'hypoxie chronique, entraînent un remodelage musculaire similaire incluant une redistribution des types de fibres,

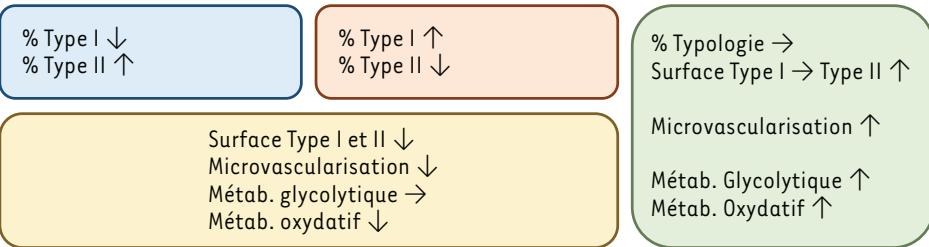
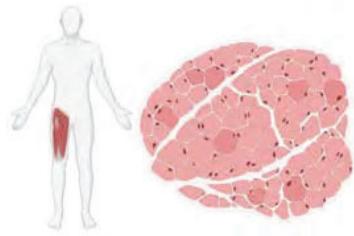
avec une baisse importante de la proportion des fibres de type I au profit des fibres de type IIa, une atrophie significative des fibres musculaires et une altération du métabolisme oxydatif. La drépanocytose, constituant une forme d'hypoxie mixte, chronique, aiguë et intermittente, entraîne des altérations proches de celles observées en BPCO/ICC, mais avec un remodelage des microvaisseaux spécifiques (faible tortuosité, élargissement de la lumière sans renforcement de leur paroi). À l'inverse, le SAOS, constituant une forme d'hypoxie intermittente, semble exercer des effets distincts. En effet, les études disponibles ne rapportent pas de modifications notables de la typologie ou de la surface des fibres musculaires chez des patients SAOS, mais observent un enrichissement microvasculaire et une augmentation de l'activité des enzymes du métabolisme oxydatif.

Ces différences peuvent refléter la nature spécifique de l'hypoxie (chronique, intermittente ou mixte) et des mécanismes adaptatifs qui en résultent. Ainsi, l'accroissement de la microvascularisation observée dans le muscle des patients SAOS pourrait découler du stimulus « ischémie-reperfusion » tissulaire local, bien connu pour induire de l'angiogenèse dans le muscle squelettique sous l'effet du facteur de croissance endothéial vasculaire (VEGF) et du facteur inductible par l'hypoxie-1 (HIF-1) [14, 21]. Par ailleurs, d'autres variables peuvent également être impliquées dans les remodelages musculaires observés. Il est notamment bien connu que ces patients souffrant de maladies chroniques adoptent un mode de vie (ultra)sédentaire, induisant un déconditionnement musculaire accompagné d'altérations telles que l'atrophie des fibres musculaires, la réduction de la microvascularisation et l'altération du métabolisme oxydatif [6, 9, 20]. Il est d'ailleurs probable que les capacités physiques plus préservées des patients atteints de SAOS [22], comparés à ceux atteints de BPCO/ICC [23] ou de drépanocytose [24], puissent également partiellement expliquer les différences observées dans les remodelages musculaires. Enfin, le stress oxydatif et l'inflammation chronique représentent d'autres facteurs, bien documentés dans la BPCO, l'ICC et la drépanocytose, susceptibles d'altérer la structure et le métabolisme musculaires, indépendamment de l'hypoxie [6, 9, 20]. Ces processus peuvent amplifier les effets délétères de l'hypoxie pathologique sur le tissu musculaire, en particulier lorsqu'ils sont associés à un mode de vie sédentaire. Pour conclure, l'hypoxie chronique, intermittente ou mixte, en réduisant l'apport en oxygène aux muscles, joue un rôle central dans le remodelage musculaire des patients. Bien qu'il demeure difficile d'en isoler l'effet

DÉFAUTS D'HÉMATOSE ET D'APPORT EN OXYGÈNE



REMODELAGE MUSCULAIRE



FACTEURS DE RISQUE ASSOCIÉS

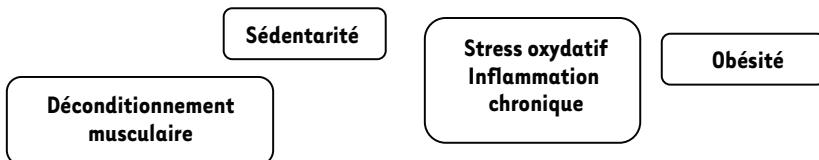


Figure 1. Remodelage musculaire et facteurs de risques associés dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)/insuffisance cardiaque chronique (ICC), le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) et la drépanocytose. (© A. Merlet)

spécifique, les altérations observées résultent probablement d'interactions complexes entre hypoxie, inactivité physique, déconditionnement musculaire, inflammation systémique et comorbidités associées. Cela souligne la nécessité d'approches intégratives, prenant en compte l'ensemble de ces facteurs, pour mieux comprendre les mécanismes à l'origine de la dysfonction musculaire dans ces maladies chroniques.

La thérapie par l'exercice pour améliorer les caractéristiques du tissu musculaire

La thérapie par l'exercice représente une forme de « traitement »/prise en charge reconnue pour améliorer les fonctions motrices, les capacités physiques et l'autonomie quotidienne des patients souffrant de maladies chroniques [25].

Dans la BPCO, un entraînement en endurance, en résistance, combiné ou en HIIT (*High-Intensity Interval Training*) améliore les caractéristiques du tissu musculaire [26]. Plusieurs études ont rapporté une augmentation de la densité capillaire et du rapport capillaire/fibre signifiant un enrichissement de la microvascularisation du muscle de ces patients [26]. Sur le plan énergétique, une amélioration du métabolisme oxydatif est observée, avec une élévation des activités

enzymatiques de la CS impliquée dans le Cycle de Krebs et de la β -HAD impliquée dans la β -oxydation, sans modification notable des enzymes glycolytiques [26]. En revanche, concernant la typologie et la trophicité des fibres, les changements diffèrent en fonction des modalités d'entraînement utilisées [26]. Dans l'ICC, l'entraînement en endurance améliore le métabolisme oxydatif et la trophicité des myocytes [27]. Cependant, les résultats sont plus controversés pour la microvascularisation et la distribution des types de fibres [27]. Dans la drépanocytose, alors que l'exercice intense et l'acidose qui en résulte, sont un facteur de risque majeur de déclenchement de crise vaso-occlusive, notre équipe a montré l'innocuité et les bénéfices d'un programme d'entraînement, d'intensité modérée, en endurance de 8 semaines. Les adaptations musculaires qui en résultent, sont une augmentation de la surface transversale des fibres de type I (sans modification de la répartition typologique), un enrichissement de la microvascularisation incluant un accroissement de la densité capillaire, du nombre de capillaires autour des

fibres de type I, et une augmentation de la surface d'échanges fonctionnelle [19, 28, 29]. Ce remodelage tissulaire est aussi accompagné du rehaussement de l'activité de plusieurs enzymes du métabolisme oxydatif (CS, β -HAD et COx), sans modification de celles impliquées dans la glycolyse [29]. En revanche, dans le SAOS, aucune étude n'a, à ce jour, exploré les effets d'un programme d'activités physiques adaptées sur les caractéristiques morphologiques, métaboliques ou microvasculaires du muscle locomoteur.

Pour conclure, la pratique régulière d'une APA, plutôt orientée vers l'endurance, permet d'atténuer certaines altérations musculaires préalablement rapportées. Ce type d'intervention favorise un meilleur apport en oxygène et son utilisation par le muscle, grâce à l'extension du réseau microvasculaire et à l'amélioration du métabolisme oxydatif, sans pour autant modifier la répartition typologique des myocytes. Notons que l'augmentation de la surface transversale des fibres musculaires demeure modeste et non systématique. La plupart des études menées jusqu'à présent s'appuie sur des programmes d'entraînement d'assez courte durée (environ deux/trois mois), ce qui laisse supposer des adaptations plus marquées avec des durées d'entraînement prolongées, notamment pour agir sur la trophicité du muscle. Les bénéfices tissulaires d'une pratique régulière d'APA renforcent l'hypothèse que les altérations préalablement observées soient en partie liées au mode de vie (ultra)sédentaire adopté par les patients. Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux identifier les mécanismes d'action des effets de ces entraînements physiques dans ces différentes maladies chroniques. Par ailleurs, bien que les bénéfices de l'APA soient désormais largement reconnus dans un grand nombre de maladies chroniques, l'un des principaux défis aujourd'hui reste la mise en œuvre d'un accompagnement individualisé et durable, condition essentielle pour potentialiser et pérenniser les effets de ce traitement sur le long terme.

Conclusion

L'hypoxie conséquente de certaines maladies chroniques, qu'elle soit chronique (BPCO et ICC), intermittente (SAOS) ou mixte (drépanocytose), induit des altérations notables des caractéristiques morphologiques, microvasculaires et énergétiques des muscles locomoteurs des patients. Cependant, les différences observées entre les remodelages musculaires pourraient non seulement relever de la nature distincte de l'hypoxie, mais également d'autres mécanismes physiopathologiques propres ou communs à ces maladies. En particulier, le degré de déconditionnement musculaire lié au mode de vie (ultra)sédentaire adopté par ces patients, influence probablement fortement les modifications tissulaires observées. Dans ce contexte, la pratique d'une APA, d'intensité modérée en endurance, apparaît comme une stratégie efficace pour atténuer, au moins partiellement, ces altérations musculaires. Néanmoins, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'impact spécifique d'un programme d'entraînement sur le muscle squelettique chez les patients atteints de SAOS. L'influence potentielle d'autres facteurs, tels que l'inflammation chronique, le stress oxydatif ou un déficit du potentiel régénératif, sur la réponse

musculaire à l'entraînement, ne peut être exclue et mérite une attention particulière dans de futures études. ♦

SUMMARY

The muscle out of breath: limitations and adaptations to hypoxia

Skeletal muscle undergoes and also adapts to hypoxia caused by certain chronic diseases, whether it is chronic (chronic obstructive pulmonary disease [COPD]), chronic heart failure [CHF]), intermittent (obstructive sleep apnea syndrome [OSAS]), or mixed (sickle cell disease [SCD]). This review reports the associated muscle remodeling. In COPD and CHF, muscle atrophy, fiber type redistribution, reduced microvascularization, and impaired oxidative metabolism are observed. SCD induces similar abnormalities as seen in COPD and CHF but with a specific microvascular remodeling. Conversely, OSAS improves microvascularization and oxidative metabolism, without a notable effect on muscle fiber type or trophicity. These differences likely reflect the nature and severity of hypoxia, as well as the degree of patient deconditioning. ♦

PRIX SFM

Angèle Merlet a reçu le prix Impulsion lors des journées de la Société française de myologie (SFM) 2024.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Chaillou T. Skeletal Muscle Fiber Type in Hypoxia: Adaptation to High-Altitude Exposure and Under Conditions of Pathological Hypoxia. *Front Physiol.* 2018 ; 9 : 1450.
2. Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2022 ; 399 (10342) : 2227-42.
3. Wüst RCI, Degens H. Factors contributing to muscle wasting and dysfunction in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007 ; 2 (3) : 289-300.
4. Gea J, Agustí A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol* (1985) 2013 ; 114 (9) : 1222-34.
5. Henrot P, Dupin I, Schilfarth P, et al. Main Pathogenic Mechanisms and Recent Advances in COPD Peripheral Skeletal Muscle Wasting. *Int J Mol Sci.* 2023 ; 24 (7) : 6454.
6. Mathur S, Brooks D, Carvalho CRF. Structural alterations of skeletal muscle in copd. *Front Physiol.* 2014 ; 5 : 104.
7. Gosker HR, Zeegers MP, Wouters EFM, et al. Muscle fibre type shifting in the vastus lateralis of patients with COPD is associated with disease severity: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2007 ; 62 (11) : 944-9.
8. Fülsler S, Tacke M, Sandek A, et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J.* 2013 ; 34 (7) : 512-9.
9. Adams V, Linke A, Winzer E. Skeletal muscle alterations in HFrEF vs. HFpEF. *Curr Heart Fail Rep.* 2017 ; 14 (6) : 489-97.
10. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014 ; 383 (9918) : 736-47.
11. Ferini-Strambi LJ, Smirne S, Moz U, et al. Muscle fibre type and obstructive sleep apnea. *Sleep Res Online* 1998 ; 1 (1) : 24-7.

12. Saulea J, García-Palmer FJ, Tarraga S, et al. Skeletal muscle changes in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respir Med*. 2003 ; 97 (7) : 804-10.
13. Koenig AM, Koehler U, Hildebrandt O, et al. The Effect of Obstructive Sleep Apnea and Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Skeletal Muscle Lipid Content in Obese and Nonobese Men. *J Endocr Soc*. 2021 ; 5 (8) : bvab082.
14. Wåhlin Larsson B, Kadi F, Ulfberg J, et al. Skeletal muscle morphology and aerobic capacity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respiration* 2008 ; 76 (1) : 21-7.
15. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017 ; 376 (16) : 1561-73.
16. Charlot K, Antoine-Jonville S, Moeckesb B, et al. Cerebral and muscle microvascular oxygenation in children with sickle cell disease: Influence of hematology, hemorheology and vasomotion. *Blood Cells Mol Dis*. 2017 ; 65 : 23-8.
17. Nahavandi M, Nichols JP, Hassan M, et al. Near-infrared spectra absorbance of blood from sickle cell patients and normal individuals. *Hematology* 2009 ; 14 (1) : 46-8.
18. Ravelojaona M, Féasson L, Oyono-Enguillé S, et al. Evidence for a Profound Remodeling of Skeletal Muscle and Its Microvasculature in Sickle Cell Anemia. *The American Journal of Pathology* 2015 ; 185 (5) : 1448-56.
19. Merlet AN, Messonnier LA, Coudy-Gandilhon C, et al. Beneficial effects of endurance exercise training on skeletal muscle microvasculature in sickle cell disease patients. *Blood* 2019 ; 134 (25) : 2233-41.
20. Merlet AN, Chatel B, Houdré C, et al. How Sickle Cell Disease Impairs Skeletal Muscle Function: Implications in Daily Life. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2019 ; 51 (1) : 4-11.
21. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003 ; 9 (6) : 669-76.
22. Berger M, Kline CE, Cepeda FX, et al. Does obstructive sleep apnea affect exercise capacity and the hemodynamic response to exercise? An individual patient data and aggregate meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2019 ; 45 : 42-53.
23. Foulkes SJ, Wagner PD, Wang J, et al. Physiological determinants of decreased peak leg oxygen uptake in chronic disease: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Physiol* (1985) 2024 ; 136 (6) : 1293-302.
24. Messonnier LA, Gellen B, Lacroix R, et al. Physiological Evaluation for Endurance Exercise Prescription in Sickle Cell Disease. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2019 ; 51 (9) : 1795-801.
25. Inserm. Activité physique. Prévention et traitement des maladies chroniques. *Éditions EDP Sciences* ; 2019.
26. De Brandt J, Spruit MA, Derave W, et al. Changes in structural and metabolic muscle characteristics following exercise-based interventions in patients with COPD: a systematic review. *Expert Rev Respir Med*. 2016 ; 10 (5) : 521-45.
27. Rehn TA, Munkvold M, Lunde PK, et al. Intrinsic skeletal muscle alterations in chronic heart failure patients: a disease-specific myopathy or a result of deconditioning? *Heart Fail Rev*. 2012 ; 17 (3) : 421-36.
28. Gellen B, Messonnier LA, Galactéros F, et al. Moderate-intensity endurance-exercise training in patients with sickle-cell disease without severe chronic complications (EXDRÉ): an open-label randomised controlled trial. *The Lancet Haematology* 2018 ; 5 (11) : e554-62.
29. Merlet AN, Féasson L, Bartolucci P, et al. Muscle structural, energetic and functional benefits of endurance exercise training in sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2020 ; 95 (11) : 1257-68.

TIRÉS À PART

A. Merlet



À télécharger sur
le site de la SFM

► Les cellules de la crête neurale (CCNs) sont une population cellulaire transitoire et multipotente qui se forme à la frontière entre l'ectoderme neural et non neural. Leur établissement est un processus finement chorégraphié que l'on pourrait assimiler à un ballet développemental. Il se déroule en quatre actes principaux : induction, spécification, migration et différenciation. Telles des artistes polyvalentes, les CCNs présentent une plasticité semblable à celle des cellules souches, étant capable de donner naissance à de multiples lignées. Au cœur de leur formation se trouve leur réseau de régulation génétique, avec des voies de signalisation et des facteurs de transcription qui interviennent à différents stades du développement. Parmi eux, le facteur de transcription PAX3 représente un pilier fondamental dans l'établissement des CCNs, depuis leur spécification jusqu'à leur différenciation. <



Découverte des cellules de la crête neurale

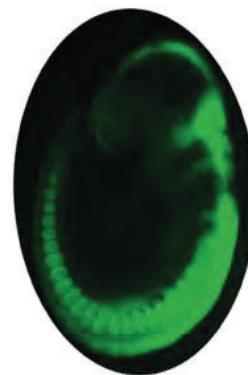
En retracant l'histoire des cellules de la crête neurale (CCNs), celles-ci ont été décrites pour la première fois en 1868 par Wilhelm His qui a observé une bande de cellules entre le tube neural en développement et le futur ectoderme de l'épiderme dorsal chez les embryons de poulet [1]. En 1890, Julia Platt pousse l'hypothèse plus loin en proposant que cette population ectodermique puisse produire des dérivés mésenchymateux comme le cartilage et l'os. Cela remet en cause la théorie des trois feuillets germinaux qui constituait le dogme du développement au 19^e siècle. Ce n'est que près de 40 ans plus tard que ses idées ont été validées, consolidant la crête neurale comme un acteur essentiel du développement des vertébrés [1].

Vignette : Embryon de souris à E10.5 avec GFP comme rapporteur de la lignée Pax3.

Ballet embryologique

De l'importance de PAX3 dans l'établissement des cellules de la crête neurale

Sarah Cheboubi¹, Sylvie Dufour¹,
Joana Esteves de Lima¹, Frédéric Relaix¹



© S. Cheboubi

¹ Université Paris Est Créteil, Inserm, Enva, EFS, AP-HP, IMRB, Créteil, France
joana.esteves-de-lima@inserm.fr
frédéric.relaix@inserm.fr

Cellules de la crête neurale : une caractéristique commune aux vertébrés

Les CCNs sont une caractéristique commune à tous les vertébrés. Leur extraordinaire capacité à donner naissance à une large diversité de dérivés cellulaires leur a valu le titre de « quatrième couche germinale » [2]. Compte tenu du grand nombre de types cellulaires auxquels elles contribuent, les CCNs sont considérées comme la force motrice de l'évolution réussie des vertébrés, en particulier avec l'établissement des mâchoires qui a permis l'adoption d'un mode de vie prédateur.

Spécification et induction de la crête neurale, avec un accent sur le rôle de PAX3

Les CCNs apparaissent à l'interface entre l'ectoderme neural et non neural [3, 4]. Cette région est modelée par les signaux WNT (*wingless-type MMTV integration site family*), BMP (*bone morphogenetic protein*), FGF (*fibroblast growth factor*) et NOTCH. L'expression combinée de ces voies de signalisation définit la bordure de la plaque neurale, et induit l'expression des spécificateurs de la bordure de la plaque neurale tels que *Pax3/7* (*paired box 3/7*), *Msx* (*msx homeobox*) et *Zic* (*zinc finger protein*) [4, 5], des facteurs de transcription qui coopèrent pour établir et maintenir son identité. Ils stabilisent la frontière et confèrent à ce territoire la capacité de répondre aux signaux de spécification de la plaque neurale, fournissant ainsi tous les outils nécessaires aux cellules de cette région pour se développer et devenir de véritables CCNs.

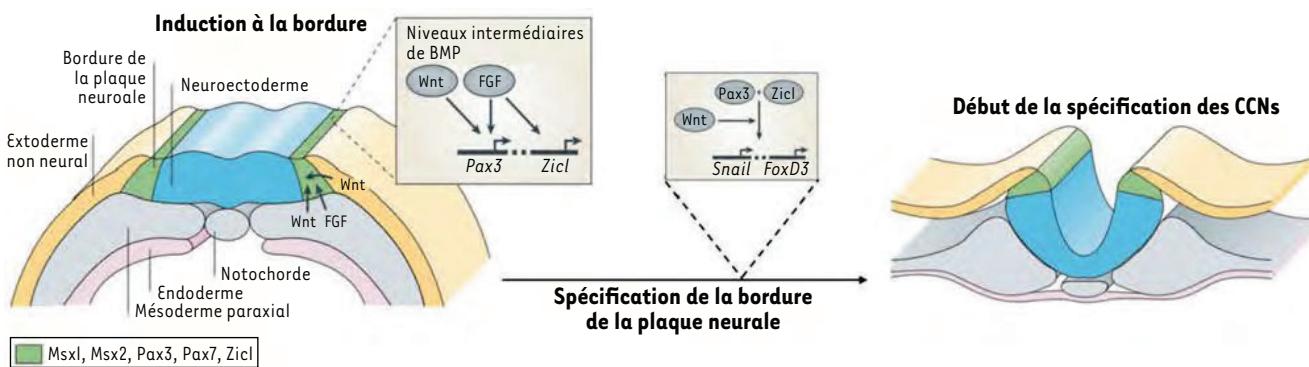


Figure 1. L'induction des cellules de la crête neurale (CCNs) est régie par un réseau de régulation génétique impliquant PAX3 (adapté de Sauka-Spengler & Bronner-Fraser, 2008b [4]).

Le facteur de transcription PAX3 intervient de manière cruciale dans de nombreux processus développementaux, et notamment au cours de la myogenèse où il a été montré qu'il contrôle la spécification, la migration, la prolifération et la différenciation des cellules musculaires pour assurer le développement des muscles striés squelettiques chez l'embryon [6, 7]. Concernant les CCNs, le rôle de PAX3 dans leur formation a été découvert suite aux observations des souris mutantes pour *Pax3*, dites *Splotch*, chez lesquelles la perte de *Pax3* entraîne des défauts de pigmentation chez les hétérozygotes. Notamment, ces souris présentent un ventre au pelage blanc, dépourvu de pigment, dû à l'absence de *Pax3* dans les mélanocytes [3]. Chez les mutants *Pax3* homozygotes, les embryons présentent de graves défauts liés à la crête neurale, dont l'absence du système nerveux périphérique, et des malformations cardiaques menant à une létalité au stade fœtal chez la souris.

Des expériences de perte et de gain de fonction chez le xénope ont montré que *Pax3* et *Zic1* agissent en synergie pour induire l'expression des spécificateurs de la crête neurale, *slug* et *foxd3* (*forkhead box D3*), orientant ainsi le neuroectoderme vers un destin de crête neurale [8, 9, 10]. Il a été également montré que PAX3 travaille de concert avec MSX1 pour moduler les voies de signalisation FGF et WNT pendant l'induction de la crête neurale [11]. Cela démontre que MSX1, PAX3 et ZIC1 sont essentiels pour la régulation en amont de la formation de la crête neurale (Figure 1).

Au fur et à mesure de la neurulation, les CCNs sont spécifiées par l'activité de spécificateurs de la crête neurale tels que *SNAI1/2* (*snail family transcriptional repressor 1/2*), *SOX9/10* (*SRY-box transcription factor 9/10*) et *FOXD3* [12, 13]. Ces protéines confèrent des propriétés essentielles aux CCNs, notamment leur potentiel migratoire, leur multipotence et la régulation du réseau de régulation génétique en aval. Elles orchestrent également la transition épithéliale-mésenchymateuse, contrôlent la taille de la population et conduisent la différenciation des lignées [13].

Délamination et migration des cellules de la crête neurale

L'étape de délamination des CCNs est cruciale car elle permet aux cellules de se détacher de la plaque neurale et d'acquérir leur motilité. Ce

processus est rendu possible par la transition épithéliale-mésenchymateuse : les CCNs, initialement organisées comme des cellules épithéliales, se détachent du bourrelet neural et migrent. Dans le tronc, cette transition est principalement pilotée par les signaux BMP et WNT provenant de l'ectoderme et des somites voisins qui activent l'expression des gènes *Foxd3*, *Snail2*, *Sox9* et *Sox10*, spécificateurs des CCNs. L'activation de BMP, via l'inhibition de son antagoniste noggin par des signaux dérivés du somite, favorise l'expression de WNT dans le tube dorsal. Cette cascade régule positivement l'expression de *Pax3*, *Msx1* et des cadhérines, tous nécessaires à la délamination [14]. Au moment de la migration des CCNs, l'expression de *Pax3* est régulée à la baisse [14]. Une fois séparées du tube neural, les CCNs doivent migrer à travers des environnements variés, parfois sur de longues distances et pendant des périodes prolongées [15]. Cette migration est guidée par l'interaction avec les composants de la matrice extracellulaire, l'inhibition des contacts intercellulaires et les signaux chimiotactiques et répulsifs [16]. Cela permet de s'assurer que les CCNs migrent collectivement de manière ordonnée.

Multipotence des CCNs et leurs dérivés, avec un accent sur le rôle de PAX3

Une expérience clé dans l'étude de la formation et du développement des CCNs a été la chimère caille-poulet qui a permis de démontrer la multipotence de ces cellules, capables de générer une grande variété de types cellulaires tout en élargissant leur réservoir de progéniteurs [15].

Après leur migration et après avoir reçu des signaux du site de migration colonisé, les CCNs commencent à se différencier [17]. Le traçage cellulaire a confirmé que les CCNs donnent naissance à des dérivés neuronaux

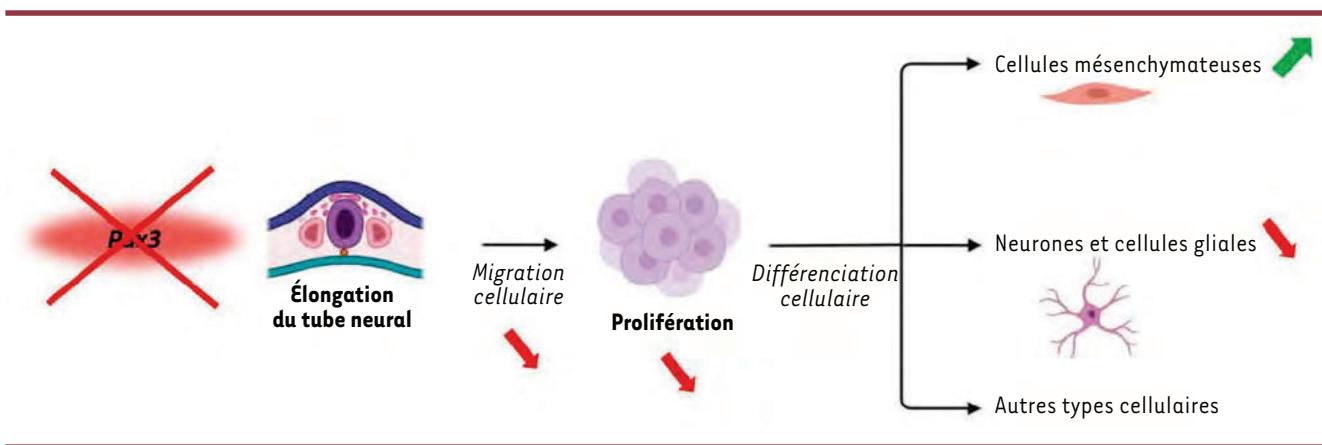


Figure 2. L'absence de Pax3 conduit à un comportement et un devenir altérés des cellules de la crête neurale (CCNs) (© S. Chebouli. Crée avec BioRender).

(neurones, glie, mélanocytes) et mésenchymateux (chondrocytes, ostéoblastes), et que cela varie selon la région d'origine des CCNs [18]. De manière générale, les CCNs contribuent aux structures crâno-faciales, au cœur, aux ganglions du système nerveux périphérique et entérique, aux cellules de Schwann et aux cellules pigmentaires [13]. Outre son rôle central dans la spécification des CCNs, PAX3 est également nécessaire après la migration, en particulier dans les cellules de Schwann, le mésenchyme crâno-facial et les cellules pigmentaires. Par exemple, PAX3 agit en synergie avec SOX10 et YAP/TAZ (*yes-associated protein/tafazzin*), pour activer l'expression de *Mitf* (*melanocyte inducing transcription factor*) dans les mélanocytes et réprimer celle de *Dct* (*dopachrome tautomerase*), ce qui empêche une différenciation prématuée [3]. Ainsi, les patients souffrant du syndrome de Waardenburg dû à des mutations du gène *PAX3*, présentent des malformations crâno-faciales, des troubles de l'audition et des anomalies de pigmentation ; des défauts qui reflètent un dysfonctionnement des CCNs.

Rôle plus étendu de PAX3

Bien que PAX3 soit impliqué à différentes étapes de l'établissement des CCNs, son mécanisme d'action exact reste encore mal compris. Pour mieux comprendre le rôle de PAX3 dans la formation des CCNs, nous avons utilisé des modèles de souris transgéniques développés dans notre laboratoire. Ces modèles permettent de moduler l'activité transcriptionnelle de PAX3 tout en suivant les cellules issues de ce lignage grâce à la fluorescence verte (GFP pour *green fluorescent protein*) utilisée comme marqueur. Grâce à ces outils, nous avons pu analyser les conséquences de l'ablation de *Pax3* sur les CCNs en comparant des embryons contrôles *Pax3^{GFP/+}* et *knock-out* (KO) *Pax3^{GFP/GFP}* par le biais de séquençage à cellule unique (*scRNA-seq* pour *single-cell RNA sequencing*) et d'histologie.

Les données de *scRNA-seq* ont révélé que dans le modèle de *Pax3* KO, le groupe de CCNs les plus indifférenciées est réduit, tandis que le groupe de cellules mésenchymateuses dérivées des CCNs est augmenté, suggérant un biais de différenciation en l'absence de *Pax3*. Pour approfondir la caractérisation de ce phénotype, nous avons réalisé des

immunomarquages sur des cultures d'explants de tubes neuraux et des sections d'embryons. Dans nos cultures d'explants, nous observons une diminution significative du nombre de cellules migrant hors du tube neural chez les KO par rapport aux témoins. De plus, les rares cellules ayant migré ne présentent pas les caractéristiques des CCNs multipotentes. En effet, elles n'expriment pas SOX10, un marqueur clé des CCNs progénitrices en migration. Cette altération s'accompagne d'un défaut de prolifération et d'une différenciation orientée de façon anormale vers la lignée mésenchymateuse. Cela se traduit par un nombre accru de myofibroblastes α SMA+ GFP+ doublement positifs dans les cultures, c'est-à-dire dérivés de la lignée *Pax3* (Figure 2).

Conclusion

Dans l'ensemble, nos résultats mettent en lumière le comportement altéré des CCNs en l'absence de PAX3, ce phénotype étant observé à la fois *in vitro*, *in vivo* et au niveau transcriptomique. Ces résultats positionnent PAX3 comme un élément essentiel à l'établissement des CCNs, pour le maintien et la prolifération de leur réservoir de progéniteurs. PAX3 est aussi important dans le contrôle du destin des CCNs, en témoigne le biais de différenciation observé en son absence. Notre équipe de recherche s'attache maintenant à rechercher des intermédiaires, comme des voies de signalisation ou facteurs de transcription, par lesquels PAX3 est capable d'assurer sa fonction au sein des CCNs. ♦

SUMMARY

Developmental ballet: The pivotal role of PAX3 in neural crest cells establishment

Neural crest cells (NCCs) are a transient, multipotent cells that form at the border between the neural and

non-neural ectoderm. Their formation is a finely choreographed process that can be compared to a developmental ballet. This process unfolds in four main stages: induction, specification, migration, and differentiation. Like versatile and talented performers, NCCs display a plasticity similar to that of stem cells, being capable of giving rise to multiple lineages. At the heart of NCC formation lies their gene regulatory network with signalling pathways and transcription factors kicking in at different stages of NCC development. Among these factors, transcription factor PAX3 plays a pivotal role in the establishment of NCCs, by intervening at various stages, from specification to differentiation. ♦

PRIX SFM

Sarah Chebouli a reçu le prix du Meilleur poster en recherche fondamentale lors des journées de la Société française de myologie (SFM) 2024.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Hall BK. The neural crest and neural crest cells: discovery and significance for theories of embryonic organization. *J. Biosci.* 2008 ; 33 (5) : 781-93.
2. Gilbert S.F. Developmental Biology, Eighth Edition. *Sinauer* 2006.
3. Monsoro-Burq AH. PAX transcription factors in neural crest development. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2015 ; 44 : 87-96.
4. Sauka-Spengler T, Bronner-Fraser M. Evolution of the neural crest viewed from a gene regulatory perspective. *Genesis* 2008 ; 46 (11) : 673-82.
5. Pla P, Monsoro-Burq AH. The neural border: Induction, specification and maturation of the territory that generates neural crest cells. *Dev. Biol.* 2008 ; 444 Suppl 1 : S36-S46.

6. Buckingham M, Relaix F. The Role of Pax Genes in the Development of Tissues and Organs: Pax3 and Pax7 Regulate Muscle Progenitor Cell Functions. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2007 ; 23 : 645-73.
7. Esteves De Lima J, Relaix F. Master regulators of skeletal muscle lineage development and pluripotent stem cells differentiation. *Cell Regen.* 2021 ; 10 (1) : 31.
8. Milet C, Maczkowiak F, Roche DD, et al. Pax3 and Zic1 drive induction and differentiation of multipotent, migratory, and functional neural crest in Xenopus embryos. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2013 ; 110 (14) : 5528-33.
9. Milet C, Monsoro-Burq AH. Neural crest induction at the neural plate border in vertebrates. *Dev. Biol.* 2012 ; 366 (1) : 22-33.
10. Sato T. Neural crest determination by co-activation of Pax3 and Zic1 genes in Xenopus ectoderm. *Development* 2005 ; 132 (10) : 2355-63.
11. Monsoro-Burq AH. Msx1 and Pax3 Cooperate to Mediate FGF8 and WNT Signals during Xenopus Neural Crest Induction. *Dev. Cell* 2005 ; 8 (2) : 167-78.
12. Sauka-Spengler T, Bronner M. SnapShot: Neural Crest. *Cell* 2010 ; 143 (3) : 486-486.e1.
13. Sauka-Spengler T, Bronner-Fraser M. A gene regulatory network orchestrates neural crest formation. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008 ; 9 (7) : 557-68.
14. Burstyn-Cohen T, Stanleigh J, Sela-Donenfeld D, et al. Canonical Wnt activity regulates trunk neural crest delamination linking BMP/noggin signaling with G1/S transition. *Development* 2004 ; 131 (21) : 5327-39.
15. Le Douarin NM, Ziller C et Couly GF. Patterning of Neural Crest Derivatives in the Avian Embryo: in Vivo and in Vitro Studies. *Dev. Biol.* 1993 ; 159 (1) : 24-49.
16. Duband JL. Neural Crest Delamination and Migration: Integrating Regulations of Cell Interactions, Locomotion, Survival and Fate. *Adv Exp Med Biol.* 2006 ; 589 : 45-77.
17. Bronner ME, Le Douarin NM. Development and evolution of the neural crest: An overview. *Dev. Biol.* 2012 ; 366 (1) : 2-9.
18. Crane JF, Trainor PA. Neural Crest Stem and Progenitor Cells. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2006 ; 22 : 267-86.

TIRÉS À PART

S. Chebouli

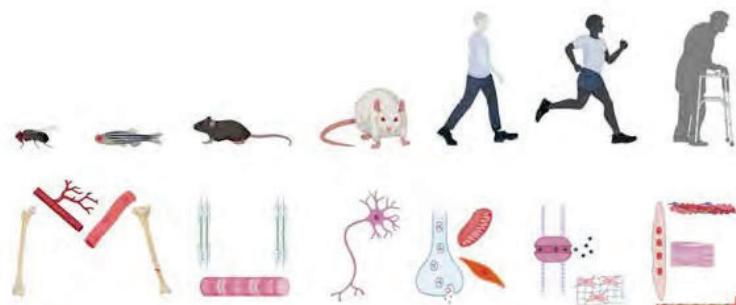


SAVE THE DATE

MuSkLE Summer School 2026

Musculo-Skeletal system, Locomotion, Exercise

May 31 – June 5 | Lyon, France



We welcome Bachelor's (with priority) and Master's students in molecular biology, cell biology, medicine, physiology, or exercise science who are interested in research on the musculoskeletal system.

Join us for free! Travel and housing costs will be covered through a travel grant

Application deadline: January 9, 2026

Info

muskle@univ-lyon1.fr | <https://muskle.univ-lyon1.fr>

[@muskle_school](https://twitter.com/@muskle_school)

[MuSkLE Graduate School](https://www.linkedin.com/company/muskle-graduate-school/)

[@muskle_grad](https://www.instagram.com/@muskle_grad)



► Malgré les traitements immunomodulateurs, une proportion importante de patients atteints de myopathies inflammatoires (MI), même lorsque l'activité de la maladie est faible, présentent un handicap persistant. Cette condition, appelée « dommage », est fréquente et corrélée à la mortalité.

Notre étude a examiné l'association entre le déséquilibre de diverses myokines, mesurées à l'inclusion, et le « dommage total » d'étendue et celui de sévérité, évalués grâce aux scores de l'IMACS (*International Myositis Assessment and Clinical Studies*), et le « dommage global » établi par un médecin. À cette fin, ont été inclus 40 patients adultes atteints de MI, avec une durée de maladie de 12 mois et plus, une activité de la maladie faible depuis au moins 6 mois, et 30 volontaires sains (VS).

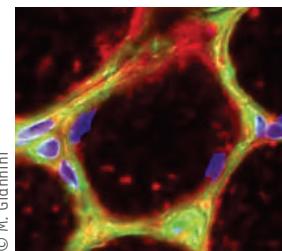
Le taux sérique de FABP-3 (*fatty acid-binding protein 3*) était 1,8 fois plus élevé chez les patients atteints de MI par rapport aux VS, et positivement corrélé aux scores de dommage total (étendue et sévérité), ainsi qu'au score de dommage global. Parmi les domaines de l'IMACS, les associations les plus fortes ont été observées pour les atteintes gastro-intestinales, cardiovasculaires et musculaires.

En conclusion, un taux circulant élevé de FABP-3 est un biomarqueur candidat de dommages dans les MI. Compte tenu du rôle de FABP-3 dans le métabolisme énergétique et la trophicité musculaires, il pourrait également jouer un rôle dans la physiopathologie de cette condition. Ces résultats pourraient donc avoir un impact sur la quantification et le développement de traitements pharmacologiques pour les dommages associés aux MI. <

Augmentation des taux circulants de la protéine 3 de liaison aux acides gras (FABP-3)

Un biomarqueur potentiel des dommages chez les patients atteints de myopathies inflammatoires

Margherita Giannini^{1,2,3}, Léa Debrut²,
Bernard Géry^{2,4}, Alain Meyer^{1,2,3}



© M. Giannini

Introduction

Myopathies inflammatoires et dommages

Les myopathies inflammatoires (MI) sont des maladies auto-immunes caractérisées par une inflammation chronique des muscles squelettiques et une faiblesse musculaire [1]. Bien que plusieurs traitements permettent de contrôler l'activité de la maladie, une proportion significative de patients présente un handicap persistant [2]. Cette condition, appelée en anglais « *damage* », traduite en français par « dommages », correspond, selon le groupe *International Myositis Assessment and Clinical Studies* (IMACS), à l'ensemble des altérations persistantes de l'anatomie, de la physiologie et de la fonction des organes, résultant à la fois de l'activité de la maladie et des effets de ses traitements [3, 4].

Au cours des MI, les dommages sont fréquents [5, 6] et ont été associés à la fois au handicap [5, 7, 8] et à une augmentation de la mortalité [7, 8]. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces altérations demeurent mal élucidés, et aucun traitement pharmacologique n'est actuellement disponible. A ce jour, seul l'exercice physique mixte (incluant un réentraînement à l'effort sur cycloergomètre et un renforcement musculaire des quatre membres et du tronc) a démontré une

¹ Physiologie et explorations fonctionnelles musculaires, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, France

² UR3072 « Mitochondrie, stress oxydant et plasticité musculaire », Centre de recherche en biomédecine, Université de Strasbourg, France

³ Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares, Strasbourg, France

⁴ Physiologie et explorations fonctionnelles musculaires, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, France
gianninim@unistra.fr

Vignette : FABP-3 dans le muscle d'un patient atteint de myopathie inflammatoire.

capacité à atténuer ces séquelles [9], tandis que certains compléments nutritionnels présentent également un potentiel thérapeutique [10]. L'évaluation des dommages en pratique clinique courante représente un besoin non satisfait dans le domaine des MI [11]. Les tests manuels de la force musculaire (MMT pour *manual muscle testing*), ainsi que le dosage de la créatine kinase (CK) sérique, ne permettent pas de différencier l'activité de la maladie des dommages [12]. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) musculaire corps entier permet cette distinction, mais son utilisation en routine est limitée par une faible accessibilité, une durée d'examen prolongée (jusqu'à une heure) et la nature essentiellement qualitative des résultats [3, 13]. De même, les scores de dommages développés par l'IMACS, bien qu'utiles en recherche, nécessitent une expertise spécifique et leur réalisation peut prendre jusqu'à 30 min [3, 12]. Dans ce contexte, l'identification de biomarqueurs fiables, spécifiques et facilement mesurables pour la détection et la quantification des dommages musculaires constitue une priorité pour améliorer la prise en charge en pratique courante des patients atteints de MI.

Sarcopénie et dommages des myopathies inflammatoires

Chez les patients atteints de maladies chroniques et chez le sujet âgé, une diminution conjointe de la masse musculaire et de la force de préhension, une condition qui définit la sarcopénie selon le Groupe de travail européen sur la sarcopénie chez les personnes âgées (EWGSOP pour *European Working Group on Sarcopenia in Older People*), est associée à un risque accru de handicap, à une diminution de la qualité de vie et à une mortalité plus élevée [14].

Le diagnostic de la sarcopénie repose sur deux outils adaptés à la pratique clinique courante. La densitométrie par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) est un examen fiable, rapide (< 15 min), peu irradiant (environ 20 fois moins qu'une radiographie thoracique) et abordable, permettant une évaluation précise de la masse musculaire [15]. Le dynamomètre manuel est un outil simple, peu coûteux et fiable pour mesurer la force de préhension qui est fortement corrélée à la force et à la puissance musculaire globales [16].

Sur le plan physiopathologique, plusieurs mécanismes moléculaires, notamment l'inflammation chronique, une régénération musculaire défectueuse, le stress oxydatif et une dysrégulation du métabolisme calcique, contribuent à la survenue de la sarcopénie. Ces mécanismes sont en partie médiés par les myokines, des cytokines musculaires secrétées lors de la contraction musculaire [17]. Elles sont impliquées dans la régulation autocrine du métabolisme musculaire et dans des effets paracernes et endocrines dans d'autres tissus et organes [18].

Dans une étude antérieure menée par notre équipe, nous avons évalué une cohorte de 40 patients atteints de MI à faible activité, au stade des dommages, et de 30 témoins sains appariés selon l'âge, le sexe et le niveau d'activité physique [19].

Les résultats principaux montraient que la sarcopénie touchait 17,5 % des patients contre 0 % des témoins. Elle était associée à certains sous-types de MI, en particulier la myopathie nécrosante auto-immune, une maladie sévère et réfractaire aux traitements conventionnels. Une diminution de la force de préhension était observée chez 87,5 % des patients, bien qu'au moment du diagnostic, la faiblesse musculaire prédomine au

niveau des muscles proximaux des quatre membres. La force de préhension et la masse musculaire étaient corrélées aux scores de dommages validés par l'IMACS. Les taux sériques de deux myokines, l'irisine et l'ostéonectine, associées à la sarcopénie dans d'autres conditions pathologiques [17, 20], étaient corrélés respectivement à la masse musculaire et à la force de préhension. Leurs taux sériques étaient significativement réduits chez les patients sarcopéniques atteints de MI par rapport aux patients non sarcopéniques.

L'ensemble de ces résultats indique que la force de préhension et la masse musculaire pourraient constituer deux paramètres simples et accessibles pour quantifier les dommages des MI en pratique clinique courante. Par ailleurs, l'irisine et l'ostéonectine apparaissent comme des biomarqueurs potentiels de sarcopénie dans le contexte des MI.

Bien que plusieurs éléments indirects suggèrent un rôle des myokines dans la physiopathologie des dommages, et leur potentiel en tant que biomarqueurs, à ce jour, aucune étude n'a établi de corrélation systématique entre les niveaux sériques de ces molécules et les scores de dommages de l'IMACS validés à l'échelle internationale.

Dans ce contexte, l'objectif du présent projet était d'étudier l'association entre le déséquilibre des myokines et l'ampleur des dommages chez les patients atteints de MI.

Patients et méthodes

Quarante patients adultes atteints de MI (durée de la maladie ≥ 12 mois, activité de la maladie faible ou absente pendant une période d'au moins 6 mois [traitement stable, CK < 500 UI/l]) et trente volontaires sains (VS) appariés sur le plan de l'âge, du sexe et du niveau d'activité physique ont été inclus de manière prospective. Les taux sériques de plusieurs myokines liées à la physiopathologie de la sarcopénie dans diverses maladies chroniques, notamment l'irisine, l'ostéonectine, la protéine 3 de liaison aux acides gras (FABP-3 pour *fatty acid-binding protein 3*) et le peptide N-terminal du procollagène de type III (PIIINP pour *procollagen type III N-terminal peptide*), ont été évalués par dosage immuno-enzymatique (ELISA pour *enzyme-linked immunosorbent assay*) au moment de l'inclusion.

Les scores IMACS intégrant l'étendue et la sévérité pour l'ensemble des dommages des MI (dommage total) et pour les différents domaines spécifiques (gastro-intestinal, cardiovasculaire, musculaire, cutané, ostéo-articulaire, oculaire, infectieux, pulmonaire, endocrinien, vasculaire périphérique, cancéreux) ont été calculés. En complément, une évaluation globale du dommage (dommage global) a été attribuée à chaque patient sur la base du jugement clinique d'un expert.

Caractéristiques	Patients (n = 40)
<i>Caractéristiques démographiques</i>	
Femmes, n (%)	27 (67,5)
Âge à l'évaluation, moyenne (écart type)	58,8 (15,3)
Comorbidités, médiane (IQR), n	1 (1-2)
<i>Histoire de la MI</i>	
Sous-type de la MI, n (%)	
MNAI	12 (30)
DM	8 (20)
SM	9 (22,5)
ASyS	11 (27,5)
Délai du diagnostic, médiane (IQR), jours	106 (52-313)
Durée de la maladie, médiane (IQR), ans	4,6 (2,9-8,4)
CK (valeur maximale), médiane (IQR)	3165 (868,3-5 024,3)
Durée hyperCKémie, médiane (IQR), jours	289,5 (125,3-1 032)
Perte de la marche, n (%)	10 (25)
Dysphagie, n (%)	19 (47,5)
Dysphonie, n (%)	2 (5)
Myocardite, n (%)	4 (10)
Atteintes extra-musculaires, n (%)	28 (70)
Arthrite/artralgie, n (%)	16 (40)
Rash de DM, n (%)	12 (30)
Mains de mécanicien, n (%)	19 (47,5)
Scléroductylie et/ou doigts boudinées, n (%)	8 (20)
PID, n (%)	15 (37,5)
Cancer, n (%)	3 (7,5)
<i>Histoire du traitement de la MI</i>	
Bolus GC, n (%)	10 (26,3)
Durée traitement GC, médiane (IQR), ans	1,7 (1,1-3,9)
Méthotrexate, n (%)	36 (90)
Azathioprine, n (%)	5 (12,5)
Cyclophosphamide, n (%)	4 (10)
Tacrolimus, n (%)	1 (2,5)
Mycophénolate mofétil, n (%)	12 (30)
Autres (hydroxychloroquine, léflunomide, salazopyrine), n (%)	9 (22,5)
IgIV, n (%)	17 (42,5)
IgSC, n (%)	1 (2,5)
JAKib, n (%)	2 (5)
Plasmaphérèse, n (%)	3 (7,5)
Immunosuppresseurs non conventionnels ≥ 1 , n (%)	13 (32,5)
Nombre immunsuppresseurs, médiane (IQR)	2 (2-3)

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients atteints de myopathie inflammatoire (MI) en activité faible et au stade des dommages.

ASyS : syndrome des antisynthétases. CK : créatine kinase. DM : dermatomyosite. GC : glucocorticoïdes. IQR : intervalle interquartile. IgIV : immunoglobulines intraveineuses. IgSC : immunoglobulines sous-cutanées. JAKi : inhibiteurs de JAK (Janus kinase). MNAI : myopathie nécrosante auto-immune. PID : pneumopathie interstitielle diffuse. SM : scléromyosite. Immunosuppresseurs non conventionnels : rituximab, JAKi, anti-IL6 (anti-interleukine 6), anti-IL1 (anti-interleukine 1), anti-TNF α (*tumor necrosis factor alpha*), anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4.

Résultats

Parmi les patients atteints de MI, 27 étaient des femmes (67,5 %) et l'âge moyen était de 59,9 ans ($\pm 14,1$). Les diagnostics étaient répartis comme suit : dermatomyosite (n = 8, 20 %), myopathie nécrosante auto-immune (n = 12, 30 %), syndrome des antisynthétases (n = 11, 28 %), et scléromyosite (n = 9, 23 %). La durée moyenne de la maladie était de 4,6 ans (intervalle interquartile : 2,9-8,4). Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont présentées dans le Tableau 1. À l'inclusion, le score IMACS médian de l'étendue des dommages était de 4,0 (2-5), celui de la sévérité de 6,5 (4-12,5), et l'évaluation globale des dommages par le clinicien était de 3,5 (2-5). L'activité de la maladie était faible, avec un score global d'activité évalué par le clinicien à 3/10 (2-3), un taux sérique de créatine kinase médian de 122 U/L (87,5-195,5), un score MMT-8 de 140/150 (135,3-147) et un score MMT-12 de 213/220 (203,3-216,8). Le taux sérique de FABP-3 était plus élevé chez les patients atteints de MI que chez les témoins sains, avec une concentration moyenne 1,8 fois supérieure ($582,9 \pm 273,2$ vs $320,3 \pm 50,8$ pg/ml ; $p = 0,001$). En revanche, les taux sériques d'irisine, d'ostéonectine et de PIIINP ne différaient pas entre les deux groupes (Figure 1).

FABP-3 et dommages des myopathies inflammatoires

Les taux sériques de FABP-3 étaient positivement corrélés aux scores de dommages pour la totalité des domaines, tant à l'étendue ($R = 0,5$, $p = 0,007$) qu'à la sévérité ($R = 0,5$, $p = 0,006$), ainsi qu'à l'évaluation globale selon le médecin ($R = 0,5$, $p = 0,01$) (Figure 2). Les corrélations les plus fortes entre les taux sériques de FABP-3 et les sous-domaines définis par l'IMACS, ont été observées pour les dommages gastro-intestinaux (étendue : $R = 0,50$; $p = 0,02$; sévérité : $R = 0,50$; $p = 0,02$), cardiovaskulaires (étendue et sévérité : $R = 0,40$; $p = 0,05$) et musculaires (étendue : $R = 0,30$; $p = 0,20$; sévérité : $R = 0,30$; $p = 0,10$) (Tableau 2).

Discussion

Nous rapportons une élévation des taux sériques de FABP-3 chez des patients atteints de MI présentant une faible activité de la maladie et des dommages établis. Cette élévation est corrélée à l'étendue et à la sévérité des dommages, en particulier au niveau des domaines cardiovaskulaires, gastrointestinaux et musculaires squelettiques, mesurées par les scores validés par le consortium IMACS. Les protéines de liaison aux acides gras (FABPs) forment une famille de chaperons intracellulaires impliqués dans le transport, le métabolisme et la signalisation

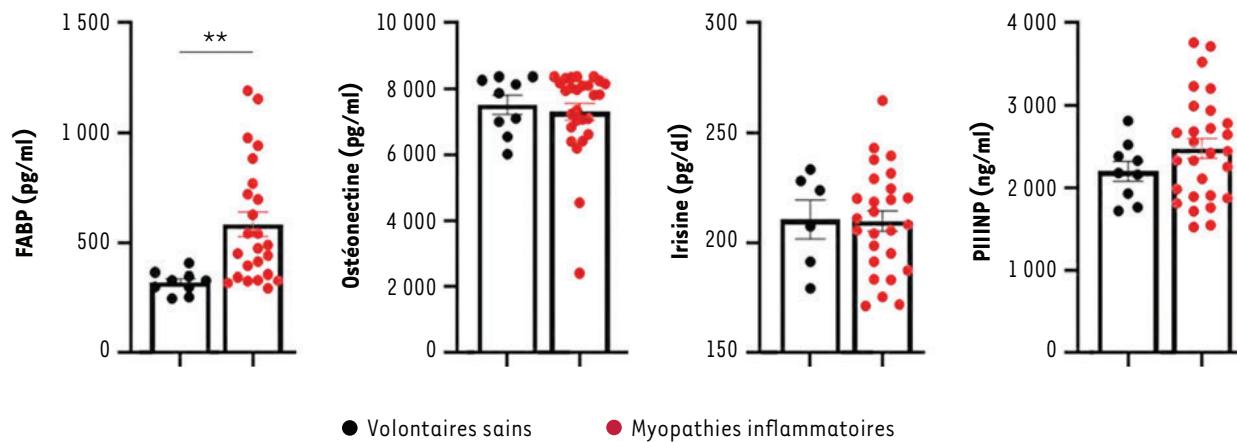


Figure 1. Taux circulants de myokines dans une cohorte de patients atteints de myopathies inflammatoires et chez des volontaires sains.
FABP : protéine 3 de liaison aux acides gras. PIIINP : peptide N-terminal du procollagène de type III. $** : p = 0,001$.

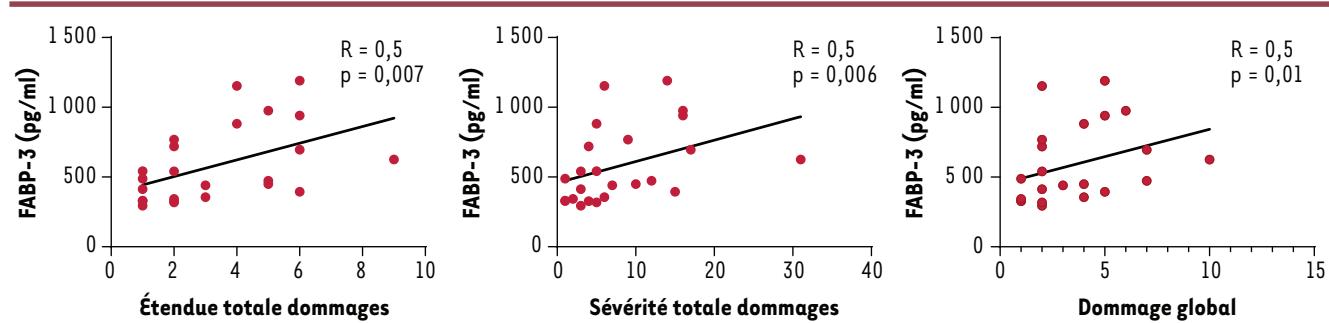


Figure 2. Corrélation entre les taux sériques de la protéine 3 de liaison aux acides gras (FABP-3) et les scores IMACS (International Myositis Assessment & Clinical Studies Group) de dommages. R : coefficient de corrélation.

des acides gras. Parmi les neuf isoformes identifiées chez les mammifères, FABP-3 (aussi appelée FABP-H) est une protéine de 14,5 kD spécifiquement exprimée dans le muscle cardiaque et le muscle squelettique [21]. Elle est fortement régulée lors de la différenciation myogénique [22] et plus abondante dans les fibres oxydatives riches en mitochondries [23]. Cette isoforme est également connue pour augmenter après l'entraînement d'endurance et pour être libérée dans le sérum en cas de lésion musculaire [24, 25].

FABP-3 dans la dégénérescence musculaire liée à l'âge et des pathologies chroniques

Sur le plan fonctionnel, plusieurs travaux ont mis en évidence un rôle délétère de FABP-3 dans le muscle âgé. Sa surexpression altère la composition lipidique membranaire, induit un stress du réticulum sarcoplasmique, inhibe la synthèse protéique et compromet la régénération musculaire. Inversement, sa suppression dans des modèles précliniques restaure un profil membranaire « jeune » et améliore la fonction musculaire [26]. Ces observations suggèrent une implication directe de FABP-3 dans les mécanismes de dégénérescence musculaire liés à l'âge ou à des pathologies chroniques. Cependant, les mécanismes sous-jacents à

l'induction de l'expression de FABP-3 dans le muscle âgé et au cours des maladies chroniques restent à élucider. Dans des modèles animaux exposés à des agonistes de PPAR- α (*peroxisome proliferator-activated receptor alpha*) ou à des agents myotoxiques, une corrélation étroite a été observée entre les taux sériques de FABP-3 et les dommages musculaires histologiques (*i.e.* fibres musculaires gonflées, hyalinisées et fragmentées, accompagnées d'une infiltration de macrophages), avec une performance diagnostique supérieure à celle du taux sérique de créatine kinase [23]. En pathologie humaine, FABP-3 est utilisée comme biomarqueur de l'infarctus du myocarde et des maladies artérielles périphériques [27, 28], où elle reflète la sévérité de l'atteinte musculaire.

FABP-3 dans les myopathies inflammatoires

Deux études antérieures ont évalué FABP-3 chez des patients atteints de MI. Dans la première, réalisée chez des patients atteints de MI active, les auteurs ont rapporté des taux sériques de FABP-3 environ huit fois

DOMMAGES DANS LES MYOSITES	Fatty acid binding protein 3 (FABP3, pg/ml)	
Corrélation	R	P
DOMMAGE GLOBAL (0-10, médiane, IQR)	0,5	0,01
DOMMAGE TOTAL Étendue (0-38, médiane, IQR)	0,5	0,007
Sévérité (0-110, médiane, IQR)	0,5	0,006
DOMMAGE GASTRO-INTESTINAL Étendue (0-3, médiane, IQR)	0,5	0,02
Sévérité (0-10, médiane, IQR)	0,5	0,02
DOMMAGE CARDIOVASCULAIRE Étendue (0-4, médiane, IQR)	0,4	0,05
Sévérité (0-10, médiane, IQR)	0,4	0,05
DOMMAGE MUSCULAIRE Étendue (0-3, médiane, IQR)	0,3	0,2
Sévérité (0-10, médiane, IQR)	0,3	0,1
DOMMAGE CUTANÉ Étendue (0-5, médiane, IQR)	0,3	0,2
Sévérité (0-10, médiane, IQR)	0,3	0,2
DOMMAGE OSTÉO-ARTICULAIRE Étendue (0-4, médiane, IQR)	0,2	0,4
Sévérité (0-10, médiane, IQR)	0,3	0,2
DOMMAGE OCULAIRE Étendue (0-2, médiane, IQR)	0,1	0,6
Sévérité (0-10, médiane, IQR)	0,1	0,6
DOMMAGE INFECTIEUX Étendue (0-2, médiane, IQR)	0,1	0,7
Sévérité (0-10, médiane, IQR)	0,1	0,7
DOMMAGE CANCÉREUX Étendue (0-1, médiane, IQR)	0,1	0,7
Sévérité (0-10, médiane, IQR)	0,1	0,7
DOMMAGE PULMONAIRE Étendue (0-4, médiane, IQR)	-0,1	0,8
Sévérité (0-10, médiane, IQR)	-0,04	0,9
DOMMAGE ENDOCRINIEN Étendue (0-8, médiane, IQR)	-0,02	0,9
Sévérité (0-10, médiane, IQR)	0,3	0,1
DOMMAGE VASCULAIRE PÉRIPHÉRIQUE Étendue (0-4, médiane, IQR)	-	-
Sévérité (0-10, médiane, IQR)	-	-

Tableau 2. Corrélations entre le niveau circulant de la protéine 3 de liaison aux acides gras (FABP-3) et les scores de dommages. R : coefficient de corrélation. IQR : intervalle interquartile.

plus élevés comparativement à des sujets témoins sains appariés en âge et en sexe [29]. De façon concordante avec des données obtenues dans d'autres contextes [23], l'expression de FABP-3 était prédominante dans les fibres musculaires à métabolisme oxydatif. De façon notable, la corrélation entre les taux sériques de FABP-3 et la force musculaire mesurée par le score MMT-8 était plus étroite que celle observée avec la CK [29]. Dans la deuxième étude, réalisée chez des patients atteints de MI à la fois au stade actif et au stade de dommage, les auteurs ont montré que les taux sériques de FABP-3 étaient plus élevés chez les patients ayant une maladie active par rapport aux patients au stade des dommages, et que FABP-3 était un biomarqueur de bonne réponse aux traitements immunomodulateurs [30]. Ainsi, les auteurs ont conclu que FABP-3 était un marqueur d'activité des MI, sans spécificité pour aucun sous-type, même s'il est moins sensible par rapport à d'autres marqueurs d'activité y compris la CK. Aucune de ces études ne s'est spécifiquement intéressée aux dommages établis.

Notre étude comble cette lacune en montrant que FABP-3 est élevée chez des patients avec un taux de CK normal mais une faiblesse musculaire persistante, traduisant une atteinte séquellaire. Nos données suggèrent ainsi que FABP-3 pourrait être un biomarqueur sensible et accessible des dommages dans les MI, y compris lorsque les marqueurs conventionnels comme la CK sont normalisés.

Notre étude présente néanmoins plusieurs limites. L'échantillon restreint nécessite une validation dans une cohorte élargie, incluant à la fois des patients en phase active, au stade des dommages, et des témoins sains. La spécificité de FABP-3 pour les MI reste également à démontrer : une comparaison avec d'autres types de myopathies non inflammatoires serait nécessaire pour en évaluer la spécificité potentielle. Enfin, les mécanismes régulant la sécrétion de FABP-3 au cours des dommages musculaires dans les MI, ainsi que son rôle physiopathologique potentiel, restent à élucider.

Conclusion

Nos résultats suggèrent que l'élévation des taux sériques de FABP-3 constitue un biomarqueur prometteur des dommages au cours des MI. En raison de son rôle établi dans le métabolisme énergétique et la trophicité musculaire, FABP-3 pourrait également contribuer activement à la physiopathologie des dommages des MI.

Ces données ouvrent des perspectives intéressantes tant sur le plan diagnostique, en proposant un outil simple et accessible pour quantifier les dommages en pratique clinique courante, que sur le plan thérapeutique, en

offrant une cible potentielle pour le développement de traitements visant à limiter ou « réverser » les dommages des MI. ♦

SUMMARY

Increased circulating level of fatty acid-binding protein 3 (FABP3): a potential biomarker of muscle damage in inflammatory myopathies patients

Inflammatory myopathies (IM) are autoimmune diseases characterized by chronic inflammation of skeletal muscle and muscle weakness. Despite immunomodulatory treatments, a high proportion of IM patients who reach low disease activity still suffer sustained disability. This condition, termed “damage”, is frequent, and correlates with handicap and mortality. Our study aimed to investigate the association between various myokines imbalance, assessed at the time of inclusion, and the “total damages” in extension and severity, assessed using IMACS (International Myositis Assessment and Clinical Studies) scores, and the “global damage” as assessed by a physician. For this purpose, 40 adult IM patients with disease duration of 12 months or more, low disease activity for at least 6 months, and 30 healthy volunteers (HV) were included.

Serum level of fatty acid-binding protein 3 [FABP-3] was 1.8-fold higher in IM patients as compared to HV, and positively correlated with total damage (extension and severity) and global damage scores. Among the IMACS damage domains, the strongest associations were found with gastrointestinal, cardiovascular and muscle scores.

In conclusion, increased circulating level of FABP-3 is a candidate biomarker of damage in IM. Knowing the role of FABP-3 in muscle energy metabolism and trophicity, it may also represent an actor of IM damage pathophysiology. Thus, these results may impact the quantification and the development of pharmacological treatment for IM damage. ♦

PRIX SFM

Margherita Giannini a reçu le prix Coup de pouce lors des journées de la Société française de myologie (SFM) 2022.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Meyer A, Lannes B, Goetz J, et al. Inflammatory myopathies: A new landscape. *Joint Bone Spine* 2018 ; 85 (1) : 23-33.
2. Alemo Munters L, Dastmalchi M, Andgren V, et al. Improvement in Health and Possible Reduction in Disease Activity Using Endurance Exercise in Patients With Established Polymyositis and Dermatomyositis: A Multicenter Randomized Controlled Trial With a 1-Year Open Extension Followup: Health and Disease Activity After Endurance Exercise in PM/DM. *Arthritis & Rheumatism* 2013 ; 65 (12) : 1959-68.
3. Miller FW. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology* 2001 ; 40 (11) : 1262-73.
4. Rider LG. Assessment of disease activity and its sequelae in children and adults with myositis. *Current Opinion in Rheumatology* 1996 ; 8 (6) : 495-506.
5. Sanner H, Gran JT, Sjaastad I, et al. Cumulative organ damage and prognostic factors in juvenile dermatomyositis: a cross-sectional study median 16.8 years after symptom onset. *Rheumatology (Oxford)* 2009 ; 48 (12) : 1541-7.
6. Mathiesen P, Hegaard H, Herlin T, et al. Long-term outcome in patients with juvenile dermatomyositis: a cross-sectional follow-up study. *Scand J Rheumatol*. 2012 ; 41 (1) : 50-8.
7. Rider LG, Lachenbruch PA, Monroe JB, et al. Damage extent and predictors in adult and juvenile dermatomyositis and polymyositis as determined with the myositis damage index. *Arthritis Rheum*. 2009 ; 60 (11) : 3425-35.
8. Bronner IM, van der Meulen MFG, de Visser M, et al. Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006 ; 65 (11) : 1456-61.
9. Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjörnsson-Liljedahl M, et al. Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2007 ; 57 (5) : 768-77.
10. Loell I, Lundberg I. Nutrition and Polymyositis and Dermatomyositis. Coleman LA, editor. *Nutrition and Rheumatic Disease*. Humana Press 2008. pp. 195-213.
11. Meyer A, Scirè CA, Talarico R, et al. Idiopathic inflammatory myopathies: state of the art on clinical practice guidelines [corrected]. *RMD Open* 2019 ; 4 (Suppl 1) : e000784.
12. Rider LG, Werth VP, Huber AM, et al. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ). *Arthritis Care Res*. 2011 ; 63 (S11) : S118-57.
13. Malartrie S, Bachasson D, Mercy G, et al. MRI and muscle imaging for idiopathic inflammatory myopathies. *Brain Pathol*. 2021 ; 31 (3) : e12954.
14. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing* 2019 ; 48 (1) : 16-31.
15. Mally K, Trentmann J, Heller M, et al. Reliability and accuracy of segmental bioelectrical impedance analysis for assessing muscle and fat mass in older Europeans: a comparison with dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur J Appl Physiol*. 2011 ; 111 (8) : 1879-87.
16. Porto JM, Nakaiishi APM, Cangussu-Oliveira LM, et al. Relationship between grip strength and global muscle strength in community-dwelling older people. *Arch Gerontol Geriatr*. 2019 ; 82 : 273-8.
17. Ogawa S, Yakabe M, Akishita M. Age-related sarcopenia and its pathophysiological bases. *Inflamm Regen*. 2016 ; 36 : 17.
18. Lee JH, Jun HS. Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. *Front Physiol*. 2019 ; 10 : 42.
19. Giannini M, Charles AL, Evrard C, et al. Sarcopenia assessed by DXA and hand-grip dynamometer: a potential marker of damage, disability and myokines imbalance in inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2024 ; 63 (9) : 2503-14.
20. Qaisar R, Karim A, Muhammad T, et al. Prediction of sarcopenia using a battery of circulating biomarkers. *Sci Rep*. 2021 ; 11 (1) : 8632.
21. Li B, Hao J, Zeng J, Sauter ER. SnapShot: FABP Functions. *Cell* 2020 ; 182 (4) : 1066-1066.e1.
22. Seth A, Steel JH, Nichol D, et al. The transcriptional corepressor RIP140 regulates oxidative metabolism in skeletal muscle. *Cell Metab*. 2007 ; 6 (3) : 236-45.
23. Pritt ML, Hall DG, Recknor J, et al. FABP3 as a biomarker of skeletal muscle toxicity in the rat: comparison with conventional biomarkers. *Toxicol Sci*. 2008 ; 103 (2) : 382-96.
24. Lammers G, Poelkens F, van Duijnhoven NTL, et al. Expression of genes involved in fatty acid transport and insulin signaling is altered by physical inactivity and exercise training in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012 ; 303 (10) : E1245-1251.
25. Sorichter S, Mair J, Koller A, et al. Early assessment of exercise induced skeletal muscle injury using plasma fatty acid binding protein. *Br J Sports Med*. 1998 ; 32 (2) : 121-4.
26. Lee SM, Lee SH, Jung Y, et al. FABP3-mediated membrane lipid saturation alters fluidity and induces ER stress in skeletal muscle with aging. *Nat Commun*. 2020 ; 11 (1) : 561.
27. Nguyen HC, Bu S, Nikfarjam S, et al. Loss of fatty acid binding protein 3 ameliorates lipopolysaccharide-induced inflammation and endothelial dysfunction. *J Biol Chem*. 2023 ; 299 (3) : 102921.
28. Syed MH, Zamzam A, Khan H, et al. Fatty acid binding protein 3 is associated with peripheral arterial disease. *JVS Vasc Sci*. 2020 ; 1 : 168-75.
29. Zhang L, Zhou H, Peng Q, et al. Fatty acid binding protein 3 is associated with skeletal muscle strength in polymyositis and dermatomyositis. *Int J Rheum Dis*. 2017 ; 20 (2) : 252-60.
30. Gupta L, Majumder S, Aggarwal A, et al. Serum fatty acid-binding protein 3 levels differentiate active from inactive myositis and correlate with response to therapy. *Indian J Rheumatol*. 2020 ; 15 (6) : 187.

TIRÉS A PART

M. Giannini

► Un nombre significatif de patients atteints de myopathie congénitale reste sans diagnostic, ce qui complique leur prise en charge clinique, le conseil génétique, et limite l'accès aux essais thérapeutiques ou traitements existants. Cette étude, menée dans le cadre du projet de recherche MYOCAPTURE, visait à identifier de nouvelles mutations et gènes en analysant l'exome de 310 familles atteintes de myopathies congénitales non étiquetées. Un diagnostic génétique a pu être établi pour 123 familles (40 %). Parmi les cas diagnostiqués, seuls 44 (36 %) présentaient des mutations dans un gène connu, associé à un phénotype classique. Cinquante-cinq familles (44 %) présentaient des mutations dans des gènes connus, associés à des phénotypes atypiques. Et pour 20 %, nous avons mis en évidence l'implication de 14 nouveaux gènes. Cette étude souligne la pertinence du séquençage haut débit non ciblé pour le diagnostic des myopathies congénitales et améliore leur prise en charge. <



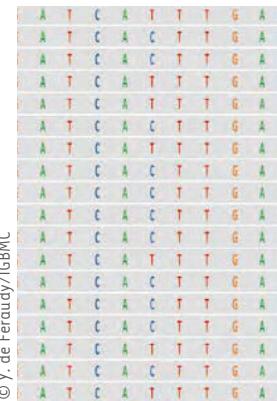
Introduction

Les myopathies congénitales (MC) sont des maladies génétiques rares et sévères, pouvant affecter significativement la qualité de vie des patients et de leurs aidants. Elles se définissent le plus souvent par une atteinte musculaire avec une hypotonie et une faiblesse musculaire, présentes dès la naissance ou débutant dans la petite enfance [1, 2]. Des formes de début plus tardif existent. Au plan histologique, les MC se caractérisent par la présence d'anomalies structurelles au niveau des fibres musculaires, constatées sur la biopsie musculaire généralement réalisée pour le diagnostic. Les principaux sous-types comprennent les myopathies à cores caractérisées par la présence de cores multiples ou centraux,

Vignette : Lectures de séquences d'ADN montrant une variation hétérozygote (au milieu)

Le projet MYOCAPTURE : à la capture des bases génétiques méconnues des myopathies congénitales

Yvan de Feraudy^{1,2}, Jocelyn Laporte¹



© Y. de Feraudy/IGBMC

¹ IGBMC, Inserm U1258, Cnrs UMR7104, Université de Strasbourg, 1 Rue Laurent Fries, Illkirch, 67404 France

² Centre de référence neuromusculaire du CHU Hautepierre, Strasbourg, France deferaury@igbmc.fr, jocelyn@igbmc.fr

les myopathies à némaline (MN) pour lesquelles des agrégats protéiques en bâtonnets sont constatés, et les myopathies centronucléaires (CNM) définies par une centralisation anormale des noyaux des myofibres [3]. Auparavant, le diagnostic génétique était réalisé gène par gène, sur la base des données cliniques et histopathologiques, et limité par la connaissance des gènes impliqués [4]. Secondairement, une approche de panels, ciblant une partie ou la totalité des gènes déjà impliqués, a été utilisée. Actuellement, des approches non ciblées, telles que le séquençage de l'exome ou du génome, sont couramment utilisées. Malgré ces avancées, de nombreux patients restent sans diagnostic, limitant le caractère adapté du suivi, fermant l'accès à d'éventuels essais cliniques et empêchant la mise en place d'un conseil génétique optimal. Le projet de recherche MYOCAPTURE a démarré en 2012, avant l'utilisation de l'exome et du génome en diagnostic de routine. Il est le fruit d'une très large collaboration entre cliniciens, histologistes et généticiens, avant tout français mais également internationaux. L'objectif de ce projet était de réduire ces situations d'errance diagnostique, en identifiant de nouveaux gènes impliqués et en précisant la classification des MC, via le séquençage en exome d'une large cohorte de patients avec myopathies congénitales non étiquetées.

Méthode

Chaque patient inclus dans le projet a été examiné par un clinicien du réseau français des maladies neuromusculaires Filnemus (www.filnemus.fr) ou par un clinicien de son pays d'origine. Tous les

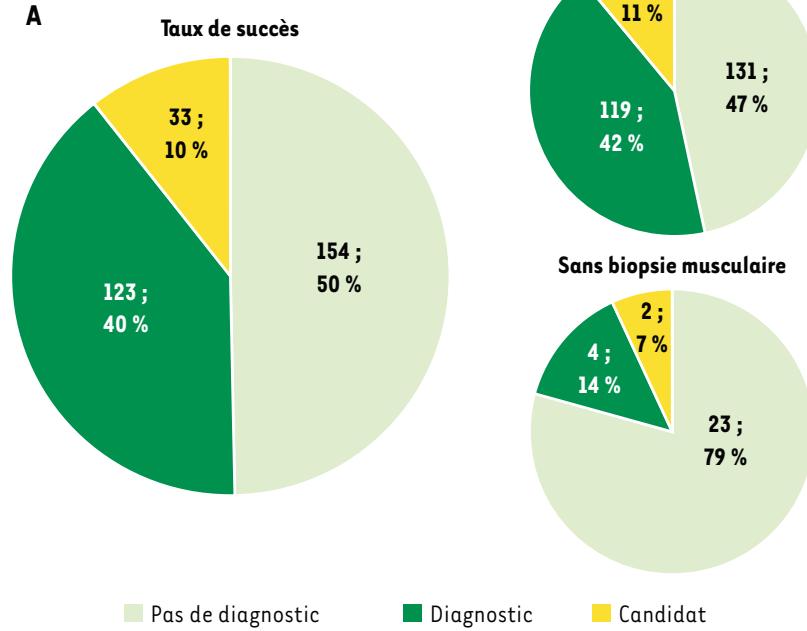


Figure 1. Caractérisation globale de la cohorte. A : Taux de succès. B : Apport de la biopsie musculaire pour le diagnostic moléculaire. Diagnostic : patients avec mutations confirmées. Candidat : patients avec variants de signification incertaine dans un gène candidat.

patients présentaient une symptomatologie compatible avec une myopathie congénitale. La majorité a bénéficié d'une biopsie musculaire réalisée dans le centre d'origine, avec analyse histologique et parfois ultrastructurale en microscopie électronique. La plupart de ces biopsies a été analysée par l'Unité de morphologie de l'Institut de Myologie à Paris. Les patients ont été répartis en cohortes homogènes de MC, en fonction de la sévérité clinique et des résultats histologiques des biopsies musculaires. Pour la majorité des cas, l'implication des principaux gènes connus au moment de l'inclusion (2009-2018) a été écartée par séquençage ciblé des gènes ou par panel de gènes associés aux myopathies.

Pour l'étude MYOCAPTURE, les échantillons d'ADN de 310 familles, comprenant 429 patients et 459 apparentés sains, ont été collectés. Pour chacune de ces personnes, le séquençage de l'exome a été réalisé par le Centre national de recherche en génomique humaine (CNRGH) à Évry, la plateforme Genomeast à Illkirch-Graffenstaden ou le BGI à Shenzhen en Chine. Les séquences ont été alignées sur le génome de référence GRCh37/hg19 (*Genome reference consortium human build 37*). L'analyse des données de séquençage et l'identification des variants ont été réalisées selon un protocole précédemment décrit [5].

Résultats

Pour cette étude, 310 familles avec myopathie congénitale sans diagnostic génétique préalable ont été incluses, soit 888 individus. Tous ont été analysés par séquençage de l'exome et par séquençage

Sanger pour les études de ségrégation. Dans cette étude multicentrique, 175 patients index étaient originaires de France (57 %), les autres provenaient de 15 autres pays, répartis sur différents continents. Une biopsie musculaire a été réalisée pour 281 cas index (91 %), permettant une caractérisation approfondie des anomalies structurales. À partir de ces résultats histologiques, les familles ont été regroupées en cohortes homogènes. Les principales catégories identifiées étaient, par ordre décroissant, les myopathies centronucléaires (26 %), les myopathies à cores (17 %), les myopathies à némaline (13 %) et les myopathies à agrégats tubulaires (TAM pour *tubular aggregate myopathy*) (10 %), reflétant un possible biais d'inclusion lié au domaine d'expertise de notre laboratoire, à savoir les myopathies centronucléaires.

Caractérisation génétique globale de la cohorte

Des mutations ont été identifiées chez 123 familles (40 %) (Figure 1A) [6]. Pour 33 autres familles (10 %), des variants ont été trouvés dans des gènes candidats jugés plausibles. Toutefois, l'absence d'ADN parental

n'a pas permis la réalisation des analyses de ségrégation nécessaires pour les classer formellement comme pathogènes. Par ailleurs, la réalisation d'une biopsie musculaire semble avoir facilité l'identification génétique : des mutations ont été retrouvées pour 42 % des familles avec biopsie, contre seulement 14 % parmi celles n'en ayant pas eu (Figure 1B).

Enfin, 47 gènes ont été impliqués. Quatre d'entre eux représentent la majorité des diagnostics (49 %), soit par ordre décroissant : *RYR1* (*ryanodine receptor 1*) (24 %), *NEB* (*nebulin*) (12 %), *TTN* (*titin*) (7 %) et *ACTA1* (*actin alpha 1*) (7 %) (Figure 2).

Mise en évidence de nouvelles corrélations génotype-phénotype

Parmi les 123 familles avec un diagnostic génétique confirmé, seules 44 (36 %) présentaient des mutations dans un gène déjà impliqué dans les myopathies et avec un phénotype clinique classique. C'est le cas, par exemple, des myopathies à némaline avec mutations hétérozygotes composites dans le gène *NEB*, ou des mutations hétérozygotes dans *ACTA1*.

En parallèle, une proportion plus importante de familles (54 familles, soit 44 %) présentait des variants pathogènes dans des gènes de myopathies, mais avec un

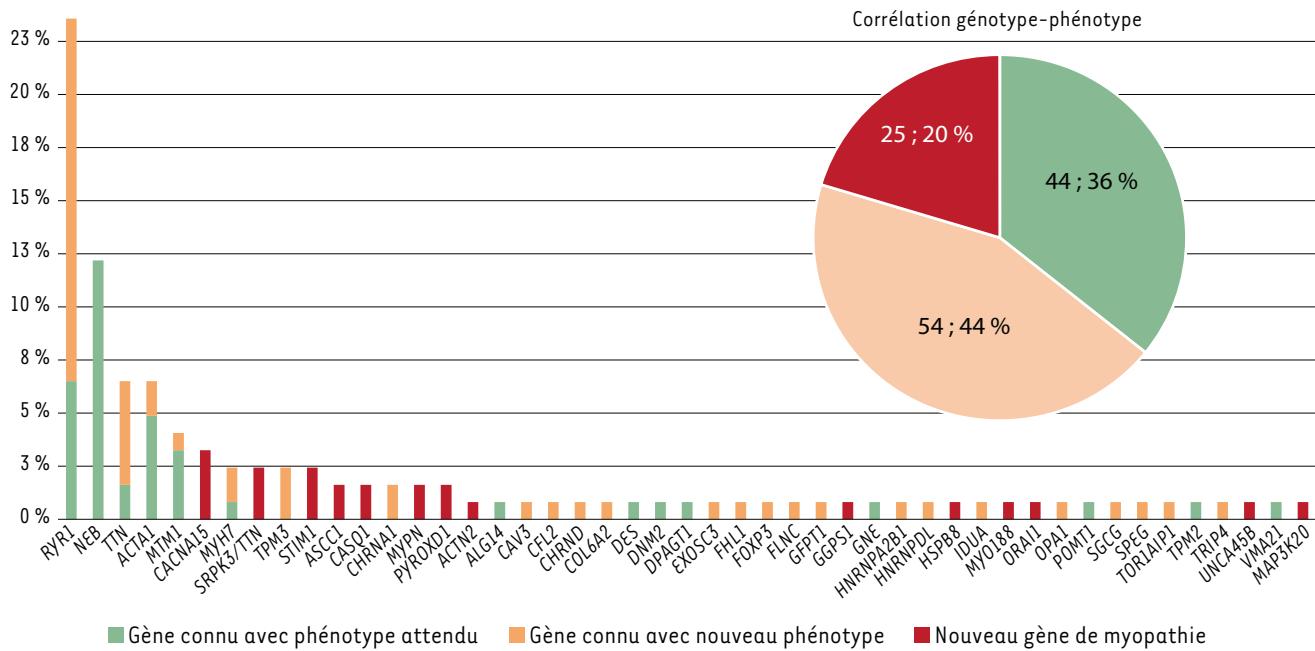


Figure 2. Détails des gènes de myopathies identifiés. Dans l'histogramme, les pourcentages indiquent la proportion de familles porteuses de mutations dans un gène donné. Les nouveaux gènes identifiés dans le cadre du projet MYOCAPTURE sont représentés en rouge. Pour les gènes de myopathies déjà connus, les pourcentages de patients présentant un phénotype classique (en vert) ou un phénotype atypique (en saumon) sont indiqués. La répartition globale des mutations est illustrée dans le camembert.

phénotype atypique au moment de leur inclusion (Figure 2). Ces gènes étaient précédemment associés à :

- d'autres formes de myopathies congénitales, par exemple des mutations dans *RYR1* [7, 8] ou *TTN* [9] identifiées chez des patients atteints de myopathies centronucléaires (CNM pour *centronuclear myopathies*) ;
- des dystrophies musculaires, au travers de *HNRNPD* (*heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D like*) [10], *TOR1AIP1* (*torsin 1A interacting protein 1*) [11] ou *TRIP4* (*thyroid hormone receptor interactor 4*) [12, 13] ;
- des neuropathies périphériques, avec *ASCC1* (*activating signal cointegrator 1 complex subunit 1*) [14] ou *HSPB8* (*heat shock protein family B (small) member 8*) [15] ;
- des myasthénies congénitales ou des canalopathies, avec *CHRNA1* (*cholinergic receptor nicotinic alpha 1 subunit*), *CHRND* (*cholinergic receptor nicotinic delta subunit*) ou *CACNA1S* (*calcium voltage-gated channel subunit alpha1 S*) [16] ;
- des cardiopathies, avec *MYPN* (*myopalladin*) [17] ;
- des syndromes sans atteinte neuromusculaire connue jusqu'alors. Par exemple *IDUA* (*alpha-L-iduronidase*) est retrouvé ici chez un patient présentant une myopathie à cores, porteur d'un variant homozygote responsable du syndrome de Scheie [18].

Identification de nouveaux gènes

Nous avons donc rapporté pour neuf familles, les premiers variants pathogènes causant une myopathie primitive dans quatre gènes

auparavant associés à d'autres maladies neuromusculaires ou cardiaques : *ASCC1*, *HSPB8*, *CACNA1S* et *MYPN*. Par ailleurs, pour 16 autres familles, nous avons identifié des variants pathogènes dans 10 nouveaux gènes de myopathies, non connus antérieurement pour être associés à des pathologies génétiques (Figure 2). Il s'agit des gènes *ACTN2* (*actinin alpha 2*) [19], *CASQ1* (*calsequestrin 1*) [20, 21], *GPPS1* (*geranylgeranyl diphosphate synthase 1*) [22], *MAP3K20/ZAK* (*mitogen-activated protein kinase kinase kinase 20*) [23], *ORAI1* (*ORAI calcium release-activated calcium modulator 1*) [24-26], *MYO18B* (*myosin XVIIIB*) [27, 28], *PYROXD1* (*pyridine nucleotide-disulphide oxidoreductase domain 1*) [29, 30], *SRPK3* (*SRSF protein kinase 3*) [31], *STIM1* (*stromal interaction molecule 1*) [32-34] et *UNC45B* (*Unc-45 myosin chaperone B*) [35]. La description des phénotypes associés est présentée dans le tableau 1. Ces gènes ont fait l'objet de validations fonctionnelles précédemment publiées, montrant l'impact pathogène des variants détectés, via des modèles cellulaires et animaux.

Hétérogénéité génotypique et phénotypique

Grâce aux données génétiques de cette étude, nous avons pu montrer une corrélation phénotype-génotype plus complexe que celle déjà décrite dans les myopathies

Nouveaux gènes de myopathies	Phénotypes associés	Référence(s)
<i>STIM1</i>	Myopathie à agrégats tubulaires (TAM)	[32-34]
<i>ORAI1</i>	Myopathie à agrégats tubulaires (TAM)	[24-26]
<i>CASQ1</i>	Myopathie à agrégats tubulaires (TAM)	[20, 21]
<i>PYROXD1</i>	Myopathie avec noyaux internalisés et désorganisation myofibrillaire	[29, 30]
<i>MAP3K20</i>	Myopathie centronucléaire (CNM)	[23]
<i>UNC45B</i>	Myopathie avec cores excentriques, noyaux internalisés et désorganisation myofibrillaire	[35]
<i>MYO18B</i>	Myopathie à némaline (NM)	[27, 28]
<i>ACTN2</i>	Myopathie à cores centraux avec aspect dentelé des lignes Z	[19]
<i>GGPS1</i>	Dystrophie musculaire avec surdité neurosensorielle et insuffisance ovarienne	[22]
<i>SRPK3/TTN^a</i>	Myopathie à cores, noyaux internalisés et désorganisation myofibrillaire	[31]

Tableau 1. Nouveaux gènes de myopathies congénitales. ^a Digénisme.

congénitales. Concernant l'hétérogénéité phénotypique associée à un gène donné, nous avons observé un chevauchement génétique entre les cohortes des myopathies à cores, à némaline et centronucléaires, impliquant notamment *CACNA1S*, *RYR1*, *TPM3* (*tropomyosin 3*) et *TTN*. À l'inverse, certaines anomalies structurales plus rares, comme la TAM, semblent impliquer d'autres gènes spécifiques (Figure 3).

Discussion

L'objectif du projet de recherche MYOCAPTURE était d'identifier de nouveaux gènes de myopathies congénitales et de faciliter le diagnostic génétique des futurs patients, tout en testant le séquençage haut débit non ciblé. Pour cela, 310 familles atteintes de MC sans diagnostic moléculaire ont été regroupées en cohortes homogènes sur des critères cliniques et histopathologiques, puis séquencées en exome. Des mutations ont été identifiées dans 50 % des cas, dont 79 % ont conduit à un diagnostic définitif.

Fait notable, seuls 36 % des patients diagnostiqués présentaient une mutation dans un gène de myopathie connu avec un phénotype concordant, ce qui implique que 64 % des diagnostics auraient été manqués si l'analyse s'était limitée à des panels de gènes ciblant certains sous-types de myopathies. Ces résultats soulignent également l'importance et les limites des évaluations cliniques et histologiques pour guider avec précision le diagnostic moléculaire. Par ailleurs, le projet MYOCAPTURE a mis en lumière l'importante hétérogénéité génétique et phénotypique des myopathies congénitales, et il a permis l'identification de 14 nouveaux gènes, dont dix qui n'avaient jamais été associés à des maladies génétiques et quatre connus jusque-là pour des pathologies non musculaires.

En résolvant un grand nombre de cas, le projet MYOCAPTURE a significativement contribué à l'amélioration de la prise en charge des familles concernées. L'identification du gène en cause permet en effet

de nommer plus précisément la pathologie, apportant une meilleure reconnaissance de la maladie pour les patients et leurs proches. Elle permet également un suivi clinique plus ciblé, comme la surveillance cardiaque dans les myopathies liées à *MYH7* ou *TTN*, ou la prise de précautions anesthésiques en cas de mutations dans *RYR1*. Dans certains cas, un traitement peut être envisagé, comme l'utilisation d'inhibiteurs de l'acétyl-cholinestérase dans certaines formes de myasthénies congénitales. Enfin, le diagnostic moléculaire ouvre aussi la voie à un conseil génétique adapté ainsi qu'à l'inclusion dans des essais cliniques ciblés. Malgré ces performances, environ 50 % des familles étudiées restent tout de même sans diagnostic. Pour rappel, l'inclusion dans le projet nécessitait l'exclusion par séquençage Sanger des gènes majeurs. Ceci peut notamment s'expliquer par une moins bonne couverture des régions introniques/intergéniques par l'exome et ses limites pour détecter des anomalies structurales importantes (délétions, inversions...). Une approche génomique, voire combinée à des techniques « omiques » de type transcriptomique, pourrait en partie dépasser ces limites [36]. Une autre explication est que l'ADN séquencé étant extrait majoritairement du sang, la détection de mutations mosaïques limitées au tissu musculaire est difficile. Enfin, la validation des variants de signification incertaine reste un problème majeur.

Hétérogénéité phénotypique et génétique

Seuls 36 % des cas diagnostiqués présentaient un phénotype classiquement associé au gène identifié. Pour les

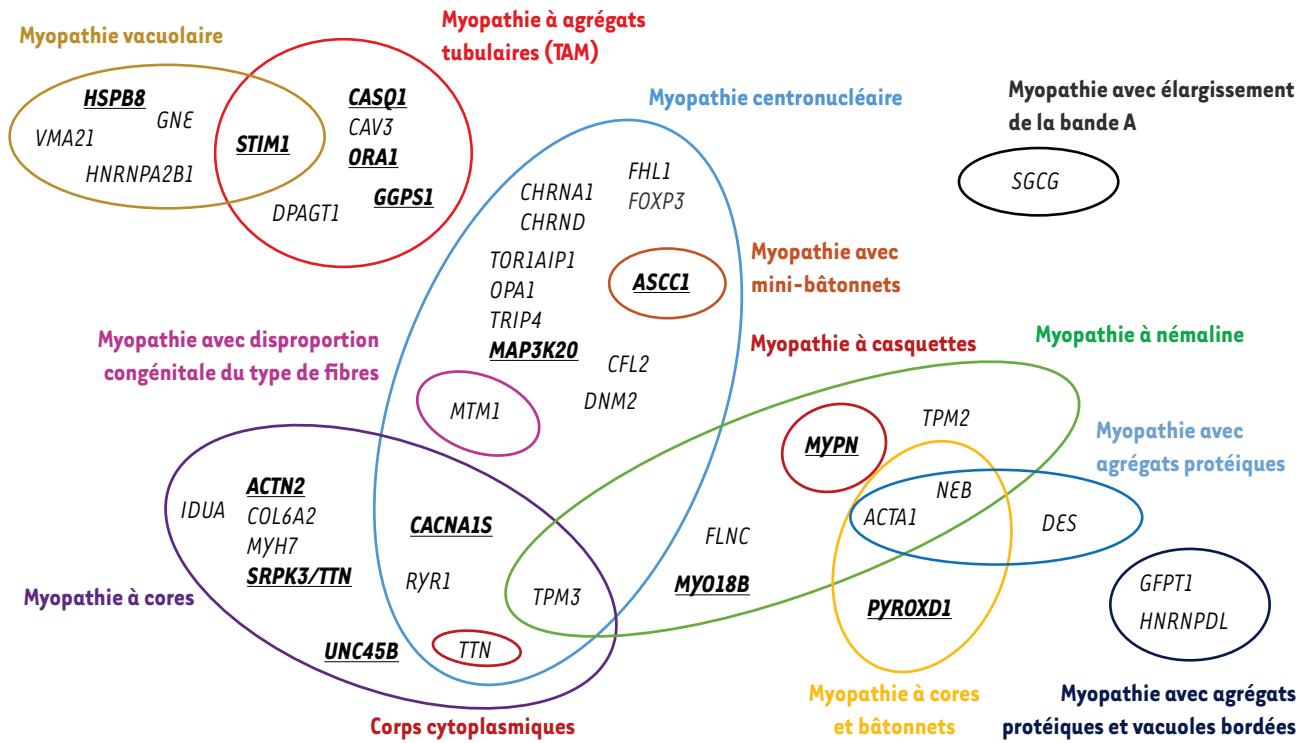


Figure 3 : Raffinement de la stratification des myopathies par analyse combinée géno-phénotypique. Dans la cohorte MYOCAPTURE, des mutations ont été identifiées dans 48 gènes. Ce schéma illustre la répartition de ces gènes selon les phénotypes histologiques et cliniques, ainsi que les chevauchements entre ces phénotypes. Les gènes nouvellement associés à une myopathie congénitale dans ce projet sont indiqués en gras et soulignés.

autres cas, les mutations ont été identifiées dans des gènes habituellement impliqués dans d'autres types de myopathies (37 %), dans des syndromes myasthéniques congénitaux (3,5 %), dans d'autres syndromes (3,5 %) ou encore dans des nouveaux gènes (20 %) (Figures 2 et 3).

Un biais de classification lié au lieu d'inclusion ne peut cependant être exclu, ayant potentiellement conduit à la constitution de cohortes moins homogènes qu'attendu. En effet, si la majorité des biopsies a été examinée par l'unité Morphologie de l'Institut de Myologie, permettant une certaine homogénéisation de la classification, les critères utilisés peuvent varier suivant les centres. Ainsi, certains histologistes peuvent définir une myopathie centronucléaire par la présence d'un nombre important de myofibres avec noyaux centralisés, quand d'autres considèrent une présence importante de noyaux internalisés [7, 8]. Par ailleurs, toutes les biopsies musculaires n'ont pas bénéficié d'une analyse en microscopie électronique, ce qui aurait pu affiner la classification de certains cas ambigus. Aussi, les jeunes patients ne montrent pas forcément tout le spectre des anomalies histologiques classiques. De façon intéressante, nous avons montré le partage d'anomalies histopathologiques similaires entre des patients porteurs de mutations dans des gènes distincts : présence de cores, désorganisation myofibrillaire et noyaux anormalement localisés pour les patients *CACNA1S* [16], structures *core-like*, désorganisation myofibrillaire et noyaux centralisés pour les

patients *TTN* [37], bâtonnets, structures en casquette et noyaux internalisés pour les patients *TPM3* [38]. Ces observations illustrent les limites d'une classification uniquement basée sur les critères cliniques et histopathologiques, et soulignent l'importance du recours à une analyse génétique la plus large possible pour le diagnostic précis des myopathies.

Nouveaux gènes de myopathies

Dans cette étude, 10 gènes précédemment non associés à une maladie musculaire, et 4 gènes précédemment liés à d'autres affections neuromusculaires/cardiaques, ont été identifiés. Leur validation a reposé sur l'identification de plusieurs familles partageant un tableau clinique et histologique similaires, la confirmation *in vitro* de l'impact des variants identifiés sur l'ARN, l'expression ou la fonction protéique, et l'utilisation de modèles *in vivo* (souris, poisson zèbre) pour reproduire certains phénotypes observés chez les patients. Identifier ces nouveaux gènes peut permettre, pour ces patients nouvellement diagnostiqués, d'aboutir à des thérapies ciblées, comme par exemple des stratégies de thérapie génique ou pharmacologique.

Conclusion

Cette étude confirme l'intérêt du séquençage de tous les gènes du génome dans le diagnostic des myopathies congénitales non étiquetées. Cette approche non ciblée se révèle particulièrement pertinente dans un contexte d'importante hétérogénéité génétique et phénotypique. Malgré cette complexité, nos résultats soulignent également la valeur ajoutée de la biopsie musculaire qui demeure un outil essentiel pour orienter l'interprétation des données moléculaires. Et bien que non intégrée au protocole MYOCAPTURE, l'imagerie par IRM s'impose aujourd'hui comme une méthode précieuse pour guider le diagnostic des myopathies.

Le projet MYOCAPTURE a donc permis l'identification de 14 nouveaux gènes impliqués dans les myopathies, révélant ainsi des mécanismes pathogènes inédits et ouvrant la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques. Enfin, dans l'ensemble, ce travail met en évidence l'importance de maintenir une collaboration étroite entre généticiens, cliniciens et histologistes, indispensable pour continuer à améliorer nos capacités diagnostiques et, à terme, optimiser la prise en charge des patients. ♦

SUMMARY

The MYOCAPTURE project: Capturing the elusive mutations behind congenital myopathies

A significant number of patients with congenital myopathy remain undiagnosed, complicating their clinical management, genetic counseling, and limiting access to therapeutic trials or existing treatments. This study, conducted as part of the MYOCAPTURE research project, aimed to identify novel mutations and genes by analyzing the exome of 310 families affected by genetically undiagnosed congenital myopathies. A genetic diagnosis was established for 123 families (40%). Among the diagnosed cases, only 44 (36%) had mutations in a known gene associated with a classical phenotype. Fifty-five families (44%) had mutations in known genes but associated with atypical phenotypes. And in 20% of the cases, we identified the involvement of 14 novel myopathy genes. This study highlights the relevance of untargeted high-throughput sequencing, such as exome sequencing, for the diagnosis of congenital myopathies and contributes to improving their clinical management. ♦

PRIX SFM

Yvan de Feraudy a reçu le prix Coup de pouce lors des journées de la Société française de myologie (SFM) 2024.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Cassandri D, Trovato R, Rubegni A, et al. Congenital myopathies: clinical phenotypes and new diagnostic tools. *Ital. J. Pediatr.* 2017 ; 43 (1) : 101.
2. North KN, Wang CH, Clarke N, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul. Disord. NMD* 2014 ; 24 (2) : 97-116.
3. Romero NB. Centronuclear myopathies: a widening concept. *Neuromuscul. Disord. NMD* 2010 ; 20 (4) : 223-228.
4. Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat. Rev. Neurol.* 2018 ; 14 (3) : 151-167.
5. Schartner V, Romero NB, Donkervoort S, et al. Dihydropyridine receptor (DHPR, CACNA1S) congenital myopathy. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2017 ; 133 (4) : 517-533.
6. Feraudy Y de, Vandroux M, Romero NB, et al. Exome sequencing in undiagnosed congenital myopathy reveals new genes and refines genes-phenotypes correlations. *Genome Med.* 2024 ; 16 (1) : 87.
7. Bevilacqua JA, Monnier N, Bitoun M, et al. Recessive RYR1 mutations cause unusual congenital myopathy with prominent nuclear internalization and large areas of myofibrillar disorganization. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2011 ; 37 (3) : 271-284.
8. Wilmshurst JM, Lillis S, Zhou H, et al. RYR1 mutations are a common cause of congenital myopathies with central nuclei. *Ann. Neurol.* 2010 ; 68 (5) : 717-726.
9. Ceyhan-Birsoy O, Agrawal PB, Hidalgo C, et al. Recessive truncating titin gene, TTN, mutations presenting as centronuclear myopathy. *Neurology* 2013 ; 81 (14) : 1205-1214.
10. Berardo A, Lornage X, Johari M, et al. HNRNPD1-related muscular dystrophy: expanding the clinical, morphological and MRI phenotypes. *J. Neurol.* 2019 ; 266 (10) : 2524-2534.
11. Lornage X, Mallaret M, Silva-Rojas R, et al. Selective loss of a LAPI isoform causes a muscle-specific nuclear envelopopathy. *Neurogenetics* 2021 ; 22 (1) : 33-41.
12. Davignon L, Chauveau C, Julien C, et al. The transcription coactivator ASC-1 is a regulator of skeletal myogenesis, and its deficiency causes a novel form of congenital muscle disease. *Hum. Mol. Genet.* 2016 ; 25 (8) : 1559-1573.
13. Villar-Quiles RN, Catervi F, Cabet E, et al. ASC-1 is a Cell Cycle Regulator Associated with Severe and Mild Forms of Myopathy. *Ann. Neurol.* 2020 ; 87 (2) : 217-232.
14. Böhm J, Malfatti E, Oates E, et al. Novel ASC1 mutations causing prenatal-onset muscle weakness with arthrogryposis and congenital bone fractures. *J. Med. Genet.* 2019 ; 56 (9) : 617-621.
15. Echaniz-Laguna A, Lornage X, Lannes B, et al. HSPB8 haploinsufficiency causes dominant adult-onset axial and distal myopathy. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2017 ; 134 (1) : 163-165.
16. Schartner V, Romero NB, Donkervoort S, et al. Dihydropyridine receptor (DHPR, CACNA1S) congenital myopathy. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2017 ; 133 (4) : 517-533.
17. Lornage X, Malfatti E, Chéraud C, et al. Recessive MYPN mutations cause cap myopathy with occasional nemaline rods. *Ann. Neurol.* 2017 ; 81 (3) : 467-473.
18. Scott HS, Litjens T, Nelson PV, et al. Identification of mutations in the alpha-L-iduronidase gene (IDUA) that cause Hurler and Scheie syndromes. *Am. J. Hum. Genet.* 1993 ; 53 (5) : 973-986.
19. Lornage X, Romero NB, Grosgeat CA, et al. ACTN2 mutations cause "Multiple structured Core Disease" (MsCD). *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2019 ; 137 (3) : 501-519.
20. Barone V, Del Re V, Gamberucci A, et al. Identification and characterization of three novel mutations in the CASQ1 gene in four patients with tubular aggregate myopathy. *Hum. Mutat.* 2017 ; 38 (12) : 1761-1773.
21. Böhm J, Lornage X, Chevessier F, et al. CASQ1 mutations impair calsequestrin polymerization and cause tubular aggregate myopathy. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2018 ; 135 (1) : 149-151.
22. Foley AR, Zou Y, Dunford JE, et al. GPPS1 Mutations Cause Muscular Dystrophy/Hearing Loss/Ovarian Insufficiency Syndrome. *Ann. Neurol.* 2020 ; 88 (2) : 332-347.
23. Vasli N, Harris E, Karamchandani J, et al. Recessive mutations in the kinase ZAK cause a congenital myopathy with fibre type disproportion. *Brain J. Neurol.* 2017 ; 140 (1) : 37-48.
24. Böhm J, Bulla M, Urquhart JE, et al. ORAI1 Mutations with Distinct Channel Gating Defects in Tubular Aggregate Myopathy. *Hum. Mutat.* 2017 ; 38 (4) : 426-438.
25. Endo Y, Noguchi S, Hara Y, et al. Dominant mutations in ORAI1 cause tubular aggregate myopathy with hypocalcemia via constitutive activation of store-operated Ca^{2+} channels. *Hum. Mol. Genet.* 2015 ; 24 (3) : 637-648.
26. Garibaldi M, Fattori F, Riva B, et al. A novel gain-of-function mutation in ORAI1 causes late-onset tubular aggregate myopathy and congenital miosis. *Clin. Genet.* 2017 ; 91 (5) : 780-786.

27. Malfatti E, Böhm J, Lacène E, et al. A Premature Stop Codon in MYO18B is Associated with Severe Nemaline Myopathy with Cardiomyopathy. *J. Neuromuscul. Dis.* 2015 ; 2 (3) : 219-227.
28. Alazami AM, Kentab AY, Fageih E, et al. A novel syndrome of Klippel-Feil anomaly, myopathy, and characteristic facies is linked to a null mutation in MYO18B. *J. Med. Genet.* 2015 ; 52 (6) : 400-404.
29. Lornage X, Schartner V, Balbuena I, et al. Clinical, histological, and genetic characterization of PYROXD1-related myopathy. *Acta Neuropathol. Commun.* 2019 ; 7 (1) : 138.
30. O'Grady GL, Best HA, Szalai TE, et al. Variants in the Oxidoreductase PYROXD1 Cause Early-Onset Myopathy with Internalized Nuclei and Myofibrillar Disorganization. *Am. J. Hum. Genet.* 2016 ; 99 (5) : 1086-1105.
31. Töpf A, Cox D, Zaharieva IT, et al. Digenic inheritance involving a muscle-specific protein kinase and the giant titin protein causes a skeletal muscle myopathy. *Nat. Genet.* 2024 ; 56 (3) : 395-407.
32. Böhm J, Chevessier F, Maues De Paula A, et al. Constitutive activation of the calcium sensor STIM1 causes tubular-aggregate myopathy. *Am. J. Hum. Genet.* 2013 ; 92 (2) : 271-278.
33. Nesin V, Wiley G, Kousi M, et al. Activating mutations in STIM1 and ORAI1 cause overlapping syndromes of tubular myopathy and congenital miosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2014 ; 111 (11) : 4197-4202.
34. Morin G, Biancalana V, Echaniz-Laguna A, et al. Tubular aggregate myopathy and Stormorken syndrome: Mutation spectrum and genotype/phenotype correlation. *Hum. Mutat.* 2020 ; 41 (1) : 17-37.
35. Donkervoort S, Kutzner CE, Hu Y, et al. Pathogenic Variants in the Myosin Chaperone UNC-45B Cause Progressive Myopathy with Eccentric Cores. *Am. J. Hum. Genet.* 2020 ; 107 (6) : 1078-1095.
36. Cummings BB, Marshall JL, Tukiainen T, et al. Improving genetic diagnosis in Mendelian disease with transcriptome sequencing. *Sci. Transl. Med.* 2017 ; 9 (386) : eaal5209.
37. Ceyhan-Birsoy O, Agrawal PB, Hidalgo C, et al. Recessive truncating titin gene, TTN, mutations presenting as centronuclear myopathy. *Neurology* 2013 ; 81 (14) : 1205-1214.
38. Malfatti E, Schaeffer U, Chapon F, et al. Combined cap disease and nemaline myopathy in the same patient caused by an autosomal dominant mutation in the TPM3 gene. *Neuromuscul. Disord.* *NMD* 2013 ; 23 (12) : 992-997.

TIRÉS À PART

Y. de Feraudy

23^{ème} Édition

sfm
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MYOLOGIE

*Journées de la Société
Française de Myologie*

18 - 20 Novembre 2026
MONTELLIER

**SAVE
THE
DATE**



INFORMATIONS
Agence ATouTCom Event - jsfm@atoutcom.com - www.atoutcom.com

ATOUT.COM
Agence événementielle



Journée Cœur-Muscle Filnemus

Améliorer la prise en charge des atteintes cardiaques dans les maladies neuromusculaires

Gaëlle Kpalma¹⁻³, Gisèle Bonne^{2,3},
Emmanuelle Salort-Campana^{2,4}, Karim Wahbi^{2,5,6}



Les atteintes cardiaques constituent une complication fréquente et parfois sous-diagnostiquée dans les pathologies neuromusculaires. Ces atteintes peuvent évoluer silencieusement et compromettre le pronostic vital du patient. Il est donc essentiel de réaliser un dépistage précoce associé à un suivi cardiological régulier, nécessitant une collaboration étroite entre neurologues, neuropédiatres et cardiologues. Ainsi, l'intégration de la surveillance cardiaque dans le parcours de soin neuromusculaire est aujourd'hui indispensable.

C'est dans ce contexte que les docteurs Gisèle Bonne et Emmanuelle Salort-Campana et le professeur Karim Wahbi, sous l'égide de la filière de santé Filnemus, ont initié en 2023 les Journées Cœur-Muscle. Cet événement a pour ambition de réunir les acteurs de terrain – cliniciens et chercheurs – autour d'une même problématique : améliorer la compréhension, le repérage précoce et la prise en charge des atteintes cardiaques associées aux maladies neuromusculaires.

Ces journées sont l'occasion d'échanges multidisciplinaires permettant d'aborder les manifestations cardiaques dans toute la diversité clinique et génétique des pathologies neuromusculaires, de valoriser les initiatives novatrices et de mettre en lumière des projets de recherche prometteurs.

Cette année, le programme était riche et diversifié

Coté clinique, le docteur Rabah Ben Yaou a effectué une revue de la littérature sur les corrélations génotype/phénotype dans les laminopathies et le docteur Denis Duboc a présenté le diagnostic et le traitement des atteintes cardiaques dans la dystrophie musculaire congénitale liée à *LAMA2* (déficit en mérösine).

Coté recherche, nous avons eu l'occasion de découvrir la plateforme académique MIRACL.ai grâce à la présentation du docteur Théo Pezel. Cette plateforme permet d'effectuer des analyses multimodales intégrant des données issues de divers examens cardiaques (ECG,

scanner, IRM, etc.). MIRACL.ai réalise une activité de support en recherche clinique et permet l'exploitation et la valorisation des données multimodales. Elle est actuellement impliquée dans un projet multicentrique sur la myopathie de Duchenne. Le docteur Denis Furling a quant à lui présenté les résultats d'un projet sur la dystrophie myotonique de type 1 (DM1), dont les patients présentent un risque accru de mort subite due à des défauts du système électrique cardiaque et à des événements de thrombose veineuse. L'édition de 2025 a rencontré un grand succès avec une satisfaction de 5/5 pour 81 % des participants et une très bonne appréciation du contenu du programme.

Enfin, forts du succès des deux premières éditions, nous renouvelerons les journées Cœur-Muscle au printemps 2026. Si vous êtes intéressés, n'hésitez pas à consulter régulièrement l'agenda de Filnemus : <https://www.filnemus.fr/les-evenements-filnemus/agenda>. ♦

Filnemus Heart-Muscle Day: Improving cardiac management in neuromuscular diseases

LIENS D'INTÉRÊT

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

TIRÉS À PART

G. Kpalma

► La myologie se développe lentement mais sûrement sur le continent africain. L'Afrique du Nord a déjà montré le chemin, mais l'Afrique sub-saharienne n'est pas en reste. Plusieurs initiatives récentes tendent à accélérer ce développement au sein d'un continent considéré, à juste raison, comme doté d'un énorme potentiel. ◀



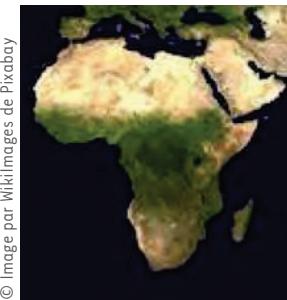
Une passation de témoin en douceur

Le temps des pionniers de la myologie africaine, à l'instar de contributeurs maghrébins comme Mongi Ben Hamida en Tunisie et bien d'autres, est révolu. Leur héritage demeure impressionnant. Bon nombre de myopathies et de neuropathies héréditaires ont vu leurs causes élucidées au niveau moléculaire grâce à des échantillons d'ADN prélevés auprès de patients et de familles d'Afrique du Nord [1]. On pense en particulier aux dystrophies musculaires des ceintures (LGMD pour *Limb Girdle Muscular Dystrophy*) comme la *Severe Childhood Autosomal Recessive Muscular Dystrophy* ou SCARMD, rebaptisée ultérieurement LGMD-R5 liée au gène *SGCG* (*sarcoglycan gamma*), ou la LGMD-R9 liée au gène *FKRP* (*fukutin-related protein*), ou encore certaines formes récessives autosomiques de maladie de Charcot-Marie-Tooth [2]. Un grand nombre de ces travaux a été conduit en collaboration avec des équipes françaises, le plus souvent avec le soutien direct ou indirect de l'AFM-Téléthon, mais aussi avec d'autres équipes étrangères.

Une nouvelle génération de myologues cliniciens africains a donc pris les commandes, mais dans un contexte socio-économique et géopolitique à l'évidence différent. Les défis auxquels ils font désormais face ne sont plus les mêmes. Il s'agit moins d'identifier des gènes nouveaux, même si le continent regorge de « pépites » inexploitées sans doute pour quelque temps encore, mais plutôt d'apporter des confirmations de diagnostic en routine, et cela à un moindre coût. Il faut enfin gérer les attentes, pour ne pas dire les frustrations, vis-à-vis des thérapies innovantes qui sont désormais disponibles de l'autre côté de la Méditerranée, mais pour

Africa miologica : terra quasi incognita ?

J. Andoni Urtizberea¹, Ghislain Nda'h-Sekou²,
 Sonia Nouioua³, Maroufou Jules Alao⁴,
 Alassane Baneye Maïga^{5, 6}, Abass Fode-Cisse⁷,
 Aimé Lumaka⁸, Pedro Rodriguez^{9, 10}, France Leturcq¹¹



© Image par Wikimedias de Pixabay

l'instant très peu, voire pas du tout, accessibles sur le continent africain. L'ouverture des pays sub-sahariens francophones à la myologie est, elle, plus récente, et laisse espérer des collaborations tout aussi fructueuses. Ces projets de coopération concernent un nombre grandissant de pays de la sous-région de l'Afrique de l'Ouest (Sénégal, Guinée, Mali, Burkina-Faso, Niger, Côte d'Ivoire et Bénin, entre autres). Ils sont le fruit de l'impulsion initiale donnée par le Réseau ouest africain de prise en charge des myopathies (ROAMY), co-animé par la Fondation Internationale Tierno et MARIAM (FITIMA) et par des cliniciens de la région depuis 2009 [3]. Ces actions communes s'étendent désormais aux pays limitrophes d'Afrique centrale comme le Gabon, le Cameroun et la République démocratique du Congo (RDC) avec lesquels des liens ont été noués et où plusieurs missions ont été récemment effectuées. Le développement de la myologie dans les pays anglophones d'Afrique n'est pas oublié pour autant, mais il fait appel à d'autres réseaux, notamment ceux pilotés à partir de l'ancienne puissance coloniale dans cette partie du monde, à savoir le Royaume-Uni. On citera en particulier les travaux collaboratifs des neurologues et généticiens de *Queens Square* à Londres associés à ceux d'Afrique du Sud ; les premiers disposant de financements et de capacités de séquençage inégalées pour conduire à terme des études génétiques de très bon niveau. On citera également, dans un autre registre, l'implication très appréciée de neurologues américains en Zambie, notamment pour la formation des jeunes médecins d'Afrique australie.

¹ Institut de Myologie, Paris, France

² FHU, CHU Raymond Poincaré, Garches, France

³ Service de neurologie, EHS El Maham Cherchell Tipaza, Algérie

⁴ Service de pédiatre, CHU-MEL, Cotonou, Bénin

⁵ Division of Human Genetics, Faculty of Health Sciences, UCT, Cape Town, South Africa

⁶ Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie, USTTB, Bamako, Mali

⁷ Service de neurologie, CHU Ignace Deen, Conakry, Guinée

⁸ CHU Kinshasa, Congo RDC

⁹ Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal

¹⁰ Centro Nacional de Análisis Genómico, Barcelona, Espagne

¹¹ Laboratoire de biochimie génétique, Hôpital Cochin, Paris, France

andoni.urtizberea@gmail.com



Précisons qu'en Afrique, si les disciplines traditionnelles comme la pédiatrie ou la neurologie ont du mal à consacrer du temps et des moyens aux seules maladies neuromusculaires, les généticiens semblent, eux, mieux structurés et plus actifs comme le prouve la mise en place programmée de centres de référence régionaux pour la génétique, le tout grâce à des financements conséquents obtenus auprès de plusieurs bailleurs de fonds internationaux [4]. Le patrimoine génétique de l'Afrique intéresse, qu'on se le dise ! On peut aussi espérer que les myologues africains puissent, à terme, s'appuyer sur ces structures, a priori ouvertes à collaboration, pour mener à bien leurs propres travaux scientifiques.

L'épidémiologie des maladies neuromusculaires en Afrique

L'épidémiologie des maladies neuromusculaires en Afrique est encore très parcellaire, faute d'études à grande échelle et de publications d'importantes séries dans des revues à forte visibilité. D'où la référence au terme de *terra quasi incognita* dans le titre du présent article. Seules certitudes : la fréquence des pathologies autosomiques récessives est plus élevée qu'ailleurs du fait d'une consanguinité ambiante (surtout entre cousins germains) dans certaines communautés. De plus, les familles nombreuses restent la règle en Afrique, peu de pays de la région ayant véritablement accompli leur transition démographique. Ceci est encore plus vrai dans les pays sahéliens où les taux de fécondité figurent parmi les plus élevés au monde. L'urbanisation et/ou le développement économique n'ont pas freiné cette endogamie qui a des racines très profondes. Dans certaines zones géographiques, elle est même comparable à celle observée au Moyen-Orient et dans la région du golfe arabo-persique. Cette forte consanguinité vient souvent brouiller les cartes des algorithmes diagnostiques, dans un sens comme dans un autre. On a cru par exemple qu'il y avait plus de SCARMD au Maghreb que de cas de dystrophie musculaire de Duchenne, ce qui n'est pas tout à fait vérifié sur le terrain. À l'inverse, la notion de consanguinité au sein d'une famille donnée doit orienter d'emblée vers une pathologie autosomique récessive, voire vers deux pathologies récessives différentes, y compris neuromusculaires, dans la même fratrie (ce que l'on appelle communément un « *double trouble* »).

La cartographie des maladies neuromusculaires en Afrique reste donc à faire. Les registres de patients, quand ils existent, y sont à l'état embryonnaire. Tout comme est à constituer un inventaire des variations génomiques propres aux populations africaines. Les bases de données internationales contiennent encore trop peu de données issues du séquençage à haut débit malgré les efforts louables de quelques équipes. Restent les observations sur le terrain qui constituent autant de questionnements. Pourquoi, par exemple, très peu de cas de dystrophie myotonique de type 1 ou 2 sont inventoriés en Afrique sub-saharienne ? Y a-t-il une explication moléculaire précise ou est-ce l'incapacité à en faire le diagnostic, faute d'accès aux tests génétiques de confirmation ? Quelle est la fréquence réelle de l'amyotrophie spinale infantile (SMA) sur l'ensemble du continent ? Autant de questions pour l'instant sans réponses.

Des difficultés structurelles

« Faire aussi bien que possible avec le peu de moyens disponibles. » Telle est, en résumé, la devise de nombreux myologues africains. Tout est généralement très compliqué en Afrique lorsqu'il s'agit de valoriser des observations originales de pathologies neuromusculaires, *a fortiori* s'il s'agit de myopathies ou de neuropathies héréditaires. Peu de pays ont en effet pris le virage de la génétique. La spécialité de génétique médicale n'existe pratiquement pas en tant que telle à l'échelle du continent, à l'exception notable du Bénin, de l'Afrique du Sud et de certains pays du Maghreb. Corollaire d'une faible demande d'examens et de coûts encore rédhibitoires, les laboratoires de biologie moléculaire se comptent sur les doigts d'une main et/ou sont mutualisés avec d'autres partenaires académiques (Institut Pasteur, laboratoires universitaires dédiés aux maladies infectieuses ou à la recherche agronomique), quand ils ne sont pas carrément délégués au seul secteur privé commercial comme les laboratoires Cerba-Pasteur, Eurofins ou Centogene, pour ne citer que les principaux. D'autres freins ont été clairement identifiés : la solvabilité des personnes concernées (la majorité d'entre elles vivent en dessous du seuil de pauvreté et ont à peine les moyens de se payer, à titre d'exemple, un simple dosage biologique de créatine phosphokinase [CPK]), l'absence de vraie couverture sociale dans un très grand nombre de pays, la faible



La myologie africaine est aussi au croisement de plusieurs spécialités médicales. (DR)



Journée de formation « dystrophinopathies » à Cotonou, au Bénin, en novembre 2024. (DR)

démographie médicale notamment en matière de neurologie, et enfin, le manque d'intérêt de beaucoup de professionnels de santé vis-à-vis de ces maladies considérées le plus souvent comme rares, complexes à diagnostiquer et sans réelles perspectives thérapeutiques localement.

Un foisonnement d'initiatives

Ces dernières années ont vu une multiplication des initiatives destinées à développer les collaborations en Afrique dans le domaine des maladies neuromusculaires et, de manière plus générale, dans celui des maladies rares. Celles-ci ont pris plusieurs formes.

La formation des plus jeunes générations

Cette formation constitue un objectif prioritaire. Plusieurs dizaines de praticiens africains, qu'ils soient d'Afrique du Nord ou de l'Ouest, ont suivi ces dernières années les enseignements dispensés en France dans le domaine de la myologie. On peut citer en particulier le diplôme inter-universitaire de pathologies neuromusculaires organisé conjointement par les universités de Paris-Sorbonne et de Marseille, et les différentes versions, numériques et/ou présentielles, du programme AcadeMYO de l'Institut de Myologie (ex. *Summer School of Myology*). Certains de ces praticiens participent aux réunions annuelles des sociétés savantes du domaine (société française de myologie [SFM], société française du nerf périphérique, etc.). Les enseignements ont également pu avoir lieu sur place, à l'occasion de congrès/séminaires ou de formations pratiques agrémentées ou non de la présence d'experts venus de France. Cela a été le cas de la première école de myologie d'Afrique de l'Ouest qui a été organisée par le CHU Fann de Dakar au Sénégal en 2023 pour les résidents en neurologie de la sous-région et du Maghreb, et de la journée de formation consacrée aux dystrophinopathies en novembre 2024, à Cotonou, au Bénin.

L'école de myologie pour l'Afrique et la région *Middle-East North Africa* (MENA) qui est couplée au congrès de la société marocaine de neurophysiologie clinique, rencontre également chaque année un franc succès. Cet

événement annuel qui se déroule sur trois jours début mai et qui a toujours lieu au Maroc, est soutenu par la SFM. Il donne la possibilité aux Maghrébins et aux Subsahariens de prendre connaissance des avancées dans les différentes pathologies neuromusculaires, et de participer à de nombreux ateliers pratiques, notamment en électrophysiologie (électroneuromyogramme [ENMG]) et en échographie musculaire. Plus récemment, la filière française neuromusculaire Filnemus s'est ouverte à l'international et a permis à plusieurs médecins africains, jeunes ou moins jeunes, de participer à des formations spécifiques à Marseille ou ailleurs, notamment dans le domaine, jusqu'ici souvent délaissé, de la prise en charge au long cours des malades neuromusculaires.

Dans la droite ligne de ces actions de formation, il faut également mentionner la tenue, tous les deux ans, du COPMAN, le congrès panafricain des maladies neuromusculaires ciblant principalement des spécialistes francophones. Organisé pour la première fois à Cotonou en octobre 2023, il a permis des échanges fructueux entre équipes francophones du Nord et du Sud. La deuxième édition aura lieu du 8 au 11 octobre 2025, toujours à Cotonou (<https://website.copman.net/>).

L'aide au diagnostic

Cette aide a toujours existé dans le cadre des réseaux Nord-Sud en myologie. L'idée est de pallier l'absence, ou quasi-absence, de tests génétiques au Sud, la problématique étant superposable pour les pathologies inflammatoires du muscle où les dosages d'auto-anticorps s'avèrent souvent difficiles à organiser et restent chers. Cette aide passe par une validation clinique préalable du diagnostic présomptif, de préférence dans un cadre



collégial. Celle-ci peut se faire lors des consultations de myologie sur place ou à distance lors de discussions de cas cliniques. C'est tout l'objet des réunions de concertation pluridisciplinaire de myologie (RCP panafricaines de myologie) qui ont lieu mensuellement en visioconférence et qui réunissent pendant deux heures une cinquantaine de praticiens (neurologues, pédiatres, généticiens, anatopathologues, autres) et de représentants d'associations du continent africain.

La *Myocaravane* est une initiative originale encore plus récente. Elle a été lancée par des opérateurs hospitaliers français et béninois grâce à un financement du ministère français de la Santé dans le cadre des missions d'intérêt général et d'aides à la contractualisation (MIGAC). Son principe s'inspire des neuro-caravanes déjà opérationnelles au Sénégal à l'instigation du professeur Gallo-Diop et de ses collaborateurs. Dans les deux cas, il s'agit d'aller à la rencontre des patients et des familles concernés, à distance (relative) des CHU et des grands centres urbains. C'est ainsi qu'une délégation de sept professionnels de santé venus de France a consulté pendant deux jours, dans la périphérie de Cotonou, avec le concours de plusieurs homologues locaux. La *Myocaravane* s'est installée dans un centre missionnaire pédiatrique, puis dans les locaux d'une ONG (organisation non gouvernementale) locale pour personnes en situation de handicap. Une sensibilisation à l'éducation thérapeutique des patients a également été organisée lors de ce séjour. Sur les soixante-dix patients examinés, près de la moitié était concernée par une pathologie neuromusculaire, témoignant ainsi de bonnes capacités de repérage. Une vingtaine de prélèvements à visée diagnostique a été réalisée sur place et a fait l'objet d'une extraction d'ADN à la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou. Ces travaux exploratoires seront valorisés à terme par une publication scientifique conjointe.

Des contributions significatives au développement des connaissances

Malgré tous les obstacles rencontrés au quotidien, et dans le sillage des grandes découvertes des années 1990 au Maghreb (cf. *supra*), l'Afrique contribue de plus en plus à l'enrichissement des connaissances dans le domaine de la myologie, comme l'illustrent les trois exemples qui suivent.

La myopathie liée au gène STAC3

Cette myopathie congénitale autosomique récessive a été décrite pour la première fois en 2008 au sein de la communauté *lumbee* de Caroline du Nord aux États-Unis, au point de prendre le nom de *native american myopathy* [5]. C'est en 2013 que le gène causal, *STAC3* (*SH3 And Cysteine Rich Domain 3*), a été identifié à partir de l'isolat nord-américain [6]. Il code une protéine ayant beaucoup de similitudes avec le récepteur à la ryanodine. La même mutation causale de ce gène est apparue ultérieurement dans un nombre grandissant de patients africains ou ayant des ascendances africaines. Les dernières contributions de deux groupes distincts de chercheurs sud-africains vont dans ce sens. Plus de 100 patients y ont été diagnostiqués par séquençage à haut débit (NGS pour *next-generation sequencing*) parmi les enfants présentant un tableau de myopathie congénitale non étiquetée ou

un syndrome de King-Denborough. La piste d'un effet fondateur africain (plutôt à partir de la partie australe du continent) est donc plus que vraisemblable [7, 8]. Quant aux *Lumbees*, il apparaît désormais acquis qu'ils appartiennent à une communauté beaucoup plus métissée que ce que l'on avait imaginé, avec une contribution non négligeable d'individus d'origine africaine. D'ailleurs, et pour cette même raison, cette communauté lutte en vain depuis des décennies pour obtenir du Congrès américain l'intégralité du statut de tribu amérindienne, avec à la clé, beaucoup plus de priviléges qu'elle n'en a actuellement.

Maladie de Pompe et effet fondateur

Un autre succès réside dans la saga africaine de la glycogénose musculaire de type II (maladie de Pompe) [9]. Cette pathologie, bien que rare, existe sous forme de cluster en Guyane française. Elle touche préférentiellement la communauté dite des « Noirs marrons » (des descendants d'esclaves ayant fui les plantations sucrières) installée le long du fleuve Maroni, et tout particulièrement les nourrissons atteints de la forme à début très précoce, rapidement mortelle en l'absence de traitement. Une des mutations retrouvées en grand nombre chez ces enfants est clairement d'origine africaine, et plus précisément elle a pour point de départ les pays limitrophes du golfe de Guinée. On la retrouve aussi chez certains patients afro-américains, laissant penser qu'elle a suivi les routes de la traite négrière. Des analyses génétiques



L'Afrique est le continent avec plus fort potentiel démographique pour les cinquante prochaines années. (DR)



Myocaravane, Cotonou, Bénin, mai 2025. **1 :** Une bibliothèque communautaire transformée pour la circons- tance en salle de consulta- tions et de prélèvements. **2 :** Consultation médicale avec deux frères atteints d'amyotrophie spinale (SMA) et leur mère. **3 :** Consultation neuropédiatrique avec le professeur Kumaran Deiva. **4 :** Ghislain N'Dah-Sekou (en bleu) et l'équipe de Marius Adjagba (à droite) chargée de l'extraction d'ADN. **5 :** Participants français et béninois à la Myocaravane. (DR)

(au Sénégal, en Guinée, au Bénin et au Congo en particulier) a permis de démontrer au moins deux choses. La SMA liée au gène *SMN1* (*survival motor neuron 1*) est en fait une pathologie fré- quente en Afrique noire et elle est vraisemblable- ment sous-diagnostiquée pour de multiples raisons, à commencer par les dif- ficultés d'accès au test génétique de confirma- tion. Deuxième constat, le génotype des gènes *SMN1* et *SMN2* dans ces populations est distinct

récentes réalisées à partir d'échantillons prélevés au Bénin vont dans le sens de l'effet fondateur déjà évoqué par d'autres auteurs. Ceci permettra une meilleure détection de ces cas dans la sous-région et une amélioration du conseil génétique dans les familles touchées.

SMA et Afrique Noire

Si la SMA était connue depuis bien longtemps comme très prévalente au Maghreb, peu de données existaient concernant les populations sub-sahariennes [10]. Des chercheurs américains et maliens avaient même émis l'hypothèse que cette pathologie serait très rare dans cette partie du continent du fait d'un faible nombre d'hétérozygotes [11]. Notre propre expérience acquise ces dernières années sur le terrain

de celui observé dans le reste de la population mondiale. On observe en effet chez les parents africains d'enfants atteints de SMA, un taux anormale- ment élevé de porteurs dits « silencieux » (dits aussi 2-0) car ayant en *cis* deux copies du gène *SMN1* sur le même chromosome 5q. Ils seraient près de 10 % dans ce cas en Afrique sub-saharienne (contre 1 à 2 % dans les populations caucasiennes) [12]. On notera que cette caractéristique singulière rend plus difficile l'hypothé- tique dépistage des hétérozygotes dans ces zones géo- graphiques tout comme elle complique déjà le conseil génétique pour ces mêmes populations.



Myologie Sans Frontières

Myologie Sans Frontières (Myo-SF) est une organisation non gouvernementale (ONG) à vocation humanitaire créée en 2023 et dédiée à la promotion de cette discipline à l'intérieur et à l'extérieur de l'Hexagone, en particulier dans les pays à faibles revenus. Les zones prioritaires ciblées par les différents programmes en cours sont situées en Afrique (Afrique du Nord et Afrique subsaharienne francophone) et au Proche-Orient (Liban), sans oublier l'Amérique latine. Il s'agit pour l'essentiel de missions d'enseignement et d'aide au diagnostic (formations et/ou consultations à distance ou sur place) et d'actions de réseautage (réunions mensuelles de concertation pluridisciplinaire panafricaine de myologie, co-organisation ou sponsoring de congrès). Des actions de lobbying pour rendre plus facile l'accès aux médicaments onéreux pour les familles sans ressources de ces pays font également partie des objectifs de l'ONG. En 2023, Myo-SF a obtenu un grant éducationnel de la part du laboratoire pharmaceutique Pfizer afin de mieux faire connaître la myopathie de Duchenne en Afrique, tant au niveau des professionnels de santé que du grand public (projet Africamyo-DMD). L'association reçoit également les dons des particuliers (contact : andoni.urtizberea@gmail.com)



Aux participants à la mission Guinée-Conakry : Karinka Diawara, Male Doré, Souleymane Diallo, Courtney Baldridge, Hawa Drawé et ses collaborateurs de l'Institut supérieur de rééducation (ISR).

Aux collaborateurs de la mission Congo RDC : André Lumaka, Gerry Mubungu, Jocelyn Nonga.

Aux équipes et professionnels ivoiriens impliqués en myologie : Yaya Kamissoko, Amoro Koneman-Mansou, Evelyne Diarra, Berthe Assi, Madeleine Folquet et al.

Aux équipes et professionnels maghrébins impliquées en myologie : Ilhem Ben Turki, Emna Ferhat, Kaoutar Khabache, Abderhamane Chahidi, Nisrline Louhab, Silhem Hallal et al.

Aux équipes françaises de généticiens impliquées dans des études moléculaires à visée diagnostique : Séverine Drunat, Juliette Nectoux, Camille Verebi, ainsi que leurs techniciens respectifs.

Aux représentants d'associations de patients africains et des ONG humanitaires impliquées dans la sous-région : Brahim Ndiaye (Sénégal), Akli Aknine (Algérie), Hicham Bazzi (Maroc), Rose Okama (Côte d'Ivoire) et al., Serge Boutin (Niger).

Et de manière générale, à toutes les personnes participant aux réunions de concertation pluridisciplinaire panafricaines de myologie.

LIENS D'INTERÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Ben Hamida M, Attia N, Chabouni H, et al. Une myopathie proximale et sévère de l'enfance récessive autosomique, fréquente en Tunisie. *Rev Neurol* 1983 ; 139 (4) : 289-297.
2. Yalcouyé A, Esoh K, Landouré G, et al. Current profile of Charcot-Marie-Tooth disease in Africa: A systematic review. *J Peripher Nerv Syst* 2022 ; 27 (2) : 100-112.
3. Maroufou Alao J. ROAMY : l'expérience de quatre pays d'un jeune réseau d'Afrique de l'Ouest. *Med Sci* 2013 ; 8 : 38-29.
4. Kamga KK, Marlyse PF, Nguefack S, et al. Advancing genetic services in African healthcare: Challenges, opportunities, and strategic insights from a scoping review. *HGG Adv* 2025 ; 6 (3) : 100439.
5. Stamm DS, Aylsworth AS, Stajich JM, et al. Native American myopathy: congenital myopathy with cleft palate, skeletal anomalies, and susceptibility to malignant hyperthermia. *Am J Med Genet A* 2008 ; 146A (14) : 1832-1841.
6. Horstick EJ, Linsley JW, Dowling JJ, et al. Stac3 is a component of the excitation-contraction coupling machinery and mutated in Native American myopathy. *Nat Commun* 2013 ; 4 : 1952.
7. Schoonen M, Fassad M, Patel K, et al. Biallelic variants in RYR1 and STAC3 are predominant causes of King-Deborough Syndrome in an African cohort. *Eur J Hum Genet*, 2025 ; 33 (4) : 421-431.
8. Essop F, Dillon B, Mhlongo F, Bhengu L, et al. STAC3 disorder: a common cause of congenital hypotonia in Southern African patients. *Eur J Hum Genet*. 2025 ; 33 (1) : 14-23.
9. Elenga N, Verloes A, Mrsic Y, et al. Incidence of infantile Pompe disease in the Maroon population of French Guiana. *BMJ Paediatr Open* 2018 ; 2 (1) : e000182.
10. Quansah E, Karikari TK. Motor neuron diseases in sub-Saharan Africa: The Need for More Population-Based Studies. *Biomed Res Int* 2015 ; 2015 : 298409.
11. Sangaré M, Hendrickson B, Sango HA, et al. Genetics of low spinal muscular atrophy carrier frequency in sub-Saharan Africa. *Ann Neurol*, 2014 ; 75 (4) : 525-532.
12. Chen X, Sanchis-Juan A, French CE, et al. Spinal muscular atrophy diagnosis and carrier screening from genome sequencing data. *Genet Med* 2020 ; 22 (2) : 945-953.

TIRÉS À PART

J.A. Urtizberea

Dynamique du protéome du liquide interstitiel dans le muscle squelettique humain après un exercice exhaustif

Résumé

Le muscle squelettique fonctionne comme un organe endocrine en sécrétant des molécules bioactives appelées « myokines », aux effets autocrines, paracrines et endocrines. Libérées en réponse à l'exercice physique, ces molécules, alors appelées « exerkines », jouent un rôle clé dans les effets bénéfiques, systémiques et locaux, de l'exercice, agissant comme des molécules de signalisation entre cellules et tissus. Outre les fibres musculaires, le muscle squelettique contient diverses cellules – cellules satellites, adipocytes, fibroblastes et cellules endothéliales, immunitaires et nerveuses – qui résident dans l'espace interstitiel – la région extracellulaire entourant les myofibres – où s'opèrent la sécrétion et la communication moléculaires. Dans l'étude discutée, ce liquide interstitiel a été prélevé chez six hommes en surpoids au repos, lors d'exercices d'intensités variées (20 % et 40 % de la puissance maximale) et pendant la récupération (30 et 180 minutes après l'exercice) [1]. Grâce à la microdialyse, les chercheurs ont identifié 193 protéines communes à tous les participants. Fait notable, exercice et récupération ont eu des effets opposés sur le protéome interstitiel. Pendant l'exercice, le processus le plus régulé était l'isomérisation peptidyl-prolyl, lié au repliement des protéines et à la stabilisation de la matrice extracellulaire (MEC). Durant la récupération précoce, des protéines structurelles et contractiles ont augmenté, reflétant probablement un stress musculaire. À 180 minutes, les protéines des vésicules sécrétrices des cellules immunitaires granulocytes étaient élevées, indiquant une réponse locale au dommage musculaire.

Parmi ces protéines, le peptide bioactif LL-37 était le seul capté par le muscle après l'exercice. Un traitement par LL-37 de myotubes y a induit une augmentation du diamètre (30 %) et du nombre de noyaux par myotube (37 %). L'analyse protéomique a montré une hausse des protéines de la

Lu pour Vous

Barbara Crisol¹

© B. Crisol
(avec BioRender)



¹Sorbonne Université, Inserm,
Centre de Recherche en Myologie,
UMRS974, Paris, France
barbara.moreira-crisol@inserm.fr

MEC et une baisse des protéines contractiles musculaires, suggérant une orientation vers une composition cellulaire plus riche en MEC. La phosphoprotéomique a révélé l'activation des voies liées à la mitophagie, l'autophagie et la myogenèse, et la répression du transport d'acides aminés et de la dégradation des protéines mitochondrielles. Bien que l'activité prédictive des kinases de croissance ait augmenté, LL-37 n'a pas stimulé la synthèse protéique globale, suggérant un remodelage sans production protéique directe.

Commentaire

L'étude du liquide interstitiel par microdialyse et protéomique pour explorer la sécrétion musculaire est innovante. Elle éclaire les mécanismes par lesquels l'exercice module le profil sécrétoire musculaire. Cependant, une limite majeure est l'incapacité à identifier l'origine cellulaire précise des molécules sécrétées. En effet, le muscle contenant une population cellulaire hétérogène, des études ciblant le sécrétome spécifique à chaque type de cellules sont donc nécessaires pour préciser les sources des facteurs. L'identification de LL-37 comme agent thérapeutique potentiel est quant à elle prometteuse. Néanmoins, la caractérisation fonctionnelle de ses effets reste limitée. Des études évaluant son rôle dans des modèles de lésions musculaires et ses effets *in vivo* sont nécessaires pour confirmer sa pertinence. Enfin, la petite taille de l'échantillon et le profil métabolique spécifique (hommes en surpoids) restreignent la généralisation des résultats. Les recherches futures devront inclure des populations plus larges et variées pour mieux comprendre la variabilité du sécrétome musculaire. En conclusion, l'identification de facteurs extracellulaires induits par l'exercice est un champ émergent et prometteur, notamment dans le cadre de la recherche de molécules thérapeutiques mimant les effets de l'activité physique. Cette étude constitue une contribution précieuse, appelant des recherches complémentaires pour des applications translationnelles. ♦

Temporal dynamics of the interstitial fluid proteome in human skeletal muscle following exhaustive exercise

LIENS D'INTERET

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

RÉFÉRENCE

- Stocks B, Prats Quesada J, Mozzicato AM, et al. Temporal Dynamics of the Interstitial Fluid Proteome in Human Skeletal Muscle Following Exhaustive Exercise. *Sci. Adv.* 2025 ; 11 (5) : eadp8608.

TIRÉS À PART

B. Crisol

Mutations opposées de *DNM2* : quand myopathie et neuropathie s'équilibrent

Résumé

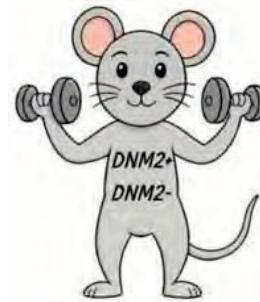
En 2005, Bitoun et collaborateurs ont identifié des mutations de la méchanoenzyme dynamine 2, codée par le gène homonyme *DNM2*, responsables d'une myopathie centronucléaire (CNM) liée à un gain de fonction. La même année, Züchner et al. ont montré que des mutations du domaine *pleckstrin homology* (PH) de *DNM2* entraînent une neuropathie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) à transmission autosomique dominante, cette fois associée à une perte de fonction. La CNM se traduit par des altérations des fibres musculaires, tandis que la CMT compromet la conduction nerveuse périphérique, les deux provoquant une faiblesse musculaire.

L'équipe de Jocelyn Laporte (IGBMC, Illkirch) a exploré la possibilité d'une compensation entre ces anomalies aux effets opposés [1]. Résultats : les souris portant simultanément les mutations *S619L* (CNM) et *K562E* (CMT) présentent une nette amélioration de la force, de la coordination motrice et de la masse musculaire, par rapport aux modèles simples. L'organisation des fibres, la distribution de la desmine et la structure de la myeline sont normalisées. Ces observations montrent qu'un excès et un déficit d'activité de *DNM2* peuvent s'annuler mutuellement, restaurant un équilibre fonctionnel. Cette découverte suggère que la modulation fine, plutôt que la simple inhibition ou surexpression, de l'activité de *DNM2* pourrait constituer une voie thérapeutique commune aux CNM et CMT.

Vignette : Générée avec une intelligence artificielle

Lu pour Vous

Kevin Milliet¹, Stéphane Vassilopoulos¹



¹ Sorbonne Université, Inserm, Institut de Myologie, Centre de Recherche en Myologie, Paris, France.
s.vassilopoulos@institut-myologie.org

Commentaire

Ce travail illustre la complémentarité entre approches génétique et physiopathologie cellulaire. En combinant deux mutations humaines à effets opposés, les auteurs montrent que le phénotype pathologique résulte d'un déséquilibre de l'activité de *DNM2* plutôt que d'un défaut d'expression tissulaire. Restaurer un niveau optimal d'activité suffit à corriger la plupart des anomalies musculaires et nerveuses, et ce de façon durable chez l'animal.

L'intérêt thérapeutique est majeur. Ces résultats confortent les stratégies visant à ajuster finement l'activité enzymatique plutôt qu'à supprimer ou surexprimer le gène, renforçant la pertinence des approches de modulation allostérique ou de « silençage » allélique sélectif. Mais quelques limites subsistent. La transposition clinique d'une double mutation compensatoire n'est pas envisageable, et les mécanismes précis de régulation de *DNM2* (interaction avec les lipides membranaires ou des partenaires tels que *BIN1* qui code l'amphiphysine 2) restent à approfondir.

Néanmoins, cette étude apporte une preuve de concept élégante. La modulation inverse de *DNM2* peut corriger deux pathologies distinctes, illustrant le potentiel de la thérapie génique de précision dans les maladies neuromusculaires. ♦

Opposite *DNM2* mutations: when myopathy and neuropathy balance each other

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Goret M, Edelweiss E, Jehl J, et al. Combining dynamin 2 myopathy and neuropathy mutations rescues both phenotypes. *Nat Commun* 2025 ; 16 : 4667.

TIRÉS À PART

K. Milliet





La structure du complexe dystrophine glycoprotéine révélée par cryo-microscopie électronique

Deux publications ont révélé, cette année, la structure fine du complexe dystrophine glycoprotéine (DGC pour *Dystrophin Glycoprotein Complex*) qui relie la matrice extracellulaire à l'extérieur de la myofibre, au cytosquelette à l'intérieur de la fibre. La compréhension de cette structure permet d'expliquer les pathologies liées aux mutations affectant les protéines du DGC et ouvre potentiellement la voie à des stratégies moléculaires de reconstruction du complexe [1, 2].

Caractéristiques préalablement connues du complexe dystrophine glycoprotéine

Le DGC comprend 10 protéines localisées au sarcolemme : la dystrophine, deux dystroglycanes (α -DG et β -DG), quatre sarcoglycanes (α -SG, β -SG, γ -SG et δ -SG), le sarcospane, l' α -dystrobrévine et les syntrophines. Il est organisé autour du sarcolemme dans trois régions : la région extracellulaire (α -DG), la région transmembranaire (β -DG, SGs, sarcospane) et la région intracellulaire ou cytoplasmique (dystrophine, α -dystrobrévine, syntrophines).

Dans la région extracellulaire, l' α -DG peut lier les éléments de la matrice extracellulaire par une région flexible, ses domaines mucine-like, dont l'importante glycosylation permet la liaison à la laminine 211. L' α -DG est fortement liée à la β -DG qui est une protéine transmembranaire et qui lie la dystrophine du côté intracellulaire.

Au niveau transmembranaire, outre la β -DG, les quatre SG qui ont de longs prolongements extracellulaires et un domaine transmembranaire, sont étroitement associés

Lu pour Vous

Bénédicte Chazaud¹



¹ Institut NeuroMyoGène, Inserm, CNRS, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon
benedicte.chazaud@inserm.fr

entre eux. Le sarcospane, avec quatre domaines transmembranaires, est également associé avec les SG dans la membrane.

Dans le cytoplasme, la dystrophine maintient sa localisation sous-sarcolemmale par sa liaison à la β -DG. De l'autre côté, au niveau N terminal, la dystrophine lie l'actine filamentaire. Ainsi, le DGC permet la connexion entre matrice extracellulaire et réseau de filaments d'actine. Enfin, l' α -dystrobrévine interagit avec la dystrophine sous le sarcolemme, et les syntrophines servent d'adaptateurs pour l'association entre la dystrophine et des protéines de signalisation comme la *nitric oxide synthase* neuronale (nNOS) ou la cavéoline-3.

Au niveau pathologique, l'importance du DGC est connue au travers des mutations de ses composants qui ont été identifiées comme causes primaires de plusieurs types de dystrophies musculaires. Dans la région extracellulaire, des anomalies de l' α -DG perturbent ses interactions avec la matrice extracellulaire, conduisant à certaines formes de dystrophies musculaires des ceintures (LGMD pour *limb-girdle muscular dystrophy*) et de dystrophies musculaires congénitales. Les mutations affectant le β -DG entraînent des dystroglycanopathies, caractérisées par une dégénérescence musculaire et des anomalies morphologiques du cerveau et des yeux. Au niveau transmembranaire, les mutations dans les SG γ , α , β et δ conduisent aux LGMD de types R5, R3, R4, R6 (respectivement ex LGMD 2C, 2D, 2E et 2F). Les mutations affectant le sarcospane ont montré chez la souris un phénotype musculaire moins sévère, mais qui s'accroît avec l'âge. Dans la région cytoplasmique, toujours chez la souris, le déficit en α -dystrobrévine induit des myopathies squelettiques et cardiaques, des anomalies des jonctions neuromusculaires et myotendineuses, bien que le reste du DGC apparaît intact. Enfin, les mutations du gène de la dystrophine entraînent des dystrophinopathies, la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et la dystrophie musculaire de Becker (BMD pour *Becker muscular dystrophy*).

Structure affinée du complexe dystrophine glycoprotéine

Les deux études ont utilisé la cryo-microscopie électronique, couplée à des techniques de purification biochimique plus

Vignette : Générée avec une intelligence artificielle

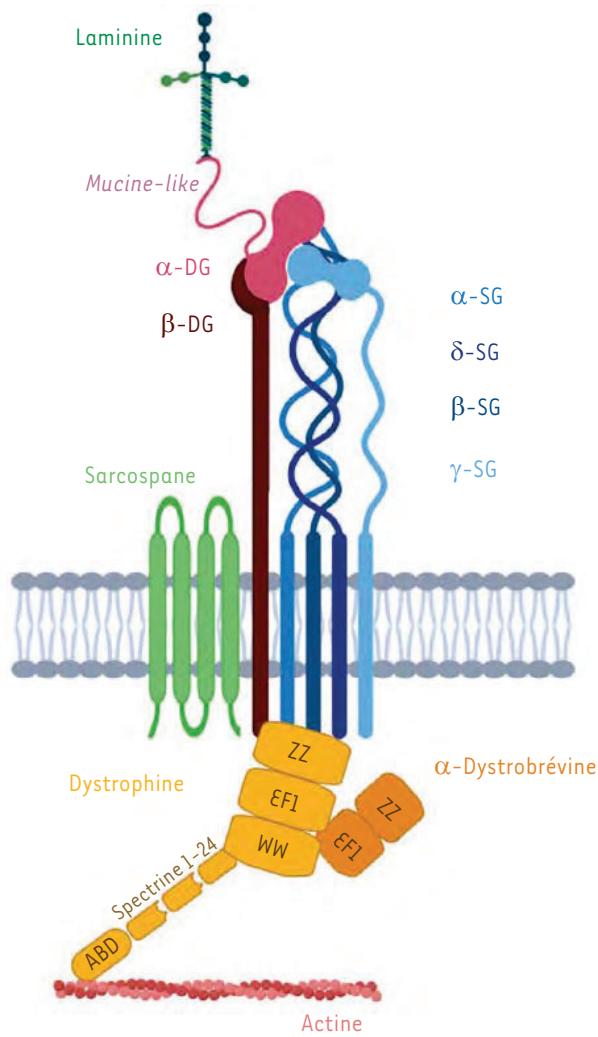


Figure 1. Nouveau modèle de la structure du complexe dystrophine glycoprotéine. α -DG et β -DG : alpha et bêta dystroglycanes. α -SG, β -SG, γ -SG et δ -SG : alpha, bêta, gamma et delta sarcoglycanes. ABD : actin binding domain. (© Bénédicte Chazaud)

classiques, ainsi qu'à des approches de modélisation protéique, pour révéler de nouvelles caractéristiques du DGC (Figure 1). Du côté extracellulaire, les SG β , γ et δ s'entrelacent en triple hélice pour former une tour très stable qui se termine en une plateforme qui interagit avec l' α -DG, le β -DG et l' α -SG. Ceci permet à l' α -DG de lier la laminine. Dans la région transmembranaire, le sarcospane et les SG stabilisent le β -DG. Dans le cytoplasme, les SG et le β -DG s'assemblent au domaine ZZ de la dystrophine. De plus, une nouvelle interaction s'établit entre les domaines WW et EF-Hand 1 de la dystrophine, et l' α -dystrobrévine. Ces données exposent des nouveautés par rapport aux anciens modèles du DGC. En particulier, les SG et le sarcospane ne forment pas un sous-complexe indépendant comme précédemment pensé. En revanche, même s'ils n'interagissent l'un avec l'autre, ils stabilisent le β -DG transmembranaire. De plus, l'association du sarcospane avec l' α -DG est indirecte, médiée par le β -DG. Enfin, les interactions moléculaires

entre SGs, β -DG, dystrophine et α -dystrobrévine sont établies par les domaines ZZ et WW de la dystrophine.

Les auteurs proposent une présentation détaillée des avantages de cette nouvelle structure. En particulier, la structure allongée du DGC, l'orientation de son extrémité extracellulaire, et sa composition en deux extrémités distales flexibles (côté α -DG et côté dystrophine) entourant un noyau rigide et stable (l'assemblage transmembranaire), augmentent la flexibilité et la résilience du complexe, permettant une communication efficace entre les deux côtés du sarcolemme et la mécanotransduction en reliant la matrice extracellulaire au cytosquelette intracellulaire.

Les deux études ont également cartographié spatialement plus d'une centaine de mutations pathogènes d'un seul résidu, pour lesquelles le nouveau modèle explique les diverses dystrophies musculaires associées. Par exemple, parmi ces mutations, 31 sont cartographiées sur l'hélice formée par les trois SG, ce qui nuit au repliement correct du triplex. Aussi, le domaine ZZ de la dystrophine est sensible aux mutations faux-sens, ce qui montre sa fonction essentielle.

De plus, Liu *et al* suggèrent que dans le contexte de l'utilisation thérapeutique de transgènes codant pour la micro- ou la mini-dystrophine, la région riche en cystéines (domaines WW, EF1 et ZZ) – et non la partie C-terminale – pourrait représenter le segment minimal nécessaire pour l'assemblage de la dystrophine au sein du DGC. En effet, toutes les mutations dans cette région induisent un désassemblage des deux protéines et conduisent au développement d'une DMD ou d'une BMD. Ces études sont donc précieuses, non seulement pour la compréhension de la fonction du DGC dans la fibre musculaire, mais également pour les futures stratégies d'identification de cibles thérapeutiques afin de restaurer le repliement ou les interactions dans le DGC. ♦

The structure of the dystrophin glycoprotein complex revealed by cryo-electron microscopy

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Liu S, Su T, Xia X, et al. Native DGC structure rationalizes muscular dystrophy-causing mutations. *Nature* 2025 ; 637 (8048) : 1261-1271.
2. Wan L, Ge X, Xu Q, et al. Structure and assembly of the dystrophin glycoprotein complex. *Nature* 2025 ; 637 (8048) : 1252-1260.

TIRÉS À PART

B. Chazaud

► Michel Fardeau (1929-2024) fut le pionnier incontesté de la myologie en France, reconnu mondialement pour ses travaux fondamentaux sur les myopathies congénitales et les dystrophies musculaires. Spécialiste éminent des maladies neuromusculaires, il a décrit plusieurs formes majeures de pathologies, notamment les cardiomyopathies à surcharge de desmine, ainsi que les myopathies liées à des déficits en sarcoglycanes, mérosine et calpaïne-3. Ces découvertes ont apporté des contributions déterminantes à la classification, la compréhension physiopathologique et l'orientation diagnostique de ces affections. Il est également à l'origine des premiers essais cliniques en thérapie génique chez des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne, ouvrant ainsi une nouvelle ère thérapeutique dans le domaine des maladies neuromusculaires. Sa démarche scientifique, mêlant une approche morphologique, biochimique et clinique, a révolutionné non seulement le diagnostic, mais aussi la prise en charge médicale de ces maladies. Son œuvre constitue une référence incontournable à l'échelle internationale, qui continue d'inspirer chercheurs, cliniciens et acteurs du soin. <



Né à Paris en 1929, Michel Fardeau manifeste, dès son plus jeune âge, un intérêt marqué pour les sciences naturelles, et plus particulièrement pour la médecine qu'il considère comme un domaine à la fois humain et scientifique. Major du certificat d'études physiques, chimiques et biologiques (PCB, section C) en 1946, il sera externe puis interne des hôpitaux de Paris (1954), dans une France d'après-guerre en pleine reconstruction, où les progrès en biologie et médecine expérimentale se multiplient rapidement. Après des études médicales brillantes, il choisit comme spécialité les pathologies héréditaires et plus particulièrement

Michel Fardeau, une vie dédiée à la myologie et à ses innovations

Stéphane Vassilopoulos¹, Nicolas Vignier¹



© Andree Rouche

¹ Sorbonne Université, Inserm, Institut de Myologie, Centre de Recherche en Myologie, Paris, France.
s.vassilopoulos@institut-myologie.org

les maladies affectant le muscle squelettique. C'est un champ de recherche balbutiant, idéal pour un esprit comme le sien, animé par la volonté d'enrichir les connaissances sur la morphologie tissulaire et les mécanismes cellulaires impliqués dans ces pathologies.

Travaux communs avec René Couteaux sur la jonction neuromusculaire

Michel Fardeau réalise sa thèse sous la direction de Raymond Garcin, dans le laboratoire de René Couteaux, figure majeure de la neurobiologie et pionnier de l'étude de la jonction neuromusculaire. Grâce à l'influence et au soutien de ce dernier, et sous l'impulsion de Michel Fardeau, s'aggrave alors un petit groupe de recherche, incluant entre autres Jean-Pierre Changeux et Jean Massoulier, dédié à la neurochimie et à la microscopie électronique dont Michel Fardeau pressent tout l'intérêt dans cette période où la compréhension fine de l'interface entre le système nerveux et le muscle constitue un enjeu scientifique central. Ensemble, ils combinent la rigueur morphologique héritée de l'école histologique française, et les outils innovants de la microscopie électronique permettant de révéler l'architecture ultrastructurale de la plaque motrice avec une précision inédite.

Leur travail met ainsi en lumière les adaptations structurales de la jonction neuromusculaire dans différents contextes pathologiques, notamment les maladies musculaires héréditaires et acquises. En associant analyse morphologique, corrélations fonctionnelles et interprétation physiopathologique, Michel Fardeau et René Couteaux contribuent à élargir la compréhension du rôle des altérations synaptiques dans la faiblesse musculaire et les troubles de la transmission neuromusculaire. Cette collaboration, marquée par un dialogue constant entre observation fondamentale et retombées cliniques, a non seulement enrichi la myologie naissante, mais a également jeté les bases de recherches ultérieures sur les mécanismes de plasticité et de réparation de la jonction neuromusculaire dans les pathologies humaines.



Fondation de la myologie française

En 1962, Michel Fardeau, plus que jamais convaincu que la connaissance des anomalies ultrastructurales des fibres musculaires ouvrira de nouvelles perspectives en physiopathologie, fonde au sein de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière le premier laboratoire en France dédié à la microscopie électronique appliquée aux pathologies neuromusculaires, qui deviendra rapidement un centre de référence. L'équipe qu'il constitue rassemble neurologues et biologistes, incarnant un modèle d'interdisciplinarité alors novateur. L'objectif est clair : mieux comprendre les maladies musculaires en combinant expertise clinique, analyse morphologique fine et exploration biochimique.

En 1967, Michel Fardeau rejoint le *National Institutes of Health* (NIH) à Bethesda, aux États-Unis, source d'innovations en microscopie électronique qu'il transfère à la Pitié-Salpêtrière dès 1968. En 1971, le laboratoire gagne la reconnaissance du CNRS, puis quelques années plus tard, celle de l'Inserm. La rigueur scientifique et l'innovation méthodologique instaurées par Michel Fardeau permettent d'identifier de nouvelles formes de myopathies, d'en affiner la classification et d'améliorer la prise en charge médicale. En 1996, sous l'impulsion de ce modèle et de l'AFM-Téléthon, l'Institut de Myologie est créé, fédérant recherche fondamentale, clinique, imagerie, génétique et développement thérapeutique. Cette institution est la concrétisation du travail de Michel Fardeau, consacrant la myologie comme une discipline scientifique et médicale autonome, avec un réseau d'excellence au rayonnement international.

Contributions scientifiques majeures

Michel Fardeau est reconnu comme une figure clé dans la description, la classification et la compréhension physiopathologique des myopathies congénitales et des dystrophies musculaires, comme en témoignent ces exemples.

Les myopathies à surcharge de desmine

Il identifie des inclusions anormales formées de filaments intermédiaires au sein des fibres musculaires, conduisant à la définition des myopathies myofibrillaires. Ce groupe de maladies génétiquement hétérogènes se caractérise par une dégénérescence progressive des myofibrilles, altérant la fonction musculaire. Ces travaux pionniers inaugurent la compréhension des « desminopathies », dans lesquelles la desmine, protéine structurale clé du cytosquelette musculaire, joue un rôle crucial. Cette découverte ouvre la voie à des recherches génétiques approfondies et à l'élaboration de stratégies thérapeutiques ciblées [1, 2].

Les dystrophies des ceintures liées au déficit en calpaine-3

À la Réunion, il mène une étude épidémiologique détaillée identifiant un groupe important de patients présentant des mutations du gène *CAPN3*, responsable de la production de la calpaine-3, une protéase musculaire essentielle au maintien de la fonction contractile. Cette recherche éclaire la pathogénie de la dystrophie musculaire des ceintures liée à la calpaine-3 (LGMD-R1, ex 2A, pour *Limb girdle muscular dystrophy*), soulignant la diversité clinique liée aux différentes mutations et à l'influence possible de facteurs environnementaux [3]. Ce travail a

profondément enrichi la compréhension de ces maladies et facilité le diagnostic et le conseil génétique.

Les dystrophies congénitales à mérösine (laminine- α 2)

Il montre que l'absence ou le déficit en laminine- α 2, une composante majeure de la matrice extracellulaire musculaire, entraîne des anomalies sévères du muscle squelettique dès la naissance, caractérisées par une faiblesse musculaire importante et des troubles moteurs précoces. Cette avancée permet de classer ces dystrophies selon leurs défauts moléculaires, un progrès capital pour le diagnostic différentiel et la compréhension des mécanismes physiopathologiques [4].

Les déficits en sarcoglycanes

Il contribue à la caractérisation biochimique et morphologique des dystrophies des ceintures autosomiques récessives liées à l'absence de sous-unités du complexe sarcoglycane, une structure protéique essentielle à la stabilité de la membrane musculaire. Ces recherches mettent en lumière la variabilité clinique et génétique des dystrophies associées, et soulignent le rôle fondamental de ce complexe dans la physiologie musculaire et la résistance au stress mécanique [5, 6].

Les myopathies centronucléaires

Il joue un rôle clé dans la caractérisation des myopathies centronucléaires, un groupe de maladies rares du muscle squelettique marqué par la présence anormale de noyaux en position centrale dans les fibres musculaires [7]. Grâce à l'utilisation pionnière de la microscopie électronique, il décrit avec précision les anomalies ultrastructurales propres à ces affections, établissant ainsi leurs critères morphologiques distinctifs. Ses travaux ont permis de distinguer ces myopathies d'autres formes congénitales, facilitant leur classification et ouvrant la voie à l'identification ultérieure des gènes impliqués [8].

Innovations diagnostiques et thérapeutiques

Michel Fardeau a aussi constamment innové dans l'intégration des outils diagnostiques modernes à sa pratique de la recherche. Il a combiné biopsies musculaires classiques, analyses ultrastructurales par microscopie électronique, techniques biochimiques et approches de génétique moléculaire pour affiner le diagnostic des myopathies, permettant ainsi une classification plus précise et une meilleure orientation thérapeutique. Sa méthode multidimensionnelle est devenue un standard dans la prise en charge des patients.

Par ailleurs, dès les années 1980, il s'intéresse aux approches thérapeutiques novatrices, notamment la greffe

cellulaire, avec l'objectif ambitieux de restaurer la fonction musculaire chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne, maladie génétique sévère et incurable à l'époque. Et en 1999, il pilote le premier essai clinique de thérapie génique intramusculaire, utilisant un plasmide codant la dystrophine, protéine déficiente chez les patients atteints de cette maladie [9, 10]. Ce jalon initie une nouvelle ère, celle des thérapies ciblées, et marque un tournant dans la prise en charge des maladies neuromusculaires, ouvrant des perspectives inédites vers des traitements personnalisés, efficaces et durables.

Leadership et structuration de la discipline

Au-delà de ses découvertes scientifiques, Michel Fardeau a joué un rôle déterminant dans la structuration et la reconnaissance de la myologie en France. En tant que président du conseil scientifique de l'AFM-Téléthon au début des années 1980, il a contribué à définir les priorités nationales de recherche sur les maladies génétiques et neuromusculaires. Son action a favorisé la mobilisation de financements publics et privés, et la coordination d'équipes multidisciplinaires, renforçant ainsi la dynamique scientifique nationale. Par ailleurs, il a participé à la rédaction de rapports gouvernementaux sur le handicap, plaident pour une meilleure reconnaissance sociale et une insertion adaptée des personnes atteintes de maladies chroniques. Grâce à son engagement, il a sensibilisé les pouvoirs publics et l'opinion à la nécessité de développer des politiques inclusives, conciliant progrès médical et justice sociale. En 2002, il fonde la Société française de myologie (SFM), devenue le principal vecteur de formation, de recherche et d'échange scientifique pour les professionnels du domaine. Son engagement pédagogique s'est aussi concrétisé par la création de masters universitaires spécialisés et l'organisation régulière d'ateliers et congrès internationaux, favorisant la diffusion des connaissances et les collaborations scientifiques à l'échelle mondiale.

Héritage scientifique et humain

Michel Fardeau laisse un héritage scientifique durable, fondé sur un corpus rigoureux d'études, une discipline désormais reconnue et structurée, et un vaste réseau international de chercheurs et cliniciens. Son œuvre illustre parfaitement l'évolution d'une science née de la simple observation microscopique vers une approche intégrée combinant génétique, biologie moléculaire et essais thérapeutiques innovants. Son parcours témoigne aussi d'une profonde humanité. Attentif à placer le patient au cœur de ses préoccupations, il a su fédérer et inspirer plusieurs générations de chercheurs, cliniciens et étudiants, assurant ainsi la pérennité et le dynamisme de la recherche et du soin dans le domaine des maladies musculaires.

Reconnaissance internationale

Son travail a été largement salué par de nombreuses distinctions, dont la prestigieuse Légion d'Honneur et un *Lifetime Achievement Award* décerné par la *World Federation of Neurology*. Sa disparition en décembre 2024 a suscité une vague d'hommages dans la communauté scientifique et médicale mondiale, rappelant non seulement son génie et ses innovations majeures, mais

aussi sa capacité exceptionnelle à fédérer les acteurs du domaine et son influence déterminante sur la prise en charge des maladies neuromusculaires à l'échelle globale. ♦

SUMMARY

Michel Fardeau, a life dedicated to myology and its innovations

Michel Fardeau (1929-2024) was the undisputed pioneer of French myology, internationally recognized for his foundational work on congenital myopathies and muscular dystrophies. A leading specialist in neuromuscular diseases, he described several major forms, including desmin-overload cardiomyopathies and deficiencies in sarcoglycan, merosin, and calpain-3, making decisive contributions to the classification and pathophysiological understanding of these disorders. He also initiated the first clinical gene therapy trials for Duchenne muscular dystrophy, marking a milestone in targeted treatments. His scientific approach, combining morphological, biochemical, and clinical perspectives, revolutionized the diagnosis and management of neuromuscular diseases, and his work remains a global reference that continues to inspire researchers and clinicians worldwide. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Fardeau M, Godet-Guillain J, Tome FM, et al. [A new familial muscular disorder demonstrated by the intra-sarcoplasmic accumulation of a granulo-filamentous material which is dense on electron microscopy (author's transl)]. *Rev Neurol. (Paris)* 1978 ; 134 : 411-425.
2. Claeys KG, Fardeau M, Schröder R, et al. Electron microscopy in myofibrillar myopathies reveals clues to the mutated gene. *Neuromuscul Disord.* 2008 ; 18 : 656-666.
3. Fardeau M, Hillaire D, Mignard C, et al. Juvenile limb-girdle muscular dystrophy. Clinical, histopathological and genetic data from a small community living in the Reunion Island. *Brain* 1996 ; 119 (Pt 1) : 295-308.
4. Tomé FM, Evangelista T, Leclerc A, et al. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency. *C R Acad Sci III* 1994 ; 317 : 351-357.
5. Fardeau M, Matsumura K, Tomé FM, et al. Deficiency of the 50 kDa dystrophin associated glycoprotein (adhalin) in severe autosomal recessive muscular dystrophies in children native from European countries. *C R Acad Sci III* 1993 ; 316 : 799-804.
6. Eymard B, Romero NB, Leturcq F, et al. Primary adhalinopathy (alpha-sarcoglycanopathy): clinical, pathologic, and genetic correlation in 20 patients with autosomal recessive muscular dystrophy. *Neurology* 1997 ; 48 : 1227-1234.
7. Jeannet P-Y, Bassez G, Eymard B, et al. Clinical and histologic findings in autosomal centronuclear myopathy. *Neurology* 2004 ; 62 : 1484-1490.
8. Bitoun M, Maugrene S, Jeannet P-Y, et al. Mutations in dynamin 2 cause dominant centronuclear myopathy. *Nat Genet.* 2005 ; 37 : 1207-1209.
9. Fardeau M. Current protocol of a research phase I clinical trial of full-length dystrophin plasmid DNA in Duchenne/Becker muscular dystrophies. Part III. Ethical considerations. *Neuromuscul Disord.* 2002 ; 12 Suppl 1 : S52-54.
10. Romero NB, Benveniste O, Payan C, et al. Current protocol of a research phase I clinical trial of full-length dystrophin plasmid DNA in Duchenne/Becker muscular dystrophies. Part II: clinical protocol. *Neuromuscul Disord.* 2002 ; 12 Suppl 1 : S45-48.

TIRÉS À PART

S. Vassilopoulos

Agenda

2025

Journées annuelles de la filière Filnemus

11-12 décembre 2025
(Paris, France)

<https://www.filnemus.fr>

2026

Journée thématique Filnemus : Imagerie dédiée aux myosites

9 janvier 2026
(Paris, France)

<https://www.filnemus.fr>

Congrès annuel de la Société Française de Neuropédiatrie (SFNP)

21-23 janvier 2026
(Amiens, France)

<https://www.sfnp-congres.com>

Journées de la Société Francophone du Nerf Périphérique (SFPN)

30-31 janvier 2026
(Montrouge, France)

<https://www.journees-sfpn.fr/>

Conférence internationale TREAT-NMD

10-12 février 2026
(Lisbonne, Portugal)

<https://www.treat-nmd.org/>

Journée thématique Filnemus : S'adapter et se réadapter

12 mars 2026
(Paris, France)

<https://www.filnemus.fr>

Congrès scientifique international sur la SMA

11-14 mars 2026
(Budapest, Hongrie)

<https://congress.sma-europe.eu>

Global Conference on Myositis (GCOM)

23-26 mars 2026
(Lisbonne, Portugal)

<https://gcom.imyos.org>

Journées de Neurologie de Langue Française (JnlF)

14-17 avril 2026
(Marseille, France)

<https://www.jnlf.fr>

Atelier Euroméditerranée des Pathologies Neuromusculaires

21-22 mai 2026
(Marseille, France)

<https://www.filnemus.fr>

Congrès annuel de la Peripheral Nerve Society (PNS)

13-16 juin 2026
(Maastricht, Pays-Bas)

<https://pnsociety.com/2026-pns-annual-meeting/>

Conférence annuelle sur la SMA (Cure SMA)

25-28 juin 2026
(Orlando, États-Unis)

<https://www.curesma.org/annual-sma-conference/>

Congrès international sur les maladies neuromusculaires (ICNMD)

7-11 juillet 2026
(Florence, Italie)

<https://icnmd.org/icnmd-2026-committees/>

Conférence Cellules souches et régénération (Society for Muscle Biology)

14-19 juillet 2026
(Victoria BC, Canada)

<https://musclebiology.org/2026-conference>

Congrès de la World Muscle Society (WMS)

29 septembre-3 octobre 2026
(Hiroshima, Japon)

<https://www.wms2026.com>

Muscle Development Maintenance & Pathology: in vitro models to physiology (EMBO workshop)

11-15 octobre 2026
(Crète, Grèce)

Contact : isabella.scionti@univ-lyon1.fr



MES MUSCLES ME LÂCHENT, VITE, UN TRAITEMENT

AVEC VOUS, NOUS FERONS BOUGER LES LIGNES

Faites un don

telethon.fr
3637 service gratuit + prix appel

Oké - Crédit photo : Mathieu Gimon / Oké - AFM/252051

france•tv

5-6 DÉC
2025

 radiofrance

 LA POSTE
GROUPE

 Lions International

 edf