

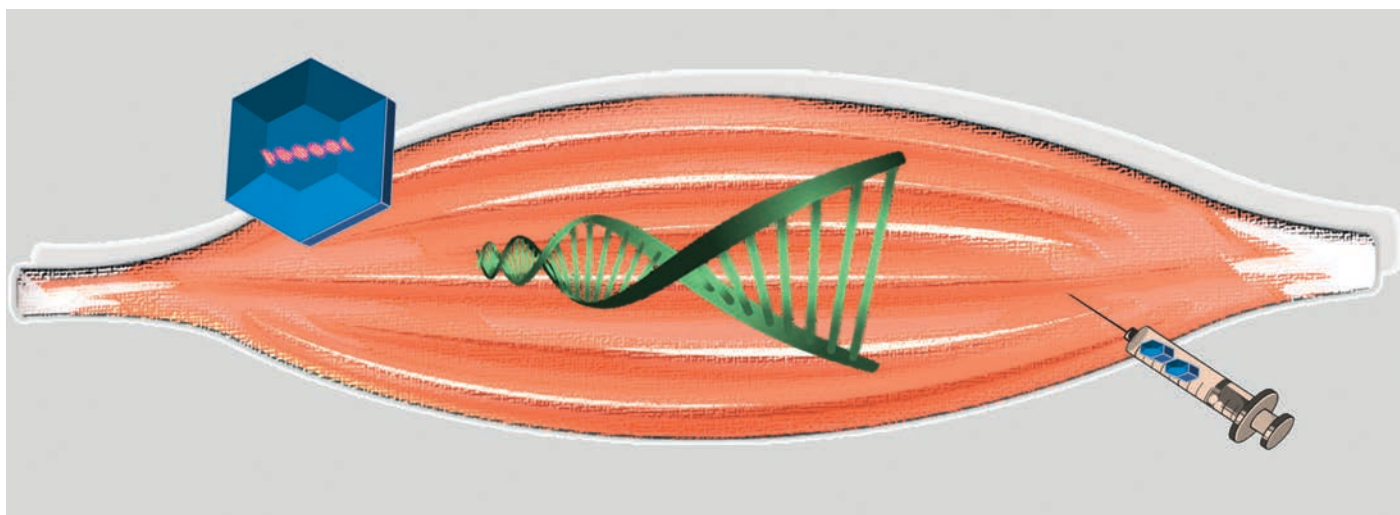
Les cahiers de **myologie**

Mise au point :

**Dystrophine et
thérapie génique**



N° **23** - juillet 2021



Les cahiers de myologie

N° 23 JUILLET 2021

Rédaction

Directrices de la publication
Emmanuelle Salort-Campana
Laurence Tiennot-Herment

Directeurs de la rédaction
Valérie Allamand
J. Andoni Urtizberea

Comité de rédaction
Guillaume Bassez
Gisèle Bonne
Michel Fardeau (membre d'honneur)
Jean-Claude Kaplan (membre d'honneur)

Correspondance

SFM
emmanuelle.salort-campana@ap-hm.fr

AFM-Téléthon
BP 59 - 91002 Évry cedex
cahiersdemyologie@afm-telethon.fr

Siège social
Institut de Myologie
75651 Paris cedex 13

Réalisation
EDP Sciences
17, avenue du Hoggar
PA de Courtabœuf
91944 Les Ulis, France
www.edpsciences.org

Mise en page
Corlet Imprimeur S.A.
ZI route de Vire
14110 Condé-en-Normandie, France

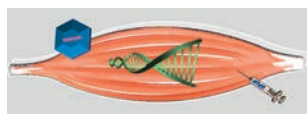
Parution
2 numéros/an
ISSN électronique 2496-1558

Réseau des correspondants

Algérie : Meriem Tazir
Allemagne : Werner Stenzel
Argentine : Alberto L. Rosa
Bénin : Jules Alao
Brésil : Edmar Zanoteli
Chili : Jorge A. Bevilacqua
Croatie : Nina Canki-Klein
Espagne : Carmen Navarro
États-Unis : Kevin Flanigan
Finlande : Bjarne Udd
Italie : Corrado Angelini
Japon : Keiko Ishigaki
Liban : André Mégarbané
Maroc : Ilham Slassi
Mexique : Rosa-Elena Escobar
Pérou : Ricardo Fujita
Russie : Sergei Kurbatov
Suède : Anders Oldfors
Suisse : Thierry Kuntzer
Tunisie : Fayçal Hentati
Uruguay : Graciela Barros

COMITÉ ÉDITORIAL

Jean-Christophe Antoine
Shahram Attarian
Anthony Béhin
Serge Braun
Gillian Butler-Browne
Françoise Chapon
Isabelle Desguerre
Christian Devaux
Bruno Eymard
Léonard Féasson
Marcela Gargiulo
Emmanuelle Guiraud
Jean-Yves Hogrel
France Leturcq
Edoardo Malfatti
Isabelle Marty
Yann Péréon
Hélène Rivière
Norma Romero
Sandrine Segovia-Kueny
Tanya Stojkovic
Jean-Thomas Vilquin
Karim Wahbi



© Valérie Allamand.

Les Cahiers de Myologie et les recommandations aux auteurs sont consultables sur le site
www.cahiers-myologie.org

Bientôt une étude pilote pour le premier dépistage génétique à la naissance en France !

Un programme national de dépistage néonatal permet déjà en France de rechercher plusieurs maladies, dont la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie, la mucoviscidose ou la drépanocytose, pour ne citer que les plus emblématiques d'entre elles. Le dépistage est réalisé au moyen de tests biologiques ou par spectrométrie de masse à partir d'une goutte de sang recueillie sur papier buvard dans les premiers jours de vie. Le troisième Plan national maladies rares, qui couvre la période 2018-2022, prévoit d'augmenter le nombre des pathologies dépistées à la naissance. Le choix obéit à des règles et des critères précis et nécessite une validation par la Haute Autorité de Santé.

Le principe fondateur du dépistage néonatal est d'identifier, parmi tous les nouveau-nés, ceux susceptibles d'être atteints d'une maladie grave et qui, bénéficiant d'un diagnostic dans les premiers jours de vie, auront accès à un traitement précoce, ou une prise en charge capable de modifier le cours de leur maladie, avant même que n'apparaissent des lésions irréversibles. Tout dépistage positif doit conduire à la prise en charge immédiate du nouveau-né pour confirmation diagnostique et, selon les cas, instauration de mesures de prévention secondaires pour empêcher la survenue des complications ou d'un traitement qui atténue les conséquences de la maladie et améliore le pronostic.

L'amyotrophie spinale proximale liée au gène *SMN1* (ou SMA pour *spinal muscular atrophy*) bénéficie désormais de plusieurs traitements efficaces. Dans ce contexte, son dépistage à la naissance prend tout son sens. Cette maladie à transmission autosomique récessive, caractérisée par une dégénérescence des motoneurons de la moelle épinière, est la cause génétique la plus fréquente de mortalité chez l'enfant. La SMA est liée dans 90 à 98 % des cas à une délétion homozygote du gène *SMN1*. Il existe un autre gène, *SMN2*, proche du gène *SMN1*, dont le nombre de copies est inversement corrélé à la sévérité clinique de la maladie. Des médicaments innovants, ciblant l'épissage des ARN messagers de *SMN2* ou visant à remplacer *SMN1*, ont été récemment développés. Les résultats des nombreux essais et études cliniques convergent pour montrer qu'un traitement précoce, dans l'idéal à un stade pré-symptomatique, est beaucoup plus efficace

qu'un traitement administré au stade symptomatique, lequel améliore néanmoins les facultés motrices de l'enfant. Au vu des données cliniques disponibles, les experts s'accordent actuellement au niveau mondial sur l'utilité d'un dépistage néonatal de la SMA pour optimiser le bénéfice clinique de ses traitements. Mais traiter des patients le plus souvent pré-symptomatiques implique de pouvoir les identifier de manière fiable à grande échelle et de mettre en œuvre efficacement, et dans les meilleurs délais, un traitement. Des études pilotes, toutes basées sur une recherche des délétions homozygotes de *SMN1* en période néonatale, ont déjà été menées à travers le monde, notamment à Taiwan, en Belgique, en Allemagne, en Italie et en Australie, avec comme objectif commun un déploiement à terme à l'échelle nationale. Elles ont confirmé la faisabilité technique du dépistage néonatal de la SMA et de son bien-fondé. Plusieurs études pilotes concluantes ont également eu lieu aux États-Unis. Ainsi, depuis mai 2017, des recommandations fédérales proposent aux États américains qui le souhaitent de rajouter la SMA à la liste des maladies recommandées au dépistage. À ce jour, 23 États ont adopté et réalisent ce dépistage néonatal, quatorze l'ont adopté et sont en cours de déploiement et trois en sont encore au stade de pilote. Très récemment et plus proche de nous, l'Allemagne vient de décider l'implémentation du dépistage de la SMA au niveau national.

En France, l'AFM-Téléthon, la filière nationale FIL-NEMUS, les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et le CHU de Bordeaux travaillent ensemble à une étude pilote dédiée (DEPISMA), sur deux régions : le Grand Est et la Nouvelle Aquitaine. Elle s'appuiera sur des structures régionales existantes : centres de référence labellisés pour les maladies neuromusculaires, centres régionaux de dépistage néonatal, réseaux régionaux de périnatalité et laboratoires de génétique moléculaire. La faisabilité à grande échelle du dépistage SMA restera à démontrer. Il s'agira du tout premier dépistage néonatal utilisant une technique de génétique moléculaire dans notre pays, les autres dépistages faisant appel à des techniques biochimiques traditionnelles. Ce type de dépistage néonatal génétique n'était jusqu'ici pas possible en France du fait des conditions d'encadrement très strictes en matière

d'investigation génétique humaine. La dernière révision de la loi de bioéthique vient de l'autoriser et il est prévu que le retour d'expérience de l'étude pilote DEPISMA pourra aider à la rédaction du décret d'application de l'article concerné. La finalisation du protocole et son dépôt devant un comité de protection des personnes sont prévus au deuxième semestre 2021, pour un démarrage opérationnel envisagé dès le premier trimestre 2022.

Soon a pilot study for the first genetic neonatal screening in France!

Caroline Stalens, Christian Cottet AFM-Téléthon, Évry, France
 Caroline Espil-Taris CHU Bordeaux, France
 Vincent Laugel Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France

LIENS D'INTÉRÊT

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

MYOBASE.ORG

LE PORTAIL DOCUMENTAIRE SUR LES MALADIES NEUROMUSCULAIRES

Ce portail documentaire spécialisé dans le domaine des maladies neuromusculaires, les situations de handicap qu'elles génèrent et leurs aspects psychologiques est publié par l'AFM-Téléthon.

UN ACCÈS facile et simple

- Utiliser les guillemets pour la recherche d'une expression "maladie de pompe"
- Utiliser le signe + pour signifier ET "sma+mutation"
- Utiliser le signe - pour signifier NON "Duchenne-diagnostic"

(↵ : barre espace)

Fils RSS

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

Un outil ergonomique, UNE INTERFACE BILINGUE

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

TOUT MYOBASE

Rechercher...

Recherche avancée

Historique

FILTRES

Type de document

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

PUBLICATIONS AFM-Téléthon

BRÈVES

DOCUMENTS DE SYNTHÈSE

INSTITUT DES BIOTHÉRAPIES PUBLICATIONS

- Partagez les résultats de votre recherche
- Utilisez les onglets thématiques ou type de publication

En 2019, Myobase donne un accès libre à 75 % des 55 000 notices bibliographiques du fond documentaire collecté depuis 1990

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

ÉDITORIAL / EDITORIAL

- 3 **Bientôt une étude pilote pour le premier dépistage génétique à la naissance en France !**
Soon a pilot study for the first genetic neonatal screening in France!
 Caroline Stalens, Christian Cottet, Caroline Espil-Taris, Vincent Laugel

HOMMAGES / TRIBUTES

- 6 **In Memoriam Peter S. Harper**
In Memoriam Peter S. Harper
 Mark Rogers, Julian Sampson, Angus Clarke
- 9 **In Memoriam Thierry Frébourg**
In Memoriam Thierry Frébourg
 Pascale Saugier-Weber, Mireille Cossée, Nicolas Lévy

MISES AU POINT / FOCUS

- 12 **Micro/mini-dystrophines et dystrophie musculaire de Duchenne : entre espoirs et défis**
Micro/mini-dystrophins and Duchenne muscular dystrophy: between hopes and challenges
 Emmanuelle Lagrue, Claude Cancès, Juliette Ropars
- 18 **La Myobank-AFM : une ressource précieuse pour la recherche**
Myobank-AFM: a valuable resource for research
 Stéphane Vasseur, Maud Chapart-Leclert

FICHE PRATIQUE / WORKSHEET

- 20 **L'Atlas du Muscle : une banque d'images de biopsies musculaires**
The Muscle Atlas: a databank of muscle biopsies' images
 Norma B. Romero, Bruno Cadot

LU POUR VOUS / LITERATURE REVIEW

- 24 **Imagerie musculaire et myopathies inflammatoires**
Muscle imaging and inflammatory myopathies
 Françoise Chapon

- 25 **Neuropathie autoimmune ou héréditaire ?**
Autoimmune or hereditary neuropathy?
 J. Andoni Urtizberea

- 26 **Neuropathie motrice et expansion ancestrale dans le gène VWA1**
Motor neuropathy and founder expansion in the VWA1 gene
 Enzo Cohen

PARTENARIATS / PARTNERSHIPS

- 28 **La prise en charge des neuropathies inflammatoires et dysimmunitaires à l'épreuve du confinement**
Management of inflammatory and dysimmune neuropathies confronted with confinement
 Jean-Philippe Plançon
- 31 **Les jeunes chercheurs à l'honneur**
The young researchers in the spotlight
 Rémi Mounier

PRIX SFM / SFM PRIZE

- 32 **Réactions d'hypersensibilité immédiate à l'enzymothérapie substitutive dans la maladie de Pompe : quel bilan et comment gérer la réintroduction de l'enzymothérapie substitutive en pratique clinique ?**
Infusion-associated hypersensitive reactions induced by Enzyme Replacement Therapy (ERT) in Pompe disease: which work-up and how to handle it in clinical practice.
 Lola Lessard, Céline Tard, Emmanuelle Salort-Campana, Sabrina Sacconi, Pascal Laforêt, Anthony Béhin, Guillaume Bassez, David Orlikowski, Philippe Merle, Sylvain Nollet, Laure Gallay, Frédéric Bérard, Françoise Bouhour

- 39 **AGENDA / FORTHCOMING MEETINGS**

In memoriam Peter S. Harper

Mark Rogers, Julian Sampson, Angus Clarke



© DR Luc Morvan / AFM-Téléthon

Peter Stanley Harper, l'un des généticiens cliniciens les plus remarquables et les plus respectés au monde, est né le 28 avril 1939 à Barnstaple dans le sud-ouest de l'Angleterre et est décédé le 23 janvier 2021 à l'âge de 81 ans. Son père, le Dr Richard Harper, était médecin généraliste dans cette même ville, et avait développé un vif intérêt académique pour les liens entre évolution et maladies. La mère de Peter, Margery (née Elkington), était une talentueuse spécialiste de la langue française, diplômée d'Oxford puis de la Sorbonne où elle avait obtenu un doctorat. Elle avait alors sacrifié une carrière universitaire prometteuse pour suivre le travail de son mari. Peter a grandi avec un amour profond de la nature et de la campagne environnante du Devon. Après avoir envisagé un temps une carrière directement en rapport avec ces centres d'intérêt, il décida plutôt de suivre les traces de son père en s'engageant dans des études de médecine. À l'Université d'Oxford (au prestigieux *Exeter College*), il suit, à

partir de 1957, une formation complémentaire en génétique et en biologie dans le département de zoologie. En complément de ses études médicales et, après avoir terminé sa formation clinique à l'hôpital St Thomas de Londres en 1964, il décide, pour la suite de sa carrière, d'allier génétique et médecine. Peter n'avait pas de plan de carrière pré-établi pour y parvenir, et c'est pourquoi il a d'abord occupé des postes en pédiatrie et en médecine interne avant de déménager en 1967 à Liverpool où il a rapidement et naturellement trouvé sa place dans le groupe de Cyril Clarke (devenu plus tard Sir Cyril, président du Collège Royal des Médecins). Tout comme Peter, Cyril manifestait un intérêt majeur pour la génétique. Un engouement qui s'était développé grâce à ses recherches sur le papillon à queue d'hirondelle. Cyril avait récemment créé l'unité de génétique médicale Nuffield à la faculté de médecine. Au cours de ses deux années passées à Liverpool, Peter avait poursuivi sa formation médicale et travaillé sur les formes héréditaires de cancer de l'œsophage à la faculté de médecine tout en s'intéressant à la génétique des insectes dans le département de zoologie.

Peter et Elaine, qui s'étaient mariés à Liverpool en 1968, ont ensuite déménagé en 1969 à Baltimore aux USA où Peter bénéficia d'une bourse de recherche de deux ans chez Victor McKusick à la *Johns Hopkins School of Medicine*. Il s'est alors particulièrement intéressé à la neurogénétique à cette occasion et a pu conduire une étude spécifique sur la dystrophie myotonique de type 1 (maladie de Steinert). Ce travail a permis d'établir un lien entre la maladie et des marqueurs de groupe sanguin appelés Lu et ABH. Ces marqueurs biologiques et la dystrophie myotonique avaient tendance à co-ségréger dans les familles, laissant supposer que ces loci étaient proches les uns des autres sur le même chromosome. Ceci constitua une première étape importante vers l'identification du gène causal et conduisit à une série de publications et à une thèse que Peter soutiendra finalement en 1972 à Oxford.

De retour au Royaume-Uni en 1971, Peter choisit de prendre l'équivalent d'un poste de maître de conférences à la faculté de médecine de Cardiff, au sein de l'Université du Pays de Galles. À partir du service de médecine où son poste se trouvait, il a alors tissé des liens étroits avec des biochimistes, des

Mark Rogers
NHS Wales, Cardiff,
Wales

Julian Sampson
Institute of Medical
Genetics, Cardiff
University, Wales

Angus Clarke
Institute of Medical
Genetics, Cardiff
University, Wales

Contact
andoni.urtiz-
barea@gmail.com

anatomopathologistes et d'autres professionnels qu'il a commencé à réunir pour créer officiellement un département de génétique médicale. Celui-ci s'est rapidement développé tant dans le domaine de la recherche que dans celui des activités cliniques dépendant du *National Health Service* (NHS). Au début, Peter s'est occupé du service clinique seul, tout en prenant part au travail hospitalier traditionnel consacré à la pathologie aiguë. L'équipe clinique s'est rapidement étoffée ce qui a permis de mieux répartir le travail de prestation de services dispensé à travers tout le Pays de Galles. Les programmes de recherche de Peter se sont ensuite concentrés particulièrement sur les dystrophies musculaires et la maladie de Huntington (MH), Cardiff devenant rapidement un centre de renommée internationale pour ces deux pathologies.

En 1987, après des années de préparation, le projet de Peter d'un centre intégrant université et NHS s'est concrétisé par l'ouverture, sur le campus de l'hôpital universitaire du Pays de Galles, de l'Institut de génétique médicale. Un bâtiment relativement petit accueillait des consultations dispensées par des cliniciens et des conseillers en génétique, des équipes de génétique moléculaire du NHS et de l'université, des cytogénéticiens, un laboratoire de dépistage biochimique néonatal, des activités de pathologie fœtale, des experts en bio-informatique, des spécialistes des sciences sociales, des psychiatres et des psychologues. La diversité de ces professionnels a créé un environnement unique dans lequel de nombreuses compétences et projets ont été mis à profit concernant les maladies héréditaires. Le projet à plus long terme d'identifier les gènes de la dystrophie myotonique de type 1 (DM1) et de la MH porté par Peter a été couronné de succès, grâce à une collaboration internationale, avec la découverte du gène responsable de la DM1 en 1992 et celui de la MH en 1993. Ces deux gènes étant le siège d'expansions répétées de triplets, un mécanisme pathologique totalement nouveau à l'époque. Des approches fondées sur les preuves ont été utilisées en matière de tests génétiques prédictifs. Des thématiques plus complexes telles que génétique et assurance, ou la pratique des tests génétiques chez les enfants ont été explorées dans le détail, ce qui a conduit à des recommandations qui ont été reprises à l'échelle internationale. Tout au long de ces entreprises, les points de vue des patients et de leurs familles ont toujours été pris en compte, et leurs organisations représentatives, comme le *Myotonic Dystrophy Support Group* et la *Huntington's Disease Association*, ont été impliquées en tant que partenaires à part entière. Un flot constant de scientifiques, de cliniciens et de conseillers en génétique

se sont succédé pour se former à l'Institut. Beaucoup d'entre eux ont également été accueillis dans la maison de Peter et de sa femme Elaine pour des événements à caractère social, devenant ainsi des amis et des collègues de longue date. Nombre d'entre eux sont ensuite devenus des leaders dans leur domaine, travaillant dans d'autres centres et diffusant l'approche holistique de Peter à l'échelle nationale et internationale.



Tout au long de sa direction de l'Institut, le style de leadership de Peter est resté informel, généreux et bienveillant. Sa vieille camionnette VW décorée d'autocollants pacifistes fournissait un moyen de transport plutôt atypique pour un professeur de faculté, et ses pulls sans manches rayés n'étaient pas particulièrement à la mode. Sa sagesse, sa vision et sa capacité à anticiper les évolutions qui étaient en gestation, étaient universellement reconnues. Peter était également parfaitement capable de prendre des décisions difficiles et le fait est qu'il a presque invariablement fait le bon choix. Dans les rares occasions où les choses ne se sont pas déroulées comme il s'y attendait, il a transformé ce que d'autres auraient pu considérer comme des erreurs, ou des échecs à rapidement oublier, en occasions d'améliorer la façon dont les choses seraient faites à l'avenir, souvent en les publiant sous forme d'études de cas.

Comme pour tous ses écrits, les publications de Peter étaient claires et faciles d'accès. Peter est l'auteur de plus de 15 livres, certains destinés aux professionnels, d'autres aux patients. Il a même écrit une pièce de théâtre. Ses monographies sur la maladie de Steinert et la maladie de Huntington sont devenues des textes de référence pour les deux affections. Toujours désireux d'utiliser ses connaissances au bénéfice des malades, il a écrit le très populaire *Myotonic Dystrophy: The Facts*, un ouvrage publié depuis dans de nombreuses langues. Sa traduction et diffusion aux familles françaises ont

été permises par le soutien de l'AFM-Téléthon. Cette dernière l'avait d'ailleurs invité à plusieurs reprises à des colloques scientifiques en tant que spécialiste incontesté de la maladie de Steinert. En génétique, son guide pratique de Conseil Génétique est aussi devenu un livre de référence, présent sur le bureau de nombreux professionnels. Traduit dans de nombreuses langues, il a fait l'objet de huit mises à jour dont la dernière par notre collègue Angus Clarke.

Peter a quitté son poste de chef de département en 2000. Avant de prendre sa retraite définitive en 2004, il avait commencé à développer un projet à long terme destiné à retracer l'histoire de la génétique médicale (*Genetics and Medicine Historical Network*). Ce travail se faisait principalement au travers d'entretiens avec ceux qui avaient été impliqués dans cette aventure, même si beaucoup d'entre eux étaient bien avancés en âge, et d'une analyse minutieuse de leurs archives. Ce travail est devenu une entreprise majeure, occupant Peter jusqu'à la fin de sa vie et impliquant de nombreux déplacements à l'étranger. Le projet comportait également une documentation minutieuse sur les mésusages passés et contemporains de la génétique en Europe, en Amérique, en Russie et en Chine. Ce travail important, en particulier l'enregistrement des témoignages personnels et des réflexions de cliniciens et de scientifiques, nécessitait un degré de confiance et de compréhension que seule une personne de la stature de Peter pouvait avoir. Une grande partie du matériel accumulé peut être lu dans ses livres, y compris « *A Short History of Medical Genetics* » (2008) et « *Evolution of Medical Genetics - A*

British Perspective » (2020) et consulté en ligne à www.genmedhist.org.

Au-delà de Cardiff, Peter Harper aura été très actif au sein de sociétés et de réseaux professionnels à l'échelle nationale et internationale, tels que la *Clinical Genetics Society*, la *British Society for Human Genetics* (maintenant la BSGM) et le *Royal College of Physicians* ; également au sein de l'*European Society of Human Genetics*, qu'il a aidé à réformer dans les années 1980, de l'*American College of Medical Genetics*, qui lui a décerné son prix pour l'ensemble de ses travaux, et de l'*American Society of Human Genetics*, dont il a été membre pendant plus de 50 ans. Il a été rédacteur en chef du *Journal of Medical Genetics* pendant 10 ans (1986-1996) et membre de la *Human Genetics Commission* et du *Nuffield Council for Bioethics*. Il a reçu le titre de commandeur de l'Empire Britannique (1994) et un titre de chevalier (2004) pour services rendus à la médecine et à la génétique médicale (mais il n'a jamais utilisé le titre).

Peter a toujours donné la priorité au temps passé en famille en tant que mari, père et grand-père. Il aimait particulièrement partager sa passion et sa connaissance approfondie de la nature et de la faune avec sa famille et rendait visite à son fils aîné et à sa famille en Australie chaque année. Peter laisse dans le deuil son épouse Elaine et leurs enfants, Mathew, Emma, Nicholas, Katy et Lucy.

In memoriam Peter S. Harper

Traduction libre de J. Andoni Urtizberea

LIENS D'INTÉRÊT

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

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

la Société Française de Myologie

www.sfmyologie.org

la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS

www.filnemus.fr



In memoriam Thierry Frébourg

Pascale Saugier-Weber, Mireille Cossée, Nicolas Lévy

Le Professeur Thierry Frébourg est décédé brutalement le 13 mars 2021 à l'âge de 60 ans. Ses collègues et amis généticiens de la Filière FILNEMUS lui rendent hommage, lui qui a tant fait pour les maladies rares.



Républicain, il a porté haut les valeurs de probité, de service public, d'équité d'accès aux soins et d'engagement au service du collectif. Humaniste dans l'âme, il s'est aussi attaché à défendre une conception de l'éthique dans l'exercice de la génétique conforme à celle du Pr Jean-François Mattéi. Sans omettre ses actions pour le développement de la génétique dans sa Normandie natale avec la labellisation d'une Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU), ni oublier ses contributions scientifiques majeures, tout particulièrement dans le syndrome de Li-Fraumeni et la génétique des cancers, nous nous attacherons à montrer la façon dont il a œuvré pour la structuration de la génomique en France.

Thierry Frébourg fut projeté sur la scène nationale lors de sa nomination dans la commission Marescaux. Mise en place en décembre 2008 par le Président de la République de l'époque, M. Nicolas Sarkozy, et dirigée par le Professeur Jacques Marescaux, cette commission avait comme mission de se pencher sur l'avenir des CHU et d'être force de propositions. La commission remit son rapport en mai 2009 et permit notamment la création de six instituts hospitalo-universitaires (IHU) dès juillet 2010 : Imagine, Méditerranée Infection, Institut de chirurgie hybride mini-invasive guidée par l'image (Mix Surg), Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM), Institut de Cardiométabolisme et Nutrition (ICAN) et Institut de rythmologie et de modélisation cardiaque (Liryc).

L'acuité intellectuelle exceptionnelle de Thierry Frébourg, associée à un esprit de synthèse hors du commun, furent légitimement reconnus puisqu'il fut alors appelé à co-diriger de 2013 à 2016 l'Institut Thématique Multi-Organisme (ITMO) de Génétique, Génomique et Bioinformatique (GGB) d'AVIESAN (Alliance pour les Sciences de la Vie et de la Santé) aux côtés de Thierry Grange. Leurs travaux définirent comme priorité d'intégrer et d'anticiper les implications du développement du séquençage à haut débit dans la recherche en biologie et en santé, non seulement en génétique humaine mais également en génétique microbienne et animale. L'actualité Covid met précisément en lumière l'importance

Toujours impeccablement soigné et d'une élégance à peine désuète mais si charmante, Thierry Frébourg était un homme d'une grande culture dont l'apparence pouvait cacher, pour ceux qui le connaissaient moins, l'aventurier qu'il était dans l'âme et par l'action. Aventurier, il fonda *ex nihilo* le service de génétique du CHU de Rouen au retour de son post-doctorat à la *Harvard Medical School* de Boston lors duquel il avait débuté ses travaux sur le syndrome de Li-Fraumeni. Parallèlement, il créa un petit groupe de recherche qui deviendra l'unité Inserm U1245, consacrée à la génomique et à la médecine personnalisée dans le cancer et les affections neurologiques. Au fil des années, en brillant chef d'orchestre, Thierry Frébourg sut fédérer autour de lui les acteurs de génétique clinique, de génétique moléculaire et de cytogénétique en un département de génétique adossé à cette unité Inserm, et créa le *Rouen Institute for Research and Innovation in Biomedicine* dont il fut ensuite le directeur. Brillant, curieux, enthousiaste, doté d'une force de travail impressionnante, il impulsait une véritable dynamique dans la communauté médicale et scientifique normande. Architecte, il a largement contribué à façonner la génétique française.

Pascale Saugier-Weber

UNIROUEN, Inserm U1245, Département de Génétique, CHU de Rouen, 76000 Rouen, France

Mireille Cossée

Département de génétique médicale, maladies rares et Médecine Personnalisée, CHU de Montpellier, PhyMedExp, Université de Montpellier, Inserm, CNRS, Montpellier, France

Nicolas Lévy

CHU de Marseille, Département de Génétique ; Inserm AMU - U1251, Campus Hospitalier et Universitaire Timone, Marseille, France

Contact

pascale.saugier-weber@chu-rouen.fr

de la génomique dans le suivi épidémique des souches virales de SARS-CoV-2. La bioinformatique et les sciences de la modélisation ont une place majeure pour le déploiement du séquençage à haut débit comme des autres analyses omiques telles la transcriptomique, la protéomique, la métabolomique, ou l'interactomique. Dans leur rapport rendu le 17 mai 2013, Thierry Frébourg et Thierry Grange faisaient le bilan des forces et faiblesses de la France en matière de génomique. Ils concluaient à l'importance de déployer des plateformes de séquençage à très haut débit, rapidement opérationnelles, capables d'assurer des analyses massives correspondant aux besoins en exomes et génomes, avec un financement public initial pour permettre leur auto-financement ultérieur. Dans ce rapport, véritable préfigurateur du futur plan France Médecine Génomique 2025, on reconnaîtra également l'attachement de Thierry Frébourg à la nécessaire réflexion éthique associée à la médecine génomique, incitant à définir un cadre éthique et réglementaire indispensable pour l'information des personnes, l'utilisation des données dans le contexte du diagnostic et de la recherche et allant jusqu'au partage de ces données. Ainsi, c'est au titre de co-directeur de l'ITMO Génétique, Génomique et Bioinformatique que Thierry Frébourg débuta l'aventure du Plan France Médecine Génomique. Dès 2012, des initiatives majeures ont émergé au niveau international avec le « *100,000 Genomes Project* » au Royaume-Uni en 2012, lancé par le Premier Ministre David Cameron, et le projet « *Precision Medicine Initiative* » aux États-Unis en 2014, sous l'impulsion du Président Obama. Thierry Frébourg, toujours à la pointe des dernières avancées technologiques et scientifiques, a largement commenté ces initiatives au sein de la communauté médicale et scientifique, en vue de leur déclinaison au niveau national. En effet, à l'époque où la Fondation Maladies Rares, dès 2012, propose les premiers financements de séquençage d'exomes et de génomes entiers *via* ses appels à projets, Thierry Frébourg est chargé de représenter l'Inserm au conseil d'administration de la Fondation. Durant les quatre années où il assure cette mission, il déploiera une énergie sans retenue, afin de convaincre les représentants des CHU, des Universités et des associations de malades, non seulement du bien-fondé de ces programmes mais aussi de la nécessité de combler notre retard au bénéfice de la connaissance et des malades. Défenseur farouche de la médecine de précision, tout en restant attaché à ses valeurs de généticien clinicien, il défendra la génétique en tant que discipline médicale, intégrant la prise en charge, le diagnostic moléculaire et la recherche dans un continuum

permanent. Cette période d'intenses réflexions sur les contours de la médecine de demain se concrétisera à l'occasion de deux événements majeurs et parallèles. En cette année 2015, la thématique des maladies rares est retenue dans le cadre des 6èmes Rencontres Internationales de la Recherche (RIR) au Collège de France à Paris. Ces rencontres sont parrainées par le Président de la République et portées conjointement par ARIIS (l'Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé) et AVIESAN. Pour AVIESAN, c'est Thierry Frébourg qui sera le grand organisateur et définira le thème « des maladies rares à la médecine personnalisée ». Se déroulant en présence de Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé et de M. Thierry Mandon, secrétaire d'État chargé de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, l'objectif était de présenter l'excellence de la recherche française dans le domaine et de stimuler les partenariats entre recherche académique et recherche industrielle dans le champ des maladies rares. Thierry Frébourg connaissait l'enjeu et l'importance d'atteindre cet objectif car c'est dans ce contexte stratégique que le 17 avril 2015, le Premier Ministre, M. Manuel Valls, adressa une lettre de mission au Président d'AVIESAN, le Professeur Yves Lévy afin d'introduire la médecine génomique dans le parcours de soins. Thierry Frébourg fut naturellement appelé à appartenir au comité de pilotage de ce plan composé de 35 membres éminents autour du Professeur Yves Lévy. Quatre groupes de travail furent constitués qui eurent pour objectif d'analyser la situation nationale et internationale, de définir les enjeux industriels et de proposer des infrastructures et des projets pilotes. Thierry Frébourg pilota le groupe de travail « État des lieux en France : recherche et applications techniques » et, avec Jean-François Deleuze, le groupe de travail transversal « Innovation : projets pilotes ». Une phase de concertation entre octobre 2015 et mars 2016 mobilisera plus de 160 professionnels de tous horizons : professionnels de santé, administration centrale, institutionnels (CNAM, HAS, CGI, École d'économie de Toulouse), industriels et associations de patients. Le rapport du Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025) fut remis au Premier Ministre le 22 juin 2016. L'ambition était bien que la France se dote d'une filière médicale et industrielle autour de la génomique. Grâce à la génomique, la France, à l'instar d'autres puissances mondiales, entrerait dans l'ère de la médecine personnalisée afin d'améliorer le diagnostic, de préciser le pronostic sur des bases moléculaires et de développer la théranostique (contraction de thérapie et diagnostic) dans le parcours de soins tout d'abord

des maladies rares, puis du cancer et des maladies communes. Le plan prévoyait également une forte valence de recherche et d'innovation : il s'agissait d'intégrer les avancées scientifiques dans le soin afin de faciliter l'accès à l'innovation sur tout le territoire français, notamment par l'intermédiaire du Collecteur Analyseur de Données (CAD), l'organe de centralisation de toutes les variations génomiques interprétées. Enfin, sur le plan industriel, le PFMG 2025 devait permettre le développement du secteur du numérique autour du traitement de données massives, du secteur informatique et bioinformatique, et du secteur biomédical. Le PFMG2025 définissait 3 objectifs. Le premier visait à placer la France dans le peloton de tête des grands pays engagés dans la médecine personnalisée, le second était de préparer l'intégration de la médecine de précision dans le parcours de soins tout d'abord des maladies rares, puis du cancer et des maladies communes et le troisième était de faire émerger une filière de médecine génomique capable d'être un levier d'innovation scientifique et technologique, de valorisation industrielle et de croissance économique. Le plan définissait l'infrastructure nécessaire à la prise en charge des besoins diagnostiques génomiques de la population française dans les domaines des maladies rares, du cancer et des maladies communes, avec une montée en charge jusqu'à l'horizon 2025. Il précisait ce que doivent être les plateformes de séquençage très haut-débit, estimant leur nombre nécessaire ainsi que leurs modalités prévisionnelles de fonctionnement. Enfin, ce plan prévoyait la mise en place du CAD ainsi qu'un centre de référence, d'innovation, d'expertise et de transfert (CREFIX) chargé du choix des technologies et de la bioinformatique. Pour évaluer l'efficacité de ces infrastructures aussi bien que pour définir le parcours de soins et évaluer les coûts, quatre projets pilotes furent conçus : POPGEN pour évaluer la variabilité génétique dans la population française, DEFIDIAG autour de la déficience intellectuelle pour évaluer l'utilité de la génomique dans les maladies rares, GLUCOGEN autour du diabète pour évaluer l'utilité de la génomique dans les maladies communes et MULTIPLI pour évaluer l'utilité de la génomique dans le cancer. On connaît la suite : les plateformes SeqOIA (Île-de-France) et AURAGEN (Auvergne-Rhône-Alpes) ont été sélectionnées le 17 juillet 2017 parmi 12 projets soumis. Ironie de l'histoire, les projets pilotes ont démarré après le déploiement du plan. Pourtant, dès novembre 2016, Thierry Frébourg avec Hélène Dollfus à ses côtés, avait pris en charge la

coordination du projet pilote DEFIDIAG. Porté par AVIESAN, ce projet devait répondre à des questions scientifiques et médicales concernant la stratégie d'analyse mais également permettre une évaluation économique afin de répondre à la question de la prise en charge financière par la nation. L'avis favorable du CPP puis de la CNIL, ont été obtenus respectivement en juin 2019 et novembre 2020. La crise sanitaire du COVID-19 a retardé les premières inclusions débutées en mars 2020. À ce jour, près de 850 trios ont été inclus et les premiers résultats ont été rendus. Thierry Frébourg aurait mérité de voir les conclusions de ce projet pour lequel il a ardemment œuvré.

Thierry Frébourg ancrerait cet engagement au service du collectif dans ses valeurs humanistes. Il s'est toujours attaché à défendre une éthique de l'accompagnement assez opposée à l'attitude américaine. Il osait porter le verbe haut pour dénoncer ce qu'il percevait comme des dérives, notamment dans les applications de la génétique pour le dépistage en population générale. S'engager en éthique était juste une exigence morale.

Chacun d'entre nous se souvient de ses brillantes présentations, de ses talents d'orateur, de son esprit de synthèse, de son enthousiasme et de sa verve, signes d'une immense générosité qui nous emportaient avec lui. Quelle énergie il aura déployée pour structurer, innover, construire, rassembler avec comme maître mot : défendre l'excellence. Thierry était le plus parfait représentant du monde hospitalier, universitaire et de recherche. Un talent et une énergie folle pour fédérer et construire, mener des équipes, tout en restant un grand médecin, un magnifique enseignant reconnu comme tel par ses étudiants et un brillant scientifique. Ses nombreux travaux majeurs dans le syndrome de Li-Fraumeni, de la génétique des cancers et des maladies neuropsychiatriques lui survivront. Thierry Frébourg était naturellement attendu pour s'impliquer dans d'autres projets d'envergure nationale et internationale. Son décès prématuré nous prive de son esprit visionnaire, de sa force de travail redoutable, de son art de fédérer des talents autour de lui. Puissent sa force de vie incroyable, son sempiternel sourire, sa générosité et son incorrigible optimisme nous porter pour poursuivre son action au service de la génétique française à laquelle il manque déjà tellement.

In memoriam Thierry Frébourg

LIENS D'INTÉRÊT

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

Micro/mini-dystrophines et dystrophie musculaire de Duchenne : entre espoirs et défis

Emmanuelle Lagrue, Claude Cancès, Juliette Ropars

Les nombreux travaux précliniques de thérapie génique (TG) mis en œuvre afin de modifier l'histoire naturelle de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), ont aujourd'hui abouti à la mise en place d'essais cliniques évaluant la sécurité et l'efficacité de l'administration de mini- ou micro-dystrophines chez l'enfant, et à terme peut-être chez l'adulte. Nous reprendrons dans cet article le principe général de la TG, les modèles animaux étudiés, les essais cliniques avec mini- ou micro-dystrophine actuellement en cours, et enfin les limites et effets indésirables possibles de ce type de thérapeutique innovante.

Principe général de la thérapie génique

Le principe de la thérapie génique dans le traitement des maladies monogéniques est d'intégrer, de manière complète ou partielle, le gène responsable d'une pathologie donnée (on parle de « transgène ») dans un vecteur le plus souvent viral (lentivirus, gamma-rétrovirus, ou virus adéno-associé [AAV]), l'expression du gène étant régulée par un promoteur.

Dans la TG *ex vivo*, laquelle associe thérapie cellulaire et thérapie génique proprement dites, des cellules du patient sont prélevées, exposées au vecteur viral, puis réinjectées au patient, alors que dans les TG *in vivo*, le vecteur viral est directement administré par voie sanguine générale (administration systémique) ou loco-régionale. Travailler *ex vivo* permet de mieux contrôler les étapes, d'utiliser moins de vecteurs et d'éviter les effets dits « off target » (atteinte d'organes non ciblés du fait de la dispersion potentielle du traitement). Cette solution est la plus souvent utilisée pour le traitement des maladies hématologiques, car il est possible de prélever les cellules à corriger par une simple prise de sang. La TG *in vivo* est quant à elle utilisée actuellement pour des pathologies musculaires, respiratoires, oculaires, ou neurologiques. Dans le cas de la DMD, l'administration *in vivo* permet ainsi potentiellement le traitement simultané des muscles squelettiques, du muscle cardiaque, et du diaphragme [1]. Un élément critique dans le processus de TG est le vecteur lui-même. Les vecteurs lentiviraux et les

AAV ont progressivement remplacé les vecteurs adénoviraux et gamma-rétroviraux initialement utilisés lesquels exposaient à d'importantes réactions immunitaires. Les AAV recombinants sont dits non intégratifs, c'est-à-dire que le transgène pénètre jusqu'au noyau cellulaire cible mais sans s'intégrer dans le génome (il persiste donc dans le noyau sous forme d'épisome). Ceci limite le risque de survenue d'éventuels cancers post-TG liés à l'intégration accidentelle du transgène à proximité d'oncogènes. *A contrario*, on risque de voir apparaître une « dilution » du transgène au cours des mitoses du fait de son caractère épisomal.

L'utilisation des AAV est également limitée par le fait que les patients peuvent avoir été en contact préalable avec un AAV « sauvage » d'un sérotype donné, avec comme conséquence la production d'anticorps neutralisants anti-AAV. Cette immunisation acquise rend par définition toute tentative de TG inopérante. La prévalence relative des différents anticorps anti-AAV dans la population des garçons atteints de DMD peut donc impacter le choix du vecteur parmi les trois les plus utilisés qui sont l'AAV9, l'AAV8 et le rh74, ce dernier étant sérotypiquement proche de l'AAV8 [2].

L'autre limitation du recours aux AAV réside dans la taille extrême du gène *DMD* codant la dystrophine. Ce gène dont la partie codante (11,2 kilobases) pouvait être contenue en entier dans un adénovirus ne peut l'être dans un AAV dont la capacité de stockage est bien moindre (4,7 kilobases environ). Le gène *DMD* est divisé en quatre domaines (N-terminal, central/rod, riche en cystéine et C-terminal). Le domaine central est sous-divisé en 24 répétitions spectrine et 4 charnières. L'utilisation de vecteurs non-viraux de type plasmide pourrait lever l'obstacle de la taille du gène *DMD* à l'avenir. Dans l'attente, il s'avère donc nécessaire de bien « choisir » les domaines du gène *DMD* capables de générer une mini- ou une micro-dystrophine (Figure 1). Le terme de mini-dystrophine renvoie aux montages contenant des séquences codant un domaine C-terminal complet aboutissant à un transgène de 6 à 8 kb. L'administration de ces mini-dystrophines requiert l'utilisation concomitante de deux AAVs.

Emmanuelle Lagrue
i-Motion, Institut de
Myologie, Paris, France
Généthon, Évry, France
Claude Cancès
Unité de neurologie
pédiatrique, Centre de
référence MNM AOC,
CHU de Toulouse, France
Juliette Ropars
Service de Pédiatrie,
Centre de référence
constitutif MnM AOC,
CHU de Brest, France
LaTIM Inserm UMR1101,
GIS Be A CHILD, Brest,
France
Contact
elagrue@genethon.fr

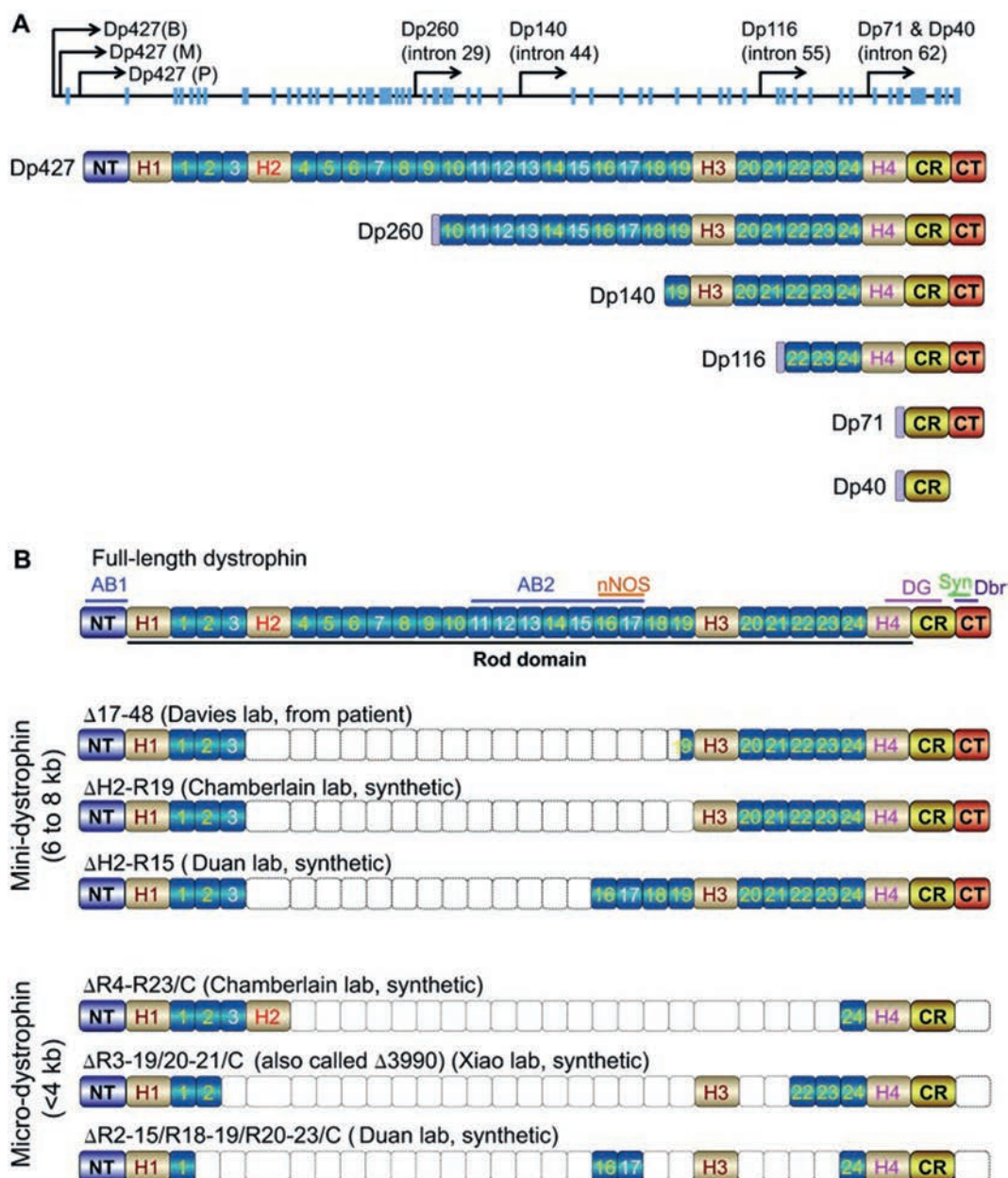


Figure 1

Structure des micro et mini-dystrophines (d'après [3]).

A. Isoformes naturelles. Les transcrits Dp427 ont 3 isoformes dans le cerveau Dp427(B), le muscle Dp427(M) et les cellules de Purkinje Dp427(P). Des isoformes plus courtes sont produites dans la rétine (Dp260), le cerveau et le rein (Dp140), les cellules de Schwann (Dp116).

B. Structure des mini- et micro-dystrophines.

Les transgènes produisant les micro-dystrophines ne mesurent quant à eux que 3,5 à 4 kb, et ne codent pas un domaine C-terminal complet, ce qui aboutit à la production d'une protéine mesurant environ un tiers de la taille normale [4]. Elles peuvent donc être administrées avec un AAV unique.

Le choix des domaines du gène *DMD* retenus dans la constitution de ces mini-/micro-dystrophines est

basé sur leur rôle physiologique respectif. Les domaines en charge de l'interaction avec le cytosquelette et de la production de radicaux libres dans le sarcolemme sont nécessaires à l'obtention d'une récupération fonctionnelle. L'intégration d'un nombre pair de répétitions spectrine pourrait améliorer le fonctionnement du domaine central [5], mais l'augmentation à 5 domaines majore la taille du

transgène de manière significative. De même, l'intérêt d'intégrer ou pas la charnière 3 n'a pas encore été tranché, alors qu'il a été clairement démontré qu'il valait mieux exclure la charnière 2 [6]. Au-delà du vecteur et de la composition du transgène, le choix du promoteur est également un critère majeur d'efficacité et de sécurité. C'est ainsi qu'un promoteur spécifique du muscle (de type CK8, MHCK7, miniMCK, ou SPc5-12) est systématiquement choisi pour limiter les possibles effets dits « off-target » [7].

Modèles animaux

Avant leur passage chez l'homme, les mini-/micro-dystrophines ont d'abord été évaluées à l'aide de modèles animaux. Un transgène de type micro-dystrophine a ainsi montré une amélioration de la force musculaire et de la fonction cardiaque chez la souris et le chien, les sérotypes utilisés étant les AAV6, 8 et 9. En 2017, une avancée majeure est obtenue lorsqu'une équipe française démontre une efficacité tangible chez le *golden retriever*, le modèle chien de la DMD, après administration locorégionale ou systémique, médiée par un vecteur rAAV2/8, d'une micro-dystrophine canine. Cette expérimentation réalisée sur douze chiens a confirmé une restauration de l'expression de la micro-dystrophine et s'est accompagné d'une amélioration des éléments dystrophiques observés sur biopsie musculaire. De surcroît, cet effet s'était maintenu pendant plus de deux ans, sans toxicité ni conséquences immunitaires indésirables [8].

Des expérimentations complémentaires sont en cours pour tenter d'obtenir une meilleure expression de la micro-dystrophine, notamment en condition de modulation immunitaire [9]. Une amélioration du transgène est également visée. Il semble que les micro-dystrophines comportant des domaines de type spectrine R16-R17 (domaines impliqués dans la liaison avec le régulateur du métabolisme cellulaire *via* l'oxyde nitrique synthase), pourraient avoir des avantages thérapeutiques supplémentaires [10].

Essais thérapeutiques en cours

La preuves d'innocuité et d'efficacité obtenues dans des modèles animaux ont permis le passage à l'homme et donc la mise en route de plusieurs essais cliniques. De nombreux essais à base de mini-/micro-dystrophines ont été menés et/ou sont encore en cours [11] respectivement par les laboratoires Pfizer (PF-06939926, NCT03362502), Sarepta-Therapeutics (NCT03375164, NCT03769116), Solid Biosciences (NCT03368742), avec utilisation de sérotypes AAV9 ou AAVrh74 à des doses élevées de vecteurs (allant de 1×10^{14} à 3×10^{14} copies de

génomme viral/kg ou vg/kg) [12] et enfin Généthon. L'essai récent mené par les équipes de Généthon utilise une dose un log plus faible (10^{13}). Les principales caractéristiques de ces essais sont résumées dans le *Tableau I*.

Concernant l'essai conduit par Sarepta, le choix retenu pour le vecteur AAV a été celui du sérotype rh74. Ce sérotype est peu rencontré à l'état naturel chez les patients atteints de DMD. Il induirait une réponse immunitaire moindre et a prouvé son innocuité lors des études précliniques à doses croissantes [10]. La dose minimale efficace validée dans le modèle de souris *mdx* a été de 2×10^{14} vg/kg. La première étude de phase I chez l'homme a consisté en une injection unique chez quatre patients à cette dose d'AAVrh74-MHCK7-coDR4-R23DCT (SRP-9001). Les premiers résultats sont encourageants en termes de sécurité, avec une toxicité hépatique transitoire et résolutive sous glucocorticoïdes, ainsi qu'une réaction immunitaire indésirable modérée. La micro-dystrophine était fortement exprimée (81,2 % des fibres musculaires) au niveau du biceps brachial [13]. Bien qu'une amélioration clinique significative de 2,2 à 7 points sur l'échelle fonctionnelle North Star Ambulatory Assessment (NSAA) ait été observée, tout comme une baisse du taux sérique des CPK, l'efficacité de ce transgène reste à démontrer auprès d'un échantillon plus large de patients, sur une période d'évaluation prolongée, et en comparaison à une cohorte de patients non traités (histoire naturelle). Une deuxième étude de phase I (NCT04626674) est en cours auprès de 20 patients, avec pour objectif d'évaluer l'expression de la micro-dystrophine, douze semaines après l'injection. Un essai de phase II randomisé, contrôlé *versus* placebo (SRP-9001, Sarepta) est également en cours aux États-Unis, auprès de 41 garçons âgés de 4 à 7 ans (NCT03769116). Les résultats à 48 semaines n'ont pas permis de détecter de différence significative entre les deux groupes, malgré une ré-expression de la dystrophine sur la biopsie musculaire. Les garçons traités par TG ont ainsi eu une amélioration moyenne de 1,7 point de l'échelle fonctionnelle NSAA contre 0,9 point dans le groupe placebo. Le promoteur de l'étude a mis en avant, pour expliquer ce résultat décevant, un biais de randomisation avec une sévérité clinique plus marquée à l'inclusion dans le groupe traité. Une étude pré-spécifiée limitée aux enfants de 4 et 5 ans a par ailleurs détecté une différence significative (+4,3 de l'échelle NSAA dans le groupe traité contre +1,9 dans le groupe placebo), qui amène le laboratoire Sarepta à réfléchir à une poursuite éventuelle de l'étude avec adaptation du protocole. Des sites cliniques seront potentiellement ouverts en Europe en 2021 dans ce contexte.

Tableau I
Principales
caractéristiques des essais
thérapeutiques en cours.

Nom de l'essai	Molécule	Promoteur	Phase	Population DMD éligible	Localisation	Période (début-fin estimée)
SRP-9001 NCT03375164	AAVrh74.MCK.micro-dystrophine	Sarepta-Therapeutics	I/II	N = 4 (3 mois-7 ans)	États-Unis	2018-2023
SRP-9001 NCT03769116	AAVrh74.MCK.micro-dystrophine	Sarepta-Therapeutics	II	N = 41 (4 à 7 ans)	États-Unis	2018-2026
PF-06939926 NCT03362502	AAV9.CK.micro-dystrophine	Pfizer	Ib	N = 30 (4 à 12 ans)	États-Unis	2018-2026
PF-06939926 NCT04281485	AAV9.CK.micro-dystrophine	Pfizer	III	N = 99 (5 à 12 ans)	Canada, Corée, Espagne, USA, France, Israël, Italie, Japon, Russie	2020-2027
SGT-001 NCT03368742	AAV9.CK8.micro-dystrophine	Solid Biosciences	I/II	N = 16 (4 à 17 ans)	États-Unis	2017-2027
GNT-016	AAV8.micro-dystrophine	Généthon Sarepta-Therapeutics	I/II/III	N = 9 (escalade de dose) puis 42 (phase pivotale) (5-10 ans)	États-Unis, France, Israël, Royaume-Uni	2020-2028

Le laboratoire Pfizer mène actuellement deux essais de phase I et de phase III. L'essai de phase I a pour but de déterminer la dose optimale, l'innocuité et la tolérance d'une perfusion intraveineuse de PF-06939926 (une mini-dystrophine médiée par AAV9 et désormais dénommée *fordadistrogene movaparvovec*) chez de 30 patients DMD ambulatoires et non ambulatoires (NCT03362502). Il est à noter que deux patients injectés ont présenté une toxicité rénale de type syndrome hémolytique et urémique atypique [14], appelée aussi microangiopathie thrombotique aiguë (ou MAT). CFFREO, un essai de phase III multicentrique (55 centres estimés, dans 15 pays, 2 centres potentiels en France), randomisé, en double aveugle, contre placebo, est en place depuis 6 mois pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du même vecteur PF-06939926. Au total, quatre-vingt-dix-neuf garçons atteints de DMD, âgés entre 4 et 7 ans (inclusif) et capables de marcher, seront recrutés. Deux tiers recevront la TG à la semaine 1, et un tiers recevra initialement le placebo, puis la TG à la semaine 52. L'objectif principal de l'étude est la modification de la NSAA à 52 semaines par rapport aux chiffres à l'inclusion. Les patients seront suivis pendant cinq ans après l'administration du vecteur.

Un troisième essai, de phase I/II, utilisant une micro-dystrophine véhiculée par un vecteur AAV9 (SGT-001) élaborée par le laboratoire Solid Bioscience, a été interrompu durant plusieurs mois pour cause de sécurité (NCT03368742, essai IGNITE DMD). Une activation du complément, telle qu'observée dans

l'essai de Pfizer, est en effet survenue chez 2 patients. L'agence américaine du médicament (FDA) a autorisé la reprise de l'essai en octobre 2020, suite à la démonstration par le laboratoire d'une réduction de la charge virale totale par élimination de la majorité des capsides vides.

Une quatrième série d'essais, comprenant une association de phase I/II puis phase III, vient de débuter, initiée par Généthon (GNT), en collaboration avec Sarepta, avec un transgène micro-dystrophine médié par un vecteur AAV8. Une histoire naturelle (étude GNT014) a été mise préalablement en place durant 3 à 36 mois, suivie, pour les garçons répondant aux critères d'inclusion, d'une phase d'essai thérapeutique. Cet essai (étude GNT016) comporte en premier lieu une phase I/II d'escalade de dose destinée à déterminer la dose optimale. Suivra ensuite une phase III, multicentrique, randomisée contre placebo, avec inclusion de 42 patients (NCT03882827) dont 21 recevront la TG à la semaine 1, et 21 à la semaine 52. La première injection a eu lieu en avril 2021. Sept centres seront ouverts en France, au Royaume-Uni, aux États-Unis et en Israël.

Limitations et effets indésirables potentiels de la TG dans la DMD

Le transfert de mini-/micro-dystrophines est arrivé au stade de la recherche clinique et suscite légitimement de grands espoirs. Cet enthousiasme ne doit néanmoins pas faire oublier les trois limitations majeures de cette technique. Comme évoqué

antérieurement, la capacité d'encapsulation des AAV ne permet pas d'introduire un gène *DMD* complet et permet donc difficilement d'envisager une stabilisation complète du phénotype. Deuxièmement, les patients déjà immunisés contre des AAV donnés ne sont pas éligibles à ce type de thérapie. L'apparition d'anticorps suite à l'administration de la TG ne permettra pas chez les garçons traités une « ré-administration ». Cette « ré-administration » pourrait pourtant s'avérer nécessaire en cas d'épuisement de l'effet du transgène thérapeutique au-delà d'un délai encore difficile à prédire (8 à 10 ans ?). Plusieurs équipes de recherche travaillent activement sur le sujet pour contourner cet obstacle conceptuel.

Enfin, la TG expose à un risque de réaction immunitaire pathologique, consistant d'une part en une activation du complément et d'autre part en une réponse cellulaire, toutes deux ayant parfois des conséquences dramatiques.

Activation du complément

Le complément est une cascade protéolytique constituée d'une trentaine de protéines solubles ou membranaires responsable de la détection et la destruction des pathogènes. Le complément comprend trois voies (voie classique, voie liée à la lectine, et voie alterne) qui convergent vers le clivage du composé C3. Une activation du complément peut donc survenir après infection par l'AAV, comme après toute infection virale.

L'activation du complément amène dans les stades précoces à la libération des anaphylatoxines C3a et C5a, et de cytokines (interleukine 1 et TNF). Différents composants du complément ayant la capacité de se fixer sur les récepteurs plaquettaires et/ou interagissant avec des facteurs de coagulation, une activation des plaquettes et de la coagulation se déclenche secondairement, avec effet d'auto-entretien d'un système activé sur l'autre, créant une boucle d'amplification délétère [15].

Ceci engendre une microangiopathie thrombotique, c'est-à-dire un tableau associant une thrombopénie non auto-immune, une anémie hémolytique, et une atteinte d'organe [16]. Si l'activation du complément est généralisée, une défaillance touchant plusieurs organes et/ou une coagulation intravasculaire disséminée peuvent survenir. L'atteinte sera néanmoins le plus souvent limitée à un organe, préférentiellement le rein, avec un tableau de syndrome hémolytique et urémique atypique (aSHU) [17]. La survenue d'aSHU a été rapportée récemment chez trois enfants ayant reçu une thérapie génique par *onasemnogene abeparvovec* (Zolgensma®) dans le cadre du traitement de l'amyotrophie spinale

infantile de type 1 [18]. Le même type de complication est survenu, tel qu'évoqué antérieurement, dans l'essai micro-dystrophine mené par le laboratoire Solid. La survenue d'un aSHU reste imprévisible et peut avoir des conséquences dramatiques même si un traitement à base d'écilizumab pourrait permettre d'enrayer l'emballement immunitaire. L'effet indésirable semble être dose-dépendant [12]. Ceci pourrait limiter la réalisation d'une TG chez les patients au-dessus d'un certain poids, et Solid a décidé de restreindre l'administration aux garçons pesant moins de 18 kg une fois la reprise de l'essai autorisée par la FDA.

Réponse cellulaire

Au-delà de l'activation du complément, l'introduction d'un AAV dans l'organisme peut déclencher une réaction immune cellulaire [16]. Ceci a été bien documenté dans des essais de TG pour l'hémophilie [20] et pourrait expliquer l'échec du premier essai clinique sur la mini-dystrophine durant lequel les patients traités avaient produit des cellules T spécifiques contre la mini-dystrophine alors que la protéine elle-même n'était pas exprimée [21].

La corticothérapie prescrite dans les semaines suivant la TG a pour objectif de maîtriser cette immunotoxicité, et permet également de diminuer la réaction hépatique liée au tropisme préférentiel pour le foie des vecteurs viraux utilisés.

En conclusion

La thérapie génique par mini/micro-dystrophine est une des approches thérapeutiques les plus prometteuses chez les patients présentant une DMD. Les essais thérapeutiques en cours et à venir permettront d'établir l'efficacité de la transduction obtenue, de déterminer la meilleure composition possible du transgène, de prouver l'impact clinique de la protéine produite, et d'évaluer la sécurité de ces procédures.

Micro/mini-dystrophins and Duchenne muscular dystrophy: between hopes and challenges

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Rodino-Klapac LR. Current clinical applications of in vivo gene therapy with AAVs. *Mol Ther* 2021 ; 29 : 464-88.
2. Louis Jeune V, Joergensen JA, Hajjar RJ, Weber T. Pre-existing anti-adenovirus-associated virus antibodies as a challenge in AAV gene therapy. *Hum Gene Ther Methods* 2013 ; 24 : 59-67.
3. McGreevy JW, Hakim CH, McIntosh MA, et al. Animal models of Duchenne muscular dystrophy: from basic mechanisms to gene therapy. *Dis Model Mech* 2015 ; 8 : 195-213.

4. Duan D. Systemic AAV micro-dystrophin gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Mol Ther* 2018 ; 26 : 2337-56.
5. Harper SQ, Hauser MA, DelloRusso C, *et al.* Modular flexibility of dystrophin: implications for gene therapy of Duchenne muscular dystrophy. *Nat Med* 2002 ; 8 : 253-61.
6. Banks GB, Judge LM, Allen JM, *et al.* The polyproline site in hinge 2 influences the functional capacity of truncated dystrophins. *PLoS Genet* 2010 ; 6 : e1000958.
7. Shieh PB. Emerging strategies in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Neurotherapeutics* 2018 ; 15 : 840-8.
8. Le Guiner C, Servais L, Montus M, *et al.* Long-term microdystrophin gene therapy is effective in a canine model of Duchenne muscular dystrophy. *Nat Commun* 2017 ; 8 : 16105.
9. Hayashita-Kinoh H, Guillermo PH, Nitahara-Kasahara Y, *et al.* Long-term microdystrophin gene therapy is effective in a canine model of Duchenne muscular dystrophy. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2020 ; 20 : 122-41.
10. Buscara L, Gross DA, Daniele N. Of rAAV et men: from genetic neuromuscular disorder efficacy and toxicity preclinical studies to clinical trials and back. *J Pers Med* 2020 ; 10 : 258.
11. Hakim CH, Wasala NB, Pan X, *et al.* A five-repeat microdystrophin gene ameliorated dystrophic phenotype in the severe dba/2j-mdx model of Duchenne muscular dystrophy. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2017 ; 6 : 216-30.
12. Fortunato F, Rossi R, Falzarano MS, *et al.* Innovative therapeutic approaches for Duchenne muscular dystrophy. *J Clin Med* 2021 ; 10 : 820.
13. Mendell JR, Sahenk Z, Lehman K, *et al.* Assessment of systemic delivery of AAVrh74.MHCK7 micro-dystrophin in children with Duchenne muscular dystrophy: a nonrandomized controlled trial. *JAMA Neurol* 2020 ; 77 : 1129-31.
14. Pfizer's new phase 1b results of gene therapy in ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy (DMD) support advancement into pivotal phase 3 study Pfizer - Communiqué de presse du 15 mai 2020.
15. Luo S, Hu D, Wang M, *et al.* Complement in hemolysis- and thrombosis-related diseases. *Front Immunol* 2020 ; 11 : 1212.
16. Monteiro Pereira Palma L, Sridharan M, Sethi S. Complement in secondary thrombotic microangiopathy. *Kidney Int Rep* 2021 ; 6 : 11-23.
17. Lemaire M, Noone D, Lapeyraqe AL, *et al.* Inherited kidney complement diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021 ; 16 : 942-56.
18. Chand DH, Zaidman C, Arya K, *et al.* Thrombotic microangiopathy following onasemnogene AAV for spinal muscular atrophy: a case series. *J Pediatr* 2021 ; 231 : 265-8.
19. Li C, Goudy K, Hirsch, *et al.* Cellular immune response to cryptic epitopes during therapeutic gene transfer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 10770-4.
20. George LA. No CpGs for AAVs? *Blood* 2021 ; 137 : 721-3.
21. Mendell JR, Campbell K, Rodino-Klapac L, *et al.* Dystrophin immunity in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1429-37.



18^{èmes} Journées de la Société Française de Myologie

www.jsfmyologie2021.com



La Myobank-AFM : une ressource précieuse pour la recherche

Stéphane Vasseur, Maud Chapart-Leclert

La Myobank-AFM de l'Institut de Myologie est un centre de ressources biologiques à but non lucratif travaillant dans le respect des droits fondamentaux de la personne et à l'usage exclusif de la recherche scientifique. Créée en 1996 par l'AFM-Téléthon pour permettre aux équipes de chercheurs de travailler directement sur des ressources biologiques humaines, cette banque est maintenant un service dépendant de l'Association Institut de Myologie (AIM). La Myobank-AFM a pour vocation de favoriser le développement de la recherche au bénéfice des personnes atteintes de maladies neuromusculaires par le biais d'activités de collecte de tissus musculaires et d'autres ressources biologiques d'origine humaine.

Sont collectés principalement :

- les résidus opératoires recueillis au cours d'une intervention chirurgicale ; provenant soit de personnes atteintes de maladies neuromusculaires, soit de volontaires sains fournissant ainsi du matériel témoin ;
- les surplus de biopsies musculaires, si par exemple, l'intégralité du fragment n'a pas été utilisé pour l'établissement d'un diagnostic ;
- des fluides biologiques (sérum, plasma, autres) recueillis à l'occasion de prélèvements déjà programmés dans le cadre de la prise en charge médicale courante.

Dans tous les cas, la conservation de tels échantillons fait l'objet d'une demande de consentement de la personne concernée.

Les pathologies principalement collectées à la Myobank-AFM sont la dystrophie musculaire de Duchenne, l'amyotrophie spinale infantile, la dystrophie musculaire facioscapulohumérale mais aussi des maladies neuromusculaires plus rares intéressant tout autant les chercheurs. Les échantillons correspondant à des individus témoins sont également numériquement et stratégiquement importants.

Pour ce qui concerne la conservation de cultures immortalisées de fibroblastes ou de myoblastes, la Myobank-AFM collabore étroitement avec le plateau technique Myoline du Centre de Recherche en

Myologie (Sorbonne Université-Inserm UMRS974) et avec la Banque du Généthron.

Les préparations

La préparation et la conservation des échantillons renvoient à des savoir-faire techniques et à des bonnes pratiques professionnelles mises en œuvre pendant près de trente ans. La préparation des échantillons (transformation) se fait selon la demande des chercheurs, en fonction de l'utilisation qui en est prévue, de façon à maintenir les qualités intrinsèques du tissu. Les différentes préparations réalisées par la Myobank-AFM permettent la culture cellulaire (acheminement à 4°C en milieu spécifique), la mise en culture à partir de tissus congelés (cryoconservation en milieu spécifique), les études biochimiques (congélation directe à l'azote), les études nécessitant le maintien de la morphologie (congélation dans l'isopentane), les études d'ARN (préparation en milieu spécifique RNA-Later®). Concernant les fluides, une préparation est réalisée pour recueillir du plasma/sérum principalement.

Le stockage et la mise à disposition

Les ressources biologiques sont conservées dans des enceintes de froid à -80°C et des cuves d'azote à -196°C. Les enceintes sont surveillées par un système d'alarme et de relevés de température H24. Une astreinte technique est assurée par l'équipe. Pour bénéficier des services de la Myobank-AFM, les équipes de recherche font une demande écrite explicitant leur besoin en rapport à leur thématique de recherche. En même temps, par une convention signée et/ou un contrat, le chercheur s'engage à : respecter la législation en vigueur pour l'utilisation des échantillons biologiques humains dans le cadre de recherches scientifiques, utiliser uniquement ces échantillons pour les recherches scientifiques décrites dans sa demande, ne pas prêter ni céder au profit d'un tiers les échantillons obtenus, ne pas utiliser les échantillons dans un but lucratif, signaler l'arrêt du projet de recherche, citer Myobank-AFM de l'Institut de Myologie dans les remerciements des publications qui présentent des résultats obtenus grâce à l'utilisation des ressources biologiques mises à dispositions par Myobank (cf. charte et demande de ressources biologiques*).

Stéphane Vasseur
Maud Chapart-Leclert
Myobank-AFM, Institut de
Myologie, Paris, France

Contact
s.vasseur@institut-
myologie.org

Le service est ouvert à toute demande émanant d'équipes de recherche, qu'elles soient en France ou à l'étranger. Chaque demande est examinée par l'équipe et transmise pour avis au conseil scientifique de Myobank composé d'un clinicien de l'Institut de Myologie (Anthony Béhin), du directeur du Centre de Recherche en Myologie de l'Institut de Myologie (Bertrand Fontaine) et du directeur

scientifique de l'AFM-Téléthon (Serge Braun). Une fois obtenu le feu vert du conseil scientifique, la Myobank-AFM fournit dans les meilleurs délais les échantillons demandés par les chercheurs. Si elle n'en dispose pas en stock, elle peut s'appuyer sur son réseau de professionnels de santé pour les collecter de manière prospective (Figure 1).

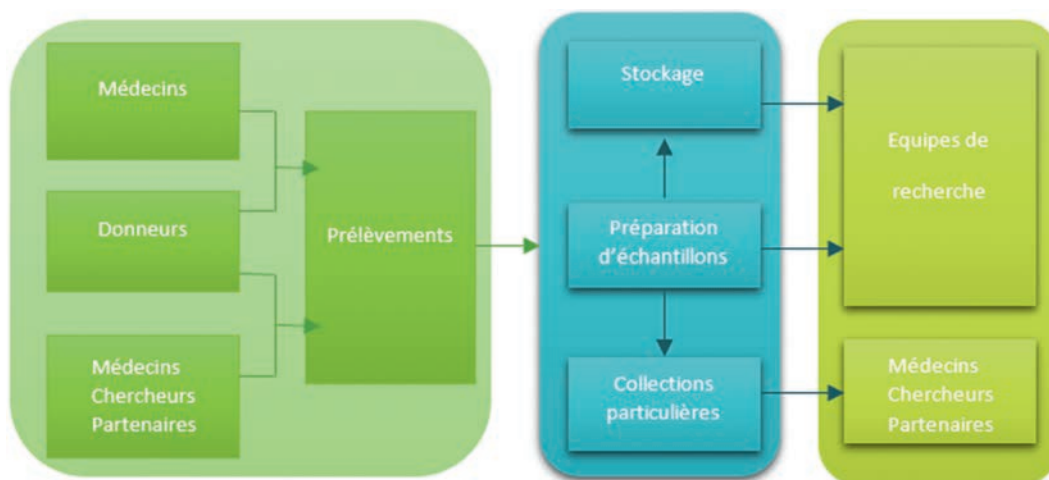


Figure 1
Schéma d'organisation de la Myobank-AFM.

La mission de la Myobank-AFM (<https://www.institut-myologie.org/recherche/myobank/>) est de recueillir, préparer, stocker et distribuer des ressources biologiques humaines, à l'usage exclusif de la recherche scientifique. Elle assure : le respect des règles de bonne pratique de laboratoire, le respect de protocoles validés et d'une méthodologie de qualité, le respect des contrôles de sécurité (température, incendie, malveillance, sauvegarde des données), la traçabilité des échantillons par la base de données GBC® (Gestion Banque et Collection), développée conçue pour assurer une gestion rigoureuse des fichiers informatisés pour ses activités.

Ces dernières années, Myobank a également apporté sa contribution au bon déroulement d'essais

de thérapie génétique dans la dystrophie musculaire de Duchenne (essais Essence, Wave et GNT016 micro-dystrophine), dans la myopathie centronucléaire (étude DYN101) et dans la myopathie myotubulaire liée à l'X (essai Aspiro).

La Myobank-AFM conserve actuellement près de 90 000 échantillons et reçoit une trentaine de demandes de chercheurs par an.

À ce titre, et depuis sa création, elle a été remerciée dans plus de 190 articles de différents journaux scientifiques.

Myobank-AFM: a valuable resource for research

LIENS D'INTÉRÊT

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

L'Atlas du Muscle : une banque d'images de biopsies musculaires

Norma B. Romero, Bruno Cadot

L'analyse des biopsies musculaires constitue un outil essentiel dans le domaine de la recherche et pour le diagnostic. La biopsie musculaire est régulièrement utilisée dans le diagnostic et l'évaluation de nombreuses maladies neuromusculaires survenant chez l'enfant ou chez l'adulte, ainsi que dans l'étude des modèles animaux correspondants. Nous décrivons ici l'Atlas du Muscle, une banque d'images de biopsies musculaires saines et pathologiques, dont les objectifs sont de documenter les données morphologiques d'une myopathie donnée bien caractérisée, de faciliter le diagnostic des différentes myopathies, et de fournir du matériel pour des approches faisant appel à l'intelligence artificielle (IA).

Principe

Le corps humain contient plus de 600 muscles différents avec, pour chacun, des fonctions spécifiques telles que la locomotion, la respiration, le maintien de la posture verticale, ou la circulation sanguine. Même si leur structure globale est assez similaire, il existe de nombreuses différences au niveau cellulaire qui permettent, selon leur spécificité fonctionnelle, de les distinguer les uns des autres. Les différents types de colorations/techniques utilisées lors de l'étude d'une biopsie musculaire constituent une étape-clé car elle permet une appréciation visuelle des modifications morphologiques et structurelles des fibres musculaires. Ces modifications peuvent être très variées, concernant la taille des fibres musculaires, la localisation des organites (noyau, mitochondries), le sous-type de cellules musculaires concernées (rapides ou lentes), l'activité métabolique ou enzymatique, et l'ultrastructure (microscopie électronique).

Au sein de l'Unité de Morphologie Neuromusculaire (sise dans le bâtiment Risler de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière) sont réalisées des études spécialisées de biopsies d'adultes et d'enfants. Cette activité dédiée au diagnostic et à la recherche des myopathies avait été initiée il y a près de cinquante ans, au début des années 1970, par les professeurs Michel Fardeau et Fernando Tomé. Les travaux de ces derniers ont contribué à la connaissance et à la consolidation de cette discipline en France et à l'international.

Aujourd'hui, avec cet Atlas du Muscle, nous visons la valorisation et la pérennisation de ces inestimables travaux réalisés dans le domaine de la myologie. De plus, nous relevons le défi de faire évoluer la diffusion des connaissances grâce aux nouvelles

technologies, et ainsi, de faire bénéficier les professionnels de santé et les chercheurs de notre solide expérience dans le champ de la pathologie neuromusculaire.

Nous avons décidé de partager plus de 4 500 images de biopsies musculaires humaines, mais aussi d'origine murine et canine, collectées depuis plusieurs années dans l'Unité de Morphologie Neuromusculaire et le Centre de Recherche en Myologie. Ces deux structures font partie de l'Institut de Myologie de Paris. C'est à ce jour le plus grand nombre des cohortes d'images de biopsies musculaires génétiquement déterminées, réparties en 16 groupes de différents types de maladies, 72 gènes impliqués, 57 types de colorations et regroupe 27 types de muscles issus de biopsies humaines ou de modèles animaux.

L'Atlas du Muscle est financé par l'Institut de Myologie grâce au projet Accélérateur. C'est la première ressource complète et très bien documentée disponible pour aider les chercheurs et les médecins à établir un diagnostic et déterminer les caractéristiques morphologiques précises d'un grand nombre de maladies neuromusculaires, domaine dans lequel il existe une importante hétérogénéité morphologique et génétique. Toutes les images des biopsies humaines sont associées à un diagnostic définitif confirmé par analyse génétique, et à une référence bibliographique si l'observation a été publiée.

L'Atlas du Muscle est en accès libre mais les images ne sont pas destinées à être téléchargées. Cette base de données propose ainsi des images de référence pour différentes maladies bien caractérisées, dans un but de recherche ou d'enseignement. Cet outil

Norma B. Romero
Unité de Morphologie
Neuromusculaire, Hôpital
de la Pitié-Salpêtrière,
Paris, France
Sorbonne Université,
Inserm, Institut de
Myologie, Centre de
Recherche en Myologie,
Paris, France
Bruno Cadot
Sorbonne Université,
Inserm, Institut de
Myologie, Centre de
Recherche en Myologie,
Paris, France

Contacts
b.cadot@institut-myologie.org
nb.romero@institut-myologie.org

fournit également du matériel aux développeurs d'IA pour la création d'algorithmes permettant de détecter automatiquement des caractéristiques particulières dans les biopsies musculaires. L'idéal serait ainsi de n'avoir besoin d'aucun marquage, ou a minima un seul, pour être capable d'extrapoler les caractéristiques nécessaires au diagnostic.

Origine des biopsies

Les biopsies humaines ont généralement été obtenues lors du parcours de soins habituel des patients, ou dans le cadre de projets de recherche de l'Institut de Myologie se déroulant dans l'Unité de Morphologie Neuromusculaire ou dans le Centre de Recherche en Myologie. Environ 65 % des échantillons musculaires analysés proviennent de patients adultes des services de neuromyologie, de médecine interne, de neurologie et maladies métaboliques, ou de médecine interne du CHU de la Pitié-Salpêtrière. Les 35 % autres proviennent d'hôpitaux d'enfants ou d'adultes français ou étrangers.

Pour les biopsies musculaires de souris, l'âge auquel ces dernières ont été euthanasiées est toujours indiqué. Les échantillons de muscle de chiens, quant à eux, ont été obtenus dans le cadre d'une étude préclinique, mise au point par le laboratoire *Atlantic Gene Therapies* de Nantes et ayant pour but la

délivrance d'un rAAV8-U7snRNA destiné à restaurer par saut d'exon la phase d'un ARNm de la dystrophine.

Exemples de colorations/techniques appliquées

Pour les procédures d'immunofluorescence, des coupes de tissus murins ou humains ont été réalisées à l'aide d'un cryostat. Elles sont fixées et perméabilisées, puis les épitopes non-spécifiques sont masqués. Les sections ont été incubées avec un anticorps primaire spécifique puis des anticorps secondaires appropriés.

Les échantillons de muscle des patients pour les études de microscopie électronique, réalisées à l'Institut de Myologie, ont été fixés avec du glutaraldéhyde (2,5 %, pH 7,4), post-fixés avec du tétroxyde d'osmium (2 %), déshydratés et incorporés dans de la résine (EMBed-812, Electron Microscopy Sciences, USA). Des coupes ultrafines ont été colorées avec de l'acétate d'uranyle et du citrate de plomb (*Tableau I*). Les grilles ont été observées à l'aide d'un microscope électronique Philips CM120 (80 kV ; Philips Electronics NV, Eindhoven, Pays-Bas) et ont été photo-documentées à l'aide d'une caméra Morada (*Soft Imaging System*, France).

Colorations	Abréviations	Structures visibles
Hématoxyline & Éosine	H&E	Cytoplasme, noyaux
Rouge Sirius (Sirius red)	SR	Collagènes fibrillaires
Trichrome de Gomori	TG	Collagènes, inclusions cytoplasmiques
Cytochrome C Oxydase	COX	Activité enzymatique des mitochondries
ATPases à pH 9,40, 4,63 et 4,35	ATP	Typage de fibres
Nicotinamide adenine dinucléotide tétrazolium réductase	NADH-TR / DPNH	Typage de fibres, maille du réseau intermyofibrillaire, activité enzymatique
Cytochrome C Oxydase + Succinate déshydrogénase	(COX + SDH)	Activité enzymatique et prolifération des mitochondries
Acide Périodique de Schiff	PAS	Glycogène
Oil Red O	ORO	Gouttelettes lipidiques
Alpha-glycérophosphate déshydrogénase	Menadione	Inclusions
Desmine (IHC)	Desmine	Organisation de la cellule
Myotiline (IHC)	Myotiline	Organisation de la cellule
α -actinine (IHC)	α -actinine	Tiges de Némaline

Tableau I
Principales colorations utilisées et les structures détectées correspondantes (liste non exhaustive).

La base de données

Les images totalement anonymisées ainsi que leurs informations spécifiques ont été téléchargées sur la solution Web fournie par Zegami® (Université d'Oxford), et hébergées sur le site Web de l'Institut de Myologie (<https://www.institut-myologie.org/en/recherche-2/laboratoire-dhistopathologie-dr-norma-bronero/muscle-atlas/>). Chaque image est associée aux informations suivantes : organisme, muscle biopsié, groupe/type de maladies neuromusculaires et nom précis de la myopathie, gène muté et mutation, traitement le cas échéant, genre, âge, méthode de coloration, référence anticorps le cas échéant, numéro

OMIM, et publication dans laquelle les images ont été utilisées. Le filtrage en utilisant l'un de ces paramètres ou une combinaison de ceux-ci est possible pour affiner un sous-ensemble d'images (Figure 1). L'objectif de cette banque est d'atteindre un nombre très important (plusieurs milliers) d'images dans les quatre prochaines années. Plusieurs maladies ne sont pas encore référencées comme, par exemple, les maladies musculaires infectieuses, tropicales ou non, dont les parasitoses musculaires rares, et certaines myopathies non déterminées génétiquement. Un nombre plus conséquent de muscles d'individus sains serait nécessaire pour enrichir la base.

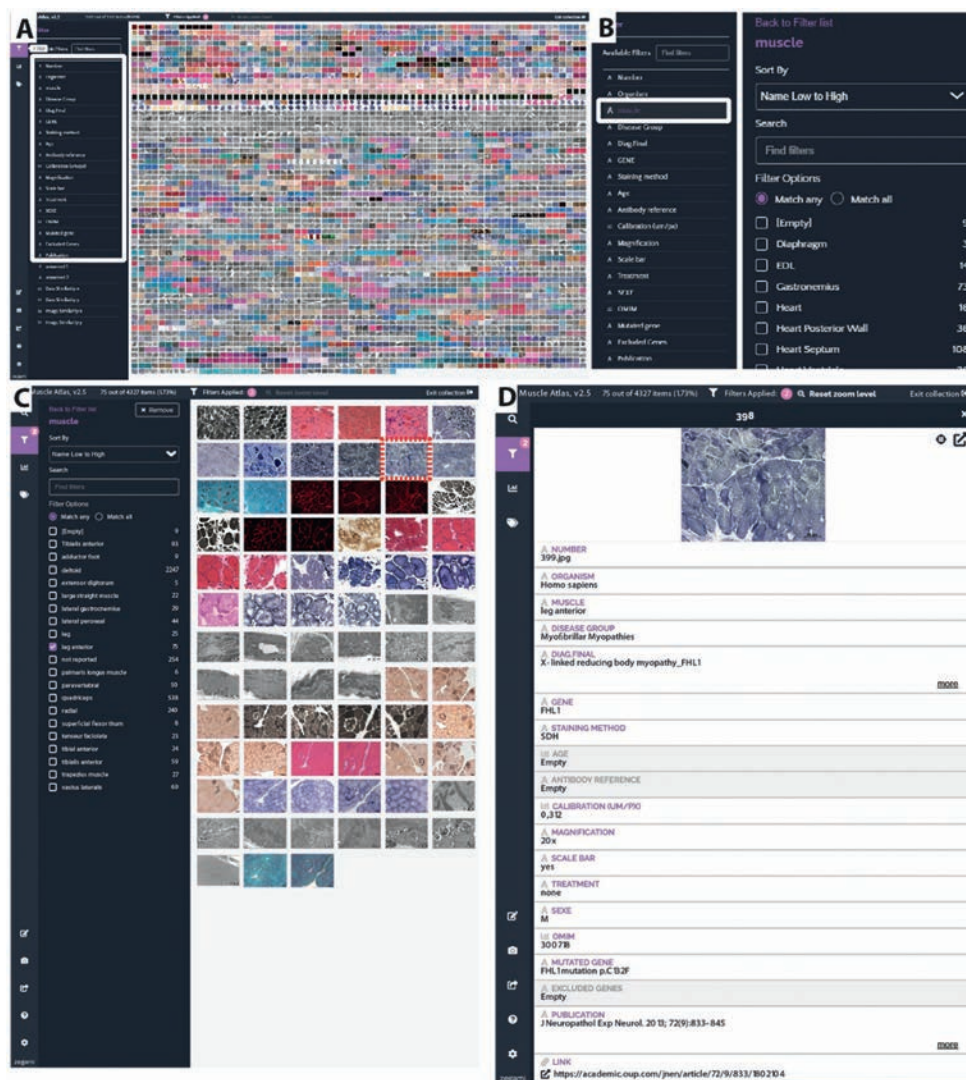


Figure 1

Visuel de la base de données sous sa forme actuelle.

A : Vue d'ensemble de la base de données Muscle Atlas. Il est possible de zoomer sur les images avec la molette de la souris. **B :** Encart de A. Filtres disponibles afin de restreindre le nombre d'images. À droite, pour chaque paramètre, il est possible de restreindre encore en choisissant un deuxième niveau (ici pour les types de muscles). **C :** Exemple de sélection (75 images) en utilisant les filtres *Homo Sapiens* (Organisme) et *Leg Anterior* (Muscles). **D :** En cliquant sur une image (encart rouge dans C), toutes les informations reliées à cette image sont visibles.

Nombre de cas de biopsies humaines incorporés à ce jour : 200 cas
Nombre de maladies représentées : Myopathies liées à 72 gènes
Nombre de photos de myopathies chez l'homme déjà disponibles sur le serveur : 4 516 photos (2 976 images d'histo-enzymologie et 1540 de microscopie électronique)
Nombre de photos de muscle de souris : 467
Autres : 4

Remerciements

Le travail de sélection de photos destinées à être incorporées dans l'Atlas du Muscle a été rendu possible grâce à la précieuse participation d'Emmanuelle Lacène et de Clémence Labasse.

Dans un futur proche, nous espérons enrichir la banque d'images à des maladies neuromusculaires rares non encore étudiées dans notre Institut. Dans le but d'atteindre le nombre critique d'images nécessaires au développement d'approches basées sur l'intelligence artificielle (algorithmes automatiques

d'analyse d'images), nous nous proposons d'étendre à d'autres Instituts travaillant sur le muscle la possibilité de rejoindre cette base de données. Ce dépôt se fera au travers des curateurs et les images devront respecter certains standards de haute qualité, être associées à des métadonnées claires et être impliquées dans un article révisé/publié.

The Muscle Atlas: a databank of muscle biopsies' images

LIENS D'INTÉRÊT

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

LE BILLET DU LUNDI



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

Une info-lettre hebdomadaire gratuite vous tient
informés :

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

Pour l'obtenir, et si ce n'est pas déjà fait, inscrivez-vous sur le site Filnemus
<http://www.filnemus.fr/>

Imagerie musculaire et myopathies inflammatoires

Françoise Chapon

Résumé

Le diagnostic des myopathies inflammatoires idiopathiques (MII) s'appuie classiquement sur les données de la biopsie musculaire. Celle-ci permet de classer ces pathologies parmi quatre groupes existants : les dermatomyosites (DM), les myosites à inclusions (IBM), les myopathies nécrosantes autoimmunes (MNAI) et les myosites de chevauchement (dont le syndrome des antisynthétases ou ASyS).

L'apport des différentes techniques d'imagerie à visée diagnostique est exposé dans l'article cité en référence [1]. En résonance magnétique nucléaire (RMN), les séquences T2, STIR, et la méthode DIXON permettent d'apprécier l'œdème et les signes d'inflammation ; la séquence T1 révèle, quant à elle, l'involution graisseuse et l'atrophie du muscle. L'injection de gadolinium est inutile dans ce contexte. La biopsie musculaire reste plus sensible que la RMN pour démontrer une inflammation lorsque celle-ci ne met pas en évidence d'hypersignal. Pour autant, la RMN décrit une topographie des lésions différente selon les sous-types de MII (bien détaillée par les auteurs). La RMN musculaire ne s'avère pas utile dans l'aide au dépistage des complications graves des MII (pneumopathie interstitielle, néoplasies, myocardite), car le protocole d'acquisition des images est différent pour l'exploration des muscles et la recherche de ces complications. Les facteurs limitants de la RMN sont le caractère subjectif pour l'évaluation de l'hypersignal, et la non-spécificité des hypersignaux (observés notamment après exercice ou lors d'une dénervation). Dans le cadre du suivi des MII et l'évaluation des lésions musculaires, l'activité de la maladie musculaire est corrélée à l'existence d'hypersignaux en séquences T2. En cas de DM, l'évaluation de l'atrophie et de l'involution graisseuse, absentes initialement, se fait en séquence T1, nécessitant une comparaison avec les examens précédents ; en cas de MNAI et d'IBM, l'atrophie et l'involution adipeuse apparaissent précocement et sont plus importantes que dans les autres MII, mais avec une distribution différente. Pour le suivi, une RMN des cuisses (et non une RMN corps entier, cette dernière étant

généralement réservée au diagnostic) est suffisante bien que la présence d'une atrophie et d'une involution adipeuse ne signe pas obligatoirement l'évolution de la maladie inflammatoire mais peut être liée à une autre étiologie.

Enfin, un grand chapitre est réservé au développement de l'imagerie musculaire, concernant l'amélioration de la RMN et d'autres méthodes d'imagerie.

Commentaire

Il s'agit d'une mise au point intéressante avec une bibliographie très exhaustive. L'utilité de la RMN dans l'étude des pathologies musculaires n'est plus à démontrer. Elle permet une aide au diagnostic étiologique, un guidage du geste biopsique (mais pas toujours), une quantification des lésions et un suivi évolutif de la pathologie. Les auteurs, après l'exposé des différentes techniques et leur apport spécifique dans l'analyse du tissu musculaire, discutent toutes ses indications notamment par rapport à la biopsie musculaire qui semble rester encore l'examen de référence pour la classification d'une MII. L'indication de la RMN la plus utile à l'heure actuelle dans le cadre du diagnostic étiologique des MII est la confirmation d'une IBM du fait de son profil caractéristique en RMN (sensibilité de 80 % et spécificité de 100 %). Elle apparaît inutile pour le diagnostic dans le cas des DM du fait de la clinique très évocatrice. Dans les MNAI et ASyS, les anomalies manquent de spécificité. Pour le suivi des patients, il est important de retenir que l'examen peut se limiter à une exploration des cuisses et que la présence d'hypersignaux (en séquence T2) et l'involution adipeuse sont corrélées à l'atteinte clinique. Les limites de l'examen sont bien exposées et tiennent surtout à la subjectivité d'appréciation des hypersignaux et au manque de spécificité des anomalies tant pour le diagnostic que pour le suivi des pathologies. Enfin, l'encadré « BOX 1 » expose très clairement les recommandations proposées par les auteurs.

Muscle imaging and inflammatory myopathies

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCE

1. Malartre S, Bachasson D, Mercy G, et al. MRI and muscle imaging for idiopathic inflammatory myopathies. *Brain Pathol* 2021 ; 31 : e12954.

Françoise Chapon
Centre de Compétence
neuromusculaire, CHU de
Caen, 14000 Caen,
France

Contact
francoise.chapon@
unicaen.fr

Neuropathie autoimmune ou héréditaire ?

J. Andoni Urtizberea

Résumé

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT), neuropathie héréditaire sans traitement spécifique à ce jour, peut parfois mimer en tous points une polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC), cette dernière étant d'origine auto-immune et donc accessible à une thérapie. Dans l'étude rétrospective citée en référence [1], les auteurs ont analysé les caractéristiques de patients CMT avec un diagnostic initial de PIDC porté dans seize hôpitaux universitaires de trois pays (France, Suisse et Belgique). Ils ont comparé ces patients CMT à un groupe de référence de patients atteints de PIDC et ont estimé le coût de l'erreur diagnostique. Résultats : parmi 1 104 patients avec un diagnostic initial de PIDC, 35 patients (soit 3,2 % de l'effectif total) se sont révélés atteints d'une CMT. Tous répondaient pourtant aux critères diagnostiques admis pour les PIDC, « certain » ou « probable », tels que définis par la fédération européenne des sociétés de neurologie (EFNS) et la société du nerf périphérique (PNS). Des mutations dans les gènes *PMP22* (34 %), *MPZ* (31 %) et 10 autres gènes de CMT (35 %) ont été mises en évidence. En comparaison avec le groupe de référence de 35 patients PIDC, les patients CMT étaient plus jeunes (âge au début de la maladie : 39 vs 56 ans), et avaient plus fréquemment un déficit moteur initial (80 % vs 29 %), une hypoacousie (14 % vs 0 %), une imagerie plexique normale en IRM (70 % vs 40 %), une protéinorachie peu élevée (0,5 vs 0,8 g/L), et une moins bonne réponse au traitement par immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse (IgIV) (20 % vs 69 %). Le coût du traitement chez ces 35 patients avec un diagnostic erroné de PIDC a été estimé à 4,6 millions € (M€), tandis que le coût de l'analyse génétique CMT chez 1104 patients a été calculé à hauteur de 2,7 M€. Ces données suggèrent que les investigations génétiques CMT devraient être plus largement utilisées avant d'affirmer un diagnostic de PIDC et mettre en route un traitement.

Commentaire

L'étude présentée ici illustre parfaitement l'importance et l'impact des erreurs diagnostiques en pratique neuromusculaire courante et plus particulièrement dans le domaine du nerf périphérique. Le caractère rétrospectif de l'étude, et le probable biais de recrutement lié au fait que les patients CMT détectés étaient sans doute les plus caricaturaux, laissent penser que le chiffre de 3,2 % de CMT parmi les patients ayant une PIDC tout-venants est probablement plus élevé dans la vraie vie. Il ne s'agit donc ici que de la partie visible de l'iceberg. L'éventail des gènes CMT analysés en biologie moléculaire était relativement restreint (comparativement à la centaine de gènes CMT désormais répertoriés) mais contenait les quatre plus fréquents (*PMP22*, *MPZ*, *MFN2*, *GDAP1*). À cet égard, l'utilisation plus large de panels de gènes de neuropathies héréditaires (comprenant ceux responsables des CMT, bien sûr, mais aussi ceux des neuropathies héréditaires encore plus rares) se pose clairement, a fortiori si le tableau clinique et/ou électrophysiologique de la PIDC présente quelques atypies. Cette étude génétique large pourrait à terme devenir un préalable à la prescription d'un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur. Car, et comme l'illustre cet article de manière démonstrative, l'impact médico-économique de telles erreurs diagnostiques est plus que substantiel. Le coût des seules immunoglobulines polyvalentes (sans compter les frais de transports, d'hospitalisation ou d'examen complémentaires, et toutes les autres menues dépenses...) s'avère bien plus élevé que celui des études génétiques. Ce constat aura encore plus de sens à l'avenir. Le prix des tests génétiques est appelé à décroître du fait du saut technologique et des économies d'échelle permis par le séquençage à haut débit (NGS), alors même que celui des traitements, et des immunoglobulines en particulier, ira vraisemblablement crescendo.

Autoimmune or hereditary neuropathy?

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCE

1. Hauw F, Fargeot G, Adams D, *et al.* Charcot-Marie-Tooth disease misdiagnosed as chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an international multicentric retrospective study. *Eur J Neurol* 2021 June. doi: 10.1111/ene.14950.

J. Andoni Urtizberea
Institut de Myologie, Paris,
France

Contact
andoni.urtiz-
berea@gmail.com

Neuropathie motrice et expansion ancestrale dans le gène *VWA1*

Enzo Cohen

Résumé

La matrice extra-cellulaire (MEC) est un réseau de macromolécules telles que les collagènes, les protéoglycanes et les glycoprotéines. Le gène *VWA1* (pour von Willebrand factor A domain containing 1) code un composant de la MEC interagissant avec le perlecan et le collagène VI. Les souris invalidées pour le gène *Vwa1* présentent des anomalies de la fonction et de la structure du nerf périphérique ; cependant, aucune mutation de ce gène n'a encore été impliquée en pathologie humaine. En criblant les génomes des 74 180 individus issus du projet anglais 100K Genomes puis par séquençage ciblé, les auteurs ont identifié quinze familles présentant une forme autosomique récessive de neuropathie motrice héréditaire, porteurs de variations bi-alléliques rares dans le gène *VWA1* [1]. L'allèle causal p.(G25Rfs*74) est à l'origine d'une expansion de séquence répétée de 10 paires de bases et est présent dans quatorze des quinze familles étudiées. Des études d'haplotypage ayant mis en évidence une région partagée de 220 kb suggèrent que cette mutation fondatrice serait apparue dans la population européenne il y a plus de 7 000 ans. Chez ces patients, les études histologiques et électrophysiologiques, ainsi que l'IRM musculaire, ont objectivé une atteinte du nerf périphérique avec quelques lésions musculaires sans doute secondaires au processus de dénervation. Par RT-PCR et *western-blot*, les auteurs ont montré que l'allèle ancestral entraînait la dégradation partielle de l'ARN messager par « *nonsense-mediated decay* » et conduisait, par voie de conséquence, à l'absence de protéine. Enfin, des modèles poisson-zèbre invalidés pour *vwa1* présentent une diminution de la croissance axonale des motoneurones, des formations synaptiques des muscles squelettiques et des troubles de la locomotion. Les mutations bi-alléliques de *VWA1* chez l'homme pourraient, dans la population européenne, être responsables d'environ 1 % des neuropathies motrices héréditaires non étiquetées. L'implication de ce nouveau gène a vraisemblablement échappé à de précédentes analyses du fait de son fort pourcentage en GC et des difficultés computationnelles associées à la détection des régions répétées. La ré-analyse de données d'exomes précédemment non résolus pourrait mener à plus de diagnostics de ce genre à condition d'utiliser un seuillage de qualité plus permissif.

Commentaire

Cette étude, tout comme celle publiée simultanément dans le même journal par un consortium allemand [2], fait état de l'implication du gène *VWA1* dans des formes autosomiques récessives de neuropathie motrice héréditaire, et permet ainsi d'établir un tableau clinique très précis de cette nouvelle entité. Se manifestant généralement précocement, cette maladie se caractérise par une atteinte déficitaire proximale et distale, prédominant dans les membres inférieurs, et souvent une malformation des pieds et des rétractions des tendons d'Achille. Comme pour les mutations des gènes codant le collagène VI, responsables de dystrophies musculaires congénitales rétractiles, les mutations de *VWA1* soulignent ainsi l'importance de la matrice extra-cellulaire dans le maintien de la réactivité mécanique et la signalisation des fibres musculaires.

Cette étude confirme la puissance de l'exploitation de larges bases de données de séquençage à l'ère du « *big data* », ainsi que l'importance des collaborations internationales destinées à colliger un maximum de cas porteurs de variants dans un même gène et/ou partageant un phénotype similaire. Les auteurs soulignent les problèmes techniques associés au séquençage d'exome pouvant retarder l'identification de nouveaux gènes. Ces « angles morts » sont toutefois amenés à disparaître avec la généralisation, en clinique, du séquençage de type « *whole-genome* ». C'est le cas ici avec la mutation fondatrice p.(G25Rfs*74), caractérisée comme telle en raison du nombre anormalement élevé d'homozygotes observés et compte tenu de sa fréquence allélique d'environ 0,1 % dans la population européenne. Sans exclure l'hypothèse d'un effet fondateur, l'étude allemande a identifié la duplication de cette région répétée ainsi que sa délétion dans d'autres populations, suggérant également son apparition *de novo* et soulignant l'instabilité mutationnelle du locus considéré [2]. D'autres variants tronquants ont été identifiés par les deux équipes citées mais seule la duplication mentionnée dans le premier article a fait l'objet d'évaluations fonctionnelles prouvant une perte de fonction. Il serait sans doute intéressant de démontrer la pathogénicité des variations faux-sens mises en évidence par les auteurs de ce dernier. La caractérisation de ces mutations pourrait non seulement contribuer à établir de nouveaux diagnostics pour cette maladie mais

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

Contact
enzo.cohen@inserm.fr

également permettre de déterminer des corrélations génotype/phénotype. Ce d'autant que les patients porteurs d'au moins un autre allèle que l'allèle ancestral décrit ci-dessus semblent présenter un phénotype plus modéré.

LIENS D'INTÉRÊT

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

Motor neuropathy and founder expansion in the VWA1 gene

RÉFÉRENCES

1. Pagnamenta AT, Kaiyrzhanov R, Zou Y, *et al.* An ancestral 10-bp repeat expansion in VWA1 causes recessive hereditary motor neuropathy. *Brain* 2021 ; 3 ; 144 : 584-600.
2. Deschauer M, Hengel H, Rupprich K, *et al.* Bi-allelic truncating mutations in VWA1 cause neuromyopathy. *Brain* 2021 ; 144 : 574-83.



m/s
médecine/sciences

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

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

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org

La prise en charge des neuropathies inflammatoires et dysimmunitaires à l'épreuve du confinement

Jean-Philippe Plançon

La pandémie de COVID-19 et ses conséquences, notamment en termes d'accès aux soins, a bouleversé les schémas de prise en charge des maladies rares et complexes. Les neuropathies périphériques inflammatoires et dysimmunitaires (NPID) ne font pas exception. L'association qui représente les patients concernés en France par ces pathologies a réalisé une enquête pour mesurer l'impact du confinement sur leurs problématiques de santé à titre individuel.

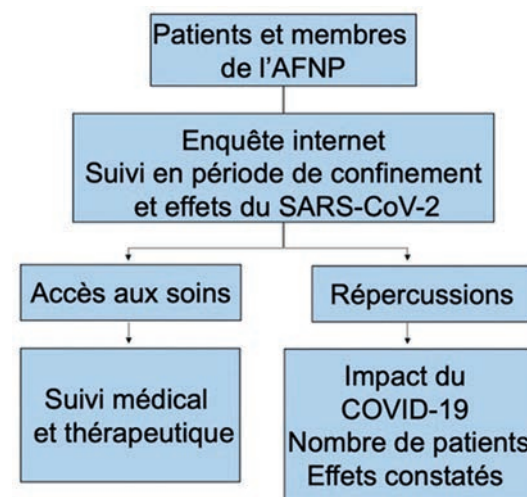
Introduction

L'épidémie de la COVID-19 qui a frappé le monde en 2020 a bouleversé la vie de tous pendant de longues semaines. Elle a conduit les autorités françaises à prendre des mesures limitant drastiquement la liberté de circulation et, par voie de conséquence, les interactions sociales. Durant cette période dite de « confinement », le système de santé a subi une mutation très profonde qui pourrait avoir un caractère durable. Les patients atteints de maladies neuromusculaires et singulièrement ceux atteints de neuropathies périphériques inflammatoires et dysimmunitaires (NPID) ont été contraints de s'adapter à ce changement brutal de mode de vie, changement dont l'impact sanitaire n'a jusqu'ici pas été véritablement évalué.

de Guillain-Barré, neuropathies dysglobulinémiques, ou autres...). L'AFNP a mené pendant la période du confinement une enquête visant à évaluer : 1) l'impact de cette période singulière sur l'accès aux soins pour les patients atteints de NPID ; 2) le nombre de personnes touchées par la COVID-19 au sein de cette population et 3) les possibles retentissements de la pandémie dans cette population de malades.



Méthodologie



Modalités de l'enquête.



Objectifs

L'Association Française contre les Neuropathies Périphériques (AFNP) accompagne depuis près de quinze ans, au niveau national, les malades atteints de NPID (i.e. polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique, neuropathie motrice multifocale, syndrome de Lewis-Sumner, syndrome

Jean-Philippe Plançon

Président, Association Française contre les Neuropathies Périphériques (AFNP)
Président, European Patient Organisation for Dysimmune and Inflammatory Neuropathies (EPODIN)

Contact
jean-philippe.plancon@neuropathies-peripheriques.org

Soixante-dix-huit patients atteints d'une NIPD (voir *Tableau I*) répartis sur l'ensemble du territoire national, et connus de l'AFNP, ont participé à une enquête réalisée pendant la première période de confinement. Celle-ci se présentait sous la forme d'un questionnaire remplissable en ligne, et était basée sur le principe des résultats déclarés par le patient (PRO pour *patient reported outcomes*). Les principaux éléments recueillis étaient : l'âge, le type de pathologie, le statut de la personne vis-à-vis de l'infection au SARS-CoV-2 (sur la base d'un diagnostic posé par un médecin), et l'accès aux soins en lien avec leur maladie de fond.

Résultats

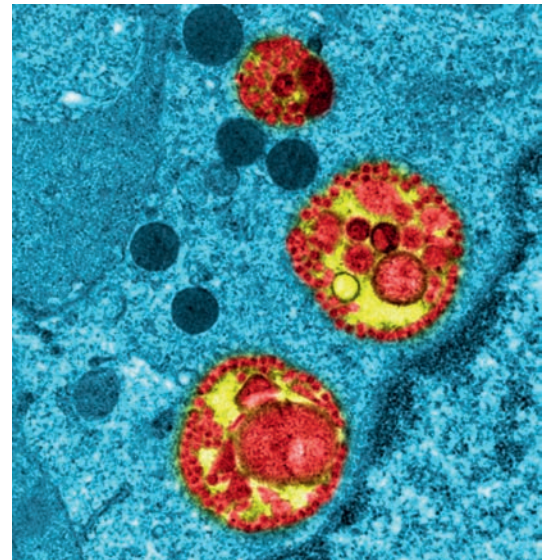
Pathologies	N =
Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)	39
Syndrome de Lewis-Sumner	7
Neuropathie motrice multifocale	7
Neuropathie à anticorps anti-MAG	8
Syndrome de Guillain-Barré	3
Autres	14
Total	78
Femme	47
Homme	31
Âge moyen	39,6 ans

Tableau I

14 % des patients NPID questionnés ont déclaré avoir été touchés par la COVID-19 et 30 % d'entre eux ont évoqué des signes d'exacerbation de leur maladie neuromusculaire à cette occasion. Il s'agissait principalement de fatigue, de douleurs, et d'une majoration du déficit moteur.

73 % des patients n'ont pas reçu leurs soins habituels en lien avec leur NPID, 60 % par manque d'accessibilité aux services de soins ou aux professionnels de santé chargés de leur prise en charge en temps normal. 10 % des malades ont fait le choix de ne pas se déplacer vers les lieux de soins, par peur ou inquiétude d'être contaminés par le virus.

Les soins auxquels les patients n'ont pas eu accès concernaient la rééducation (46 % des malades) et certains traitements indispensables au maintien de leur autonomie physique (i.e. corticoïdes, immunomodulateurs, immunoglobulines, antalgiques).



SARS-CoV-2. © Manuel Rosa-Calatrava, Inserm ; Olivier Terrier, CNRS ; Andrés Pizzorno, Signia Therapeutics ; Elisabeth Errazuriz-Cerda UCBL1 CIQLE. VirPath (Centre international de recherche en infectiologie, unité Inserm 1111 - UMR 5308 CNRS - ENS Lyon - UCBL1). Colorisée par Noa Rosa C.

Commentaire

L'enquête présentée ici a permis d'obtenir des données intéressantes à partir d'un nombre certes restreint de patients atteints de NPID mais assez significatif au regard à la rareté de ces pathologies. Elle a montré que la période de confinement liée à la COVID-19 et l'adaptation provisoire du système de santé ont empêché une très grande majorité de personnes vivant avec une neuropathie inflammatoire ou dysimmunitaire d'accéder aux structures de soins pour y recevoir leurs traitements habituels, ou de rencontrer les professionnels de santé, en particulier ceux œuvrant, en libéral ou non, dans le domaine de la rééducation.

Par crainte du virus, un nombre non négligeable de malades NPID a fait le choix de mettre son suivi médical entre parenthèses durant cette période de crise sanitaire.

Enfin, une partie des malades touchés par la COVID-19 a rapporté une exacerbation des symptômes habituels de leur neuropathie, laissant apparaître le besoin d'évaluer plus précisément cela sur un échantillon plus large de personnes concernées.

Une évaluation rétrospective de grande ampleur en cours dans les maladies neuromusculaires

Le confinement a été mis en application pour réduire les risques sanitaires à l'échelle de la population générale. Toutefois, aucune étude dirigée par les pouvoirs publics n'a à notre connaissance été

menée pour évaluer avec précision les effets de la réorganisation de notre système de santé pendant cette période aigue et à son décours, chez les malades chroniques et singulièrement sur la population de personnes touchées par une maladie neuromusculaire.

Une grande enquête destinée à mettre en évidence les conséquences de la pandémie de COVID-19 (pendant et après le confinement) sur l'autonomie, la prise en charge et la psychologie des patients neuromusculaires adultes et enfants a vu le jour dans le dernier trimestre 2020. Elle est menée en partenariat avec la filière de santé maladies rares FILNEMUS, le CHU de Bordeaux et les associations de patients (Association Française contre les Myopathies, AFNP, Association Française contre

l'Amylose (AFCA), CMT-France, Association Française contre les Maladies Mitochondriales (AMMI), toutes membres de la filière neuromusculaire. Gageons qu'elle apporte aussi des données utiles à tous les acteurs de santé et offre, non seulement la possibilité de mieux comprendre l'impact de cette période sur une population de malades, mais aussi d'améliorer notre système de santé dont l'ambition est de prendre en charge ses malades en toutes circonstances.

Management of inflammatory and dysimmune neuropathies confronted with confinement

LIENS D'INTÉRÊT

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



Global Registry for COL6-related dystrophies

Registre global des dystrophies liées au collagène de type VI

S'inscrire sur : www.collagen6.org

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

La traduction française sera bientôt disponible sur le site web.



Les jeunes chercheurs à l'honneur

Rémi Mounier

L'une des missions de la Société Française de Myologie (SFM) est de promouvoir les jeunes chercheurs et cliniciens du domaine. À cette fin, elle a créé différents prix distribués habituellement au cours des Journées qu'elle organise chaque année (JSFM) (<https://www.sfmyologie.org/prix/>) :

- Le Prix « Master » récompense un(e) jeune chercheur(se) pour la qualité de son travail de Master 2 dans le domaine de la Myologie.
- Le Prix « Communication » est décerné aux meilleures communications orales et affichées des JSFM.
- Le Prix « Impulsion » est destiné à soutenir les post-doctorants scientifiques se présentant aux concours de recrutement Inserm/CNRS/INRA/Université.
- Le Prix « Coup de pouce » est destiné aux doctorants cliniciens engagés dans une thèse de sciences pour couvrir des coûts exceptionnels de la recherche translationnelle du laboratoire.
- Le Prix « Voyage » est destiné à financer les frais de voyage d'un(e) jeune chercheur(se) afin de présenter son travail à un congrès international.
- Le Prix « DU » est destiné aux jeunes cliniciens/chercheurs pour financer les inscriptions aux diplômes universitaires (DU) ou inter-universitaires (DIU).
- Le Prix « Thèse de Médecine » récompense la qualité d'une thèse de Médecine dans le domaine de la Myologie.

Il existe par ailleurs un soutien financier de 1 000 € versé directement à l'organisateur ou à l'organisme gestionnaire de congrès en myologie. L'organisateur s'engage à afficher et diffuser le soutien de la SFM pendant le congrès. L'organisateur du congrès s'engage à communiquer à la SFM les photos des événements du congrès pendant lesquels la SFM est affichée, et le cas échéant, les noms/photos des lauréats des prix et le titre de leurs travaux.

Situation sanitaire oblige, la remise d'une partie des Prix SFM 2020 s'est effectuée le 28 janvier 2021 au cours d'une cérémonie virtuelle baptisée « Espoirs de la Myologie » et élaborée en lien avec le réseau

mondial « *Muscle Science Talks* ». Ce dernier est un réseau de chercheurs à l'origine d'une série de séminaires virtuels consacrés au muscle strié squelettique mis en place dès le début de la pandémie au printemps 2020, et rassemblant plus de 1 500 membres à travers le monde.

Au cours des 90 minutes dédiées à cet événement et devant un public de plus de 100 personnes connectées à distance, Romane Idoux (Institut NeuroMyoGène, Lyon) et Camille Guillermin (Institut de Génomique Fonctionnelle, Lyon), lauréates du « Prix Master » en 2018 et 2019 respectivement, ont présenté l'avancée de leurs travaux relatifs à l'étude des mécanismes de régulation du calcium intracellulaire dans la fibre musculaire d'un poisson zèbre, modèle de la myopathie de Bethlem, et à la croissance d'un système neuromusculaire fonctionnel.

Les différent(e)s candidat(e)s au Prix « Master » 2020, dont la lauréate Laure de Pontual (Centre de Recherche en Myologie, Paris), ont ensuite exposé leurs travaux effectués au cours de leur Master et leurs projets de doctorat. Le travail de Laure de Pontual vise à identifier de nouveaux facteurs de contraction des triplets CTG dans la dystrophie myotonique de type 1 (DM1).

Puis, la lauréate de la première édition en 2019 du Prix « Impulsion », Alicia Mayeuf (Chargée de Recherches Inserm à l'Institut Pasteur, Lille), a fait état de l'avancement de son projet relatif au rôle de l'horloge biologique dans la fonction des cellules souches musculaires. Enfin, la SFM a attribué Le Prix « Impulsion » 2020 à Gaëtan Juban, chercheur post-doctorant à l'Institut NeuroMyoGène de Lyon. Toutes les présentations ont été faites en anglais et ont fait l'objet d'échanges avec la salle. Ainsi, cet événement, singulier par sa forme, a permis de mettre en lumière auprès d'un auditoire international les jeunes talents de notre discipline et le dynamisme de notre société savante.

The young researchers in the spotlight

LIENS D'INTÉRÊT

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

Rémi Mounier
Vice-Président de la SFM,
Université Claude Bernard
Lyon 1, CNRS
UMR-5310, Inserm
U-1217, Institut
NeuroMyoGène, Lyon,
France

Contact
remi.mounier@univ-
lyon1.fr

Lola Lessard, Françoise Bouhour
Service
d'Électroneuromyographie
et de pathologies
neuromusculaires, Hôpital
Neurologique Pierre
Wertheimer, Hospices Civils
de Lyon, France

Céline Tard
Centre de référence des
maladies neuromusculaires
Nord/Est/Ile-de-France,
CHU Lille, Université de
Lille, Inserm U1171, Lille,
France

Emmanuelle Salort-Campana
Centre de référence des
maladies neuromusculaires,
Hôpital Timone Adultes,
Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille,
Inserm, MMG, UMR 1251,
Aix Marseille Université,
Marseille, France

Sabrina Sacconi
Université Côte d'Azur,
Peripheral Nervous System
& Muscle Department,
Pasteur 2 Hospital, Centre
Hospitalier Universitaire de
Nice, Nice, France

Pascal Laforêt
Service de Neurologie, CHU
Raymond Poincaré, APHP,
Université de Versailles Saint
Quentin en Yvelines,
Garches, France

Anthony Béhin, Guillaume Bassez
Institut de Myologie, AP-HP,
centre de référence des
maladies neuromusculaires
Nord/Est/Ile-de-France,
G-H Pitié Salpêtrière, Paris,
France

David Orlikowski
Centre d'Investigation
clinique et Innovation
technologique CIC 14.29,
INSERM, Garches, France

Philippe Merle
Service d'explorations
fonctionnelles du système
nerveux, CHU Amiens
Picardie, site sud, 80054
Amiens, France

Sylvain Nollet
Service Explorations et
Pathologies
Neuromusculaires, CHRU
Besançon, Besançon,
France

Laure Gallay
Département de médecine
interne et immunologie
clinique, Hôpital Edouard
Hermiot, Hospices Civils de
Lyon, France, INMG Inserm
U1217, Université Claude
Bernard Lyon 1, Faculté de
Médecine Lyon Est, Lyon,
France

Frédéric Bérard
Service d'Immunologie
clinique et Allergologie,
Pavillon 5F, Centre
Hospitalier Lyon-Sud,
69495 Pierre-Bénite Cedex,
France

Contact
francoise.bouhour@chu-
lyon.fr

Réactions d'hypersensibilité immédiate à l'enzymothérapie substitutive dans la maladie de Pompe : quel bilan et comment gérer la réintroduction de l'enzymothérapie substitutive en pratique clinique ?

Lola Lessard, Céline Tard, Emmanuelle Salort-Campana, Sabrina Sacconi, Pascal Laforêt, Anthony Béhin, Guillaume Bassez, David Orlikowski, Philippe Merle, Sylvain Nollet, Laure Gallay, Frédéric Bérard, Françoise Bouhour

La maladie de Pompe (MP) ou glycogénose de type II, est une maladie de surcharge lysosomale héréditaire, autosomique récessive, due à un déficit en alpha-glucosidase acide (GAA, ou maltase acide). Le traitement médicamenteux repose sur une enzymothérapie substitutive (ETS) au long cours et est associé à une amélioration des fonctions motrices et respiratoires, ainsi qu'à une baisse de la mortalité chez les patients adultes traités [1,2]. En France, 115 patients adultes environ sont actuellement traités par ETS [3].

Des réactions à la perfusion (RAP), définies comme les signes et/ou symptômes survenant dans les 24 heures suivant le début de la perfusion, sont possibles sous ETS. Ce sont le plus souvent des réactions d'hypersensibilité immédiate (HI), généralement bénignes (28 % chez les adultes traités *versus* 23 % dans le groupe placebo) mais sévères voire fatales dans moins de 1 % des cas [4]. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'alternative thérapeutique à l'ETS ayant une autorisation de mise sur le marché dans la maladie de Pompe. La question de la contre-indication définitive de l'ETS après une réaction d'hypersensibilité immédiate revêt une importance capitale pour ces patients.

Rash cutané, œdème, ou dyspnée au cours d'une perfusion d'enzymothérapie substitutive : réaction allergique ou non allergique ? Doit-on contre-indiquer le traitement ?

Les réactions d'hypersensibilité immédiate sont classées en deux catégories selon le mécanisme sous-jacent : allergique ou non allergique. La clinique seule ne permet pas de les différencier. Ces manifestations peuvent prendre plusieurs formes : rash

cutané, œdème cutanéomuqueux, dyspnée, tachycardie, hypotension... Les symptômes sont provoqués par le relargage de médiateurs tels que l'histamine, la tryptase ou encore les leucotriènes. L'identification du mécanisme de la réaction est une étape importante dans la décision de réintroduction ou d'arrêt définitif du médicament, et dans le choix de ses modalités [5]. Or, les mécanismes à l'origine de ces effets secondaires en lien avec l'ETS dans la maladie de Pompe sont encore peu décrits. Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations consensuelles concernant la gestion de la réintroduction de l'ETS après une réaction à la perfusion. L'objectif de notre étude était donc de détailler les cas de réactions d'HI à l'ETS chez les patients adultes suivis en France, et de rapporter les expériences locales de réintroduction du traitement, et notamment celles faisant appel à des protocoles de désensibilisation.

Retour d'expérience : les réactions d'hypersensibilité immédiate chez les patients Pompe adultes traités en France par enzymothérapie

La cohorte étudiée comprenait 15 patients suivis dans sept centres de référence (Tableaux I, II, III). 80 % étaient des femmes, l'âge moyen était de 52 ans, et le délai moyen entre l'instauration de l'ETS et la première réaction d'hypersensibilité immédiate était de 23,7 mois (médiane : 15 mois, intervalle : 1 à 144 mois). Les premiers symptômes survenaient entre 20 et 240 minutes après le début de la perfusion. 53 % des patients ont présenté une réaction de grade I selon la classification de Ring et Messmer (Figure 1). Un seul patient a présenté une réaction de grade III avec choc anaphylactique. Six

patients ont présenté une réaction de grade II. Les IgG anti-GAA étaient positifs chez 14 patients, dont trois à des taux très élevés ($> 1 : 100\,000$) [6]. Cinq patients n'avaient pas bénéficié de tests allergologiques. On observait des signes en faveur d'une allergie tels qu'une positivité des IgE anti-GAA, des pricks tests et/ou de l'intradermoréaction (IDR) chez deux patients seulement. La tryptase était négative chez les neuf patients testés.

L'ETS a été réintroduite chez neuf patients ayant présenté des réactions de grade I à III. La réintroduction de l'ETS s'est faite avec succès chez tous les patients, sans effets indésirables graves

Un patient a présenté une récurrence isolée de réaction à la perfusion au cours de la désensibilisation (grade-I, rash cutané résolutif sous traitement antihistaminique et corticoïdes, patient 8), et il persistait un érythème facial modéré chaque lendemain de perfusion malgré le protocole de désensibilisation pour le patient 7. Les modalités de réintroduction variaient en fonction des centres de référence (deux patients sous prémédication et adaptation personnalisée des débits de perfusion, un patient sous prémédication seule, six patients sous prémédication et protocole de désensibilisation). Les prémédications comprenaient le plus souvent des antihistaminiques, des anti-leucotriènes voire des corticoïdes. Les protocoles de désensibilisation étaient définis localement. Trois patients ont bénéficié du protocole simplifié SWORD, "Start With One Regular Drop" [7]. Ce protocole permet l'augmentation progressive de la dose d'ETS, goutte par goutte, jusqu'à atteindre le débit standard maximal et la dose complète de médicament. Cette procédure est réalisée tous les quinze jours, au même rythme que le protocole ETS standard.

Comment prendre en charge une réaction d'hypersensibilité immédiate au décours d'une perfusion d'ETS en urgence ?

La prise en charge en urgence est commune à toutes les réactions d'HI et dépend de la sévérité de la réaction (Figure 1) [8]. Le bilan sanguin ne doit pas différer la prise en charge et comprend le dosage de la tryptase, de l'histamine et du complément. Pour les réactions de grade I, il est possible soit de diviser par deux le débit de la perfusion, soit de la stopper jusqu'à régression clinique complète. La perfusion est ensuite reprise avec un débit diminué de 50 % pendant 30 minutes, puis le débit est progressivement augmenté sous surveillance rapprochée toutes

les 15-30 minutes jusqu'à revenir au protocole standard [9].

Faut-il réaliser un bilan allergologique chez tous les patients ?

Les recommandations européennes ne préconisent pas de bilan allergologique après une réaction de grade I [10]. Concernant les patients présentant des réactions de grade I à répétition, ou de grade II ou III, on peut proposer un rapprochement avec le centre de référence local pour (i) une consultation auprès d'un allergologue (ii) la réalisation de tests allergologiques *in vivo* et *in vitro* 3 à 6 semaines après la réaction (IgE anti-GAA, pricks tests...) [11], (iii) une discussion multidisciplinaire entre neurologues/myologues, allergologues et anesthésistes-réanimateurs, sur les possibilités de réintroduction de l'ETS. Le patient doit être informé des risques liés à la réintroduction de l'ETS, de la possibilité d'échec, et de la lourdeur du protocole de désensibilisation (jusqu'à 24 heures de perfusion en fonction des patients et des équipes).

Chez quels patients peut-on réintroduire l'enzymothérapie après une réaction d'hypersensibilité immédiate ? Selon quelles modalités ?

Il n'existe pas de recommandations concernant la réintroduction de l'ETS après une réaction d'hypersensibilité immédiate. Les modalités dépendent de la sévérité de la réaction, du mécanisme allergique ou non allergique, de l'état général du patient, de ses comorbidités, des ressources humaines et techniques locales (personnel et locaux dédiés pour un protocole parfois très long, service de réanimation sur place...) et du choix éclairé du patient.

La présente étude ainsi que les données de la littérature montrent que la majorité des réactions d'HI à l'enzymothérapie substitutive sont de nature non-allergique et peu sévères (grade I), et que la réintroduction encadrée et personnalisée du traitement peut se faire de manière efficace et sans risque significatif pour le patient [6,9]. Il existe encore peu de données pour les réactions de grades II et III, mais celles-ci sont rassurantes quant à l'efficacité et la tolérance de la réintroduction, surtout si le mécanisme est de type non allergique [5-7].

Les protocoles de prémédication comprennent habituellement des antihistaminiques et des antileucotriènes. Plusieurs protocoles de désensibilisation ont été publiés et sont adaptés en fonction des possibilités et des habitudes des équipes prenant en charge localement les patients [7,12].

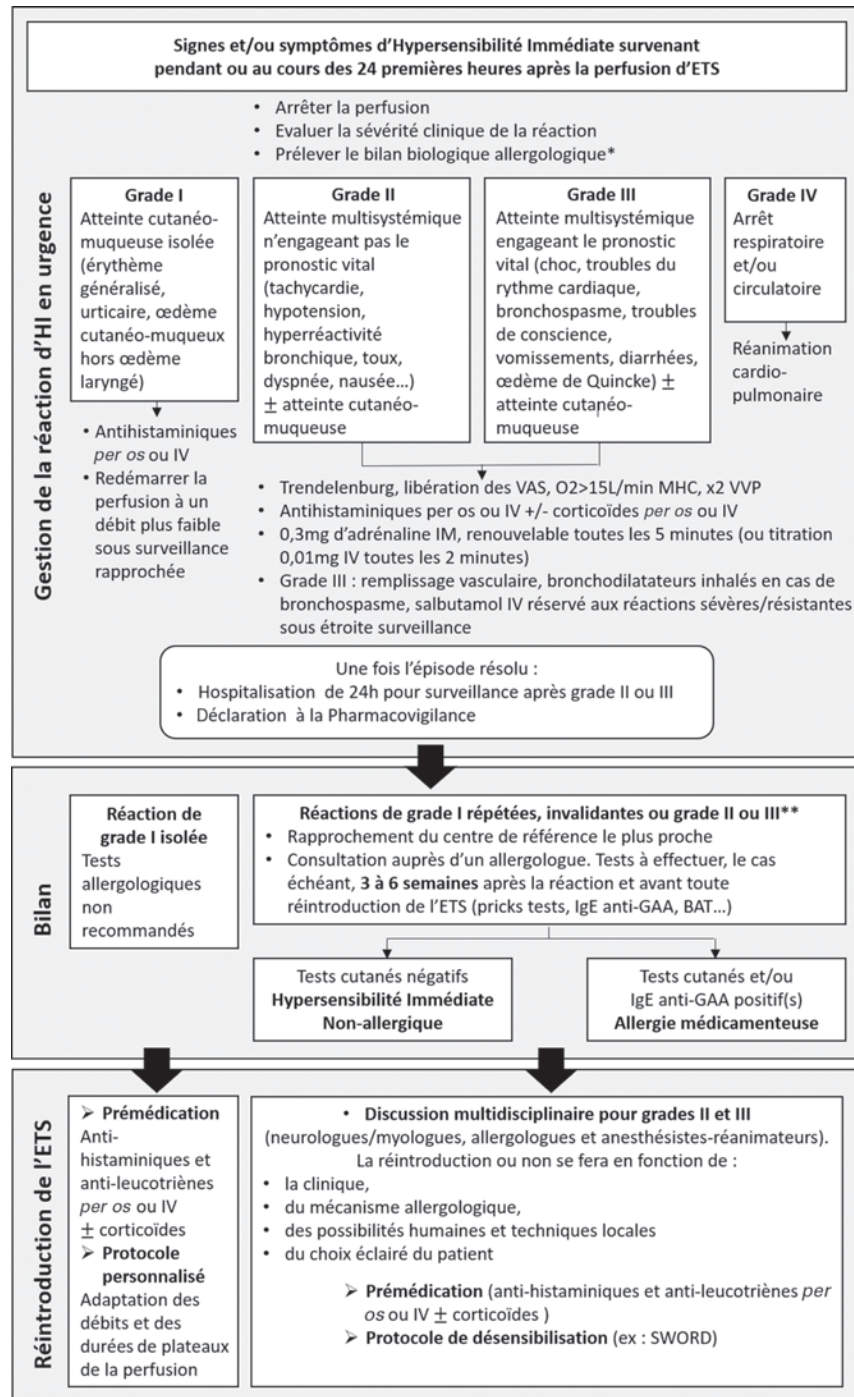


Figure 1

Proposition d'arbre décisionnel pour la prise en charge des réactions d'hypersensibilité immédiate (HI) sous enzymothérapie substitutive (ETS) et gestion de la réintroduction de l'ETS chez les patients adultes suivis pour une maladie de Pompe.

* Le bilan biologique allergologique réalisé ne doit pas retarder les mesures d'urgence. La tryptase est à réaliser dès que possible (<90 min) puis un second dosage est à effectuer dans les heures suivant la réaction d'HI. Le dosage du complément et de l'histamine est à effectuer dans les 90 minutes suivant la réaction d'HI. Le dosage des IgE et IgG anti-GAA est à réaliser au moins 3 jours après la réaction d'HI.

** Il n'existe pas à l'heure actuelle de données bibliographiques pour les réactions de grade IV à l'ETS (discussion au cas par cas).

Abréviations : BAT : test d'activation des basophiles (test allergologique *in vitro*). ETS : enzymothérapie substitutive. GAA : alglucosidase alfa (maltase acide). HI : hypersensibilité immédiate. MHC : masque haute concentration. VAS : voies aériennes supérieures. VVP : voie veineuse périphérique.

Patients	1	2	3	4	5	6	7	8
Sexe/Âge	F/60	F/37	F/34	F/44	F/26	F/70	F/76	H/58
Nombre de RAP	36	1	1	1	1	2	>6	2
Délai introduction ETS - RAP (mois)	24	11	36	1,5	144	13	13	1,5
Délai perfusion ETS - RAP (min)	25	120	30	20	230	240	>180	>60
Atteinte cutanée	-	+	+	-	-	+	+	+
Atteinte respiratoire	+	-	+	+	+	+	-	-
Atteinte cardio-vasculaire	-	-	-	+£	-	-	-	-
Grade	I - II	I	I	III	II	I - II	I	I - II
IgE anti-GAA	-	-	-	-	-	-	-	+
IgG anti-GAA	+++	-	-	Pos.	-	+++	Pos.	+
Tryptase	-	-	-	-	-	-	-	N/A
Tests allergologiques cutanés	N/A	PT - IDR +	N/A	PT + IDR +	N/A	N/A	N/A	PT + IDR +
Réintroduction de l'ETS	-	Préméd. Protocole personnalisé	Préméd. Protocole personnalisé	SWORD	SWORD	Désensibilisation	Préméd.	SWORD
Délai de réintroduction (mois)	N/A	18	31	24	2	0	0	60
Suivi (années)	§	3,9	2,0	8,0	3,6	3,0	1,5	3,5
Motifs de l'arrêt définitif de l'ETS	RAP de sévérité croissante. Perdue de vue.	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Tableau I
Patients 1 à 8.

Patients	9	10	11	12	13	14	15
Sexe/Âge	F/27	H/76	H/61	F/63	F/45	F/46	F/57
Nombre de RAP	5	2	1	1	1	1	1
Délai introduction ETS - RAP (mois)	18	21	1	33	24	15	14
Délai perfusion ETS - RAP (min)	>60	>60	>60	240	<60	145	120
Atteinte cutanée	+	-	+	+	+	+	+
Atteinte respiratoire	-	-	+	-	+	+	+
Atteinte cardio-vasculaire	-	+(HTA)	-	-	-	+(HTA)	-
Grade	I	II	I	I	I	II	I
IgE anti-GAA	+	-	-	-	-	-	-
IgG anti-GAA	-	-	-	+++	++	+	-
Tryptase	-	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	-
Tests allergologiques cutanés	IDR +	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	PT -
Réintroduction de l'ETS	Désensibilisation	-	-	-	-	-	Désensibilisation
Délai de réintroduction (mois)	7	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	19
Suivi (années)	2,3	6,0	15,0	8,0	10,0	3,5	1,5 (Décès*)
Motifs de l'arrêt définitif de l'ETS	N/A	N/A	**	**	**	Décès***	N/A

Tableau II
Patients 9 à 15.

Résumé des résultats					
Sex ratio	4F/1H	Âge moyen	52 ans		
Nombre de RAP moyen	4,2	Nombre médian	1	Min-max	1-36
Délai moyen introduction ETS - RAP* (mois)	23,7	Délai médian	15,0	Min-max	1-144
Délai perfusion ETS - RAP (min)				Min-max	20-240
Atteinte cutanée	73 %				
Atteinte respiratoire	60 %				
Atteinte cardio-vasculaire	20 %				
Grade	53 % grade I	40 % grade II	7 % grade III		
IgE anti-GAA	13 % IgE+				
IgG anti-GAA	53 % IgG+				
Réintroduction de l'ETS	9 patients				
Délai moyen de réintroduction (mois)	17,9	Délai médian	18,0	Min-max	0-60
Suivi moyen (années)	5,1	Délai médian	3,5	Min-max	24-180

Tableau III
Récapitulatif.

Tableau I, II, III. Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des 15 patients adultes, suivis pour une maladie de Pompe, ayant présenté une réaction à la perfusion (RAP).

Les patients 2 et 3 ont reçu une prémédication à base de corticoïdes (250 mg à la première perfusion, 120 mg lors de la seconde, 80 mg lors de la troisième, et 60 mg les suivantes) en association avec des antihistaminiques. Le patient 4 était prémédiqué par antihistaminiques (desloratadine 10 mg) et antileucotriènes (Montelukast 10 mg) une heure avant la perfusion et par antihistaminiques IV (dexchlorpheniramine 5 mg) 30 minutes avant la perfusion. Le patient 5 était prémédiqué par antihistaminiques per os (desloratadine 10 mg) and antileucotriènes (Montelukast 10) la veille de la perfusion puis une heure avant la perfusion, en association avec un antihistaminique IV (dexchlorpheniramine 5 mg) 30 minutes avant la perfusion. Le patient 6 était prémédiqué le jour de la perfusion par corticoïdes, antihistaminiques et antileucotriènes. Les patients 7 à 9 étaient prémédiqués par corticoïdes (entre 40 et 120 mg) and antihistaminiques. Le patient 15 recevait uniquement un antihistaminique (cetirizine 10 mg) la veille et le matin de la perfusion.

Légende :

§ : décès de cause indéterminée 3 ans après l'arrêt de l'ETS.

£ : choc anaphylactique.

* : décès secondaire à une chute.

** : condition générale du patient et choix d'une attitude prudente au vu de l'absence de recommandations.

*** : décès par insuffisance respiratoire.

Titres des anticorps : +++ : très élevés (> 1 : 100 000), ++ : élevés (≥ 1 : 31 250), + : intermédiaires (1 : 1,250-1 : 31,250) et - : faiblement positifs ou négatifs (0-1 : 1,250) (6).

Abbréviations : ETS : enzymothérapie substitutive ; HTA : hypertension artérielle (> 180 mmHg) ; N/A : non applicable, non réalisé ou données manquantes ; Préméd : prémédication ; Pos : positif mais titre exact non disponible.

Conclusion

Les réactions d'hypersensibilité immédiate sous enzymothérapie substitutive sont généralement peu sévères et peuvent être prises en charge par des mesures simples : prémédication, adaptation prudente des débits de perfusion... Cependant, les réactions récurrentes, de modérées à sévères, représentent un vrai défi pour le clinicien. Cette étude souligne l'efficacité et la tolérance des protocoles de désensibilisation chez neuf patients adultes ayant présenté des réactions de grade I à III avec poursuite sur le long terme de l'enzymothérapie substitutive. D'autres études sont nécessaires afin d'identifier les facteurs prédictifs de ces réactions d'HI et ainsi établir des recommandations nationales pour la réintroduction de l'ETS chez ces patients.

Infusion-associated hypersensitive reactions induced by Enzyme Replacement Therapy (ERT) in Pompe disease: which work-up and how to handle it in clinical practice

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, *et al.* Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2017 ; 264 : 621-30.
- On behalf of the Pompe Advance Study Consortium, Hahn SH, Kronn D, Leslie ND, Pena LDM, Tanpaiboon P, *et al.* Efficacy, safety profile, and immunogenicity of alglucosidase alfa produced at the 4,000-liter scale in US children and adolescents with Pompe disease: Advance, a phase IV, open-label, prospective study. *Genet Med* 2018 ; 20 : 1284-94.
- Solé G, Salort-Campana E, Pereon Y, Stojkovic T, Wahbi K, Cintas P, *et al.* Guidance for the care of neuromuscular patients during the COVID-19 pandemic outbreak from the French Rare Health Care for Neuromuscular Diseases Network. *Rev Neurol (Paris)* 2020 ; 176 : 507-15.
- Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, *et al.* A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1396-406.
- De las Vecillas Sánchez L, Alenazy L, Garcia-Neuer M, Castells M. Drug hypersensitivity and desensitizations: mechanisms and new approaches. *Int J Mol Sci* 2017 ; 18 : 1316.

6. De Vries JM, Kuperus E, Hoogveen-Westerveld M, Kroos MA, Wens SCA, Stok M, *et al.* Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. *Genet Med* 2017 ; 19 : 90-7.
7. Gallay L, Petiot P, Durieu I, Streichenberger N, Berard F. SWORD: a simplified desensitization protocol for enzyme replacement therapy in adult Pompe disease. *Neuromusc Disord* 2016 ; 26 : 801-4.
8. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, *et al.* Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014 ; 69 : 1026-45.
9. Sanofi G. MYOZYME Summary of product characteristics [Internet]. 2009. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myozyme-epar-product-information_en.pdf

eu/en/documents/product-information/myozyme-epar-product-information_en.pdf

10. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, *et al.* The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018 ; 73 : 1393-414.
11. Demoly P, Chabane H, Fontaine JF, de Boissieu D, Ryan D, Angier E, *et al.* Development of algorithms for the diagnosis and management of acute allergy in primary practice. *World Allergy Org J* 2019 ; 12 : 100022.
12. Hong DI, Bankova L, Cahill KN, Kyin T, Castells MC. Allergy to monoclonal antibodies: cutting-edge desensitization methods for cutting-edge therapies. *Exp Rev Clin Immunol* 2012 ; 8 : 43-54.



UNIVERSITÉ
CÔTE D'AZUR

FACULTÉ
DE MÉDECINE

Diplôme Universitaire

THÉRAPIES GÉNÉTIQUES ET CELLULAIRES POUR LES MALADIES RARES ET LES MALADIES LIÉES AU CANCER ET AU VIEILLISSEMENT



Inscriptions

Du 16 août au 8 octobre 2021

Développez de nouvelles compétences en suivant cette formation complète et interactive sur tous les aspects du développement et de l'application clinique de thérapies innovantes dans le domaine des maladies rares, du cancer et du vieillissement.

Formation transverse ouverte aux professionnels médicaux (médecins, pharmaciens) et paramédicaux hospitaliers (IDE), internes en médecine ou en pharmacie, personnels hospitaliers (Ingénieurs de Recherche, Ingénieur biomédical) exerçant au sein d'une PUJ ou d'une Unité de Thérapie Cellulaire et Génique (UTCg)

Responsable :
Pr. Sabrina SACCONI | sabrina.sacconi@univ-cotedazur.fr

Co-organisateurs : Dr. Rémy COLLOMP; Pr. Thomas CLUZEAU

Cheffe de projet (contact pré-inscriptions) :
Beatrice MONINI
beatrice.monini@univ-cotedazur.fr



<https://medecine.univ-cotedazur.fr/>

ParMedicine
 UCASante
 OCA santé

PRIX SFM



REJOIGNEZ

L'AFM-TÉLÉTHON

SUR LES RÉSEAUX SOCIAUX!



Téléthon



@téléthon_france



AFM Téléthon

Des informations en temps réel / Des partages / Une communauté

AGENDA

L'établissement d'un agenda pour les événements en rapport avec la myologie reste encore à ce jour, et du fait de la pandémie, un exercice périlleux. Toutes les dates et modalités de rencontres données ici sont sujettes à changements.

2021

7 septembre 2021 (partout dans le monde)
Journée Mondiale myopathie de Duchenne
www.worldduchennday.org

9-10 septembre 2021 (IFSI la Blancarde, Marseille, France)
Journées Neuromusculaires de Marseille
www.neuromusculaire.fr

23 septembre 2021 (Institut de Myologie et en ligne, Paris, France)
Journée Interdisciplinaire du Muscle Inflammatoire (JIMI)
Journee.jimi@gmail.com

22-24 septembre 2021 (en virtuel)
World Muscle Society Annual Meeting
www.worldmusclesociety.org

30 septembre 2021 (partout dans le monde)
Journée Mondiale myopathies des ceintures
www.lgmd-info.org

5 octobre 2021 (Cité Universitaire, Paris, France)
Neuropathies Périphériques - Rencontres professionnels et patients
www.rencontres-neuropathies.com

15 octobre 2021 (Maison de l'Amérique Latine, Paris, France)
Journée InnovAction - SMA
fiona.bonello@kpl-paris.com

18-19 novembre 2021 (Espace Landowski, Boulogne-Billancourt, France)
Entretiens annuels de la Fondation Garches
<https://www.handicap.org/>

24-26 novembre 2021 (Saint-Étienne, France)
Journées de la SFM (Société Française de Myologie)
www.jsfmyologie2021.com

16-17 décembre 2021 (Cité Universitaire, Paris, France)
Journées annuelles de la Filière Filnemus
www.filnemus.org

2022

1-4 février 2022 (Rennes, France)
Assises de Génétique
<https://assises-genetique.org>

2-4 février 2022 (Angers, France)
Congrès annuel de la Société Française de Neuropédiatrie
www.sfneped.fr

Mars 2022 (Jakarta, Indonésie)
Congrès Annuel de l'AOMC (Asian-Oceanian Myology Center)
www.aomc.info/index.html

Avril 2022
Journées de Neurologie de Langue Française (JNLF)

2-8 avril 2022 (Seattle, USA)
American Academy of Neurology annual meeting
www.aan.com

7 septembre 2022 (partout dans le monde)
Journée Mondiale myopathie de Duchenne
www.worldduchennday.org

12-15 septembre 2022 (Nice, France)
Myology 2022
www.afm-telethon.fr

15-17 septembre 2022 (Nice, France)
Mito-Nice
www.afm-telethon.fr

30 septembre 2022 (partout dans le monde)
Journée Mondiale myopathie des ceintures
www.lgmd-info.org



WMS2021 Virtual Congress

20th-24th September 2021

The 26th Annual Congress of the World Muscle Society
will be held virtually



#WMS2021