

# Les cahiers de **myologie**

Mise au point :  
**Le Consortium Titine  
France : mieux  
comprendre pour  
mieux diagnostiquer**



N° **25** - juillet 2022



# Les cahiers de myologie

N° 25 JUILLET 2022

## Rédaction

### Directeurs de la publication

Guilhem Solé  
Laurence Tiennot-Herment

### Directeurs de la rédaction

Valérie Allamand  
J. Andoni Urtizberea

### Comité de rédaction

Guillaume Bassez  
Gisèle Bonne  
Bénédicte Chazaud  
Edoardo Malfatti  
Guilhem Solé  
Michel Fardeau (membre d'honneur)  
Jean-Claude Kaplan (membre d'honneur)

## Correspondance

### SFM

guilhem.sole@chu-bordeaux.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 à l'étranger

*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* : Bjørn 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  
Isabelle Marty  
Yann Péréon  
Hélène Rivière  
Norma Romero  
Sandrine Segovia-Kueny  
Tanya Stojkovic  
Jean-Thomas Vilquin  
Karim Wahbi



© Aurélien Perrin

Les Cahiers de Myologie et les recommandations aux auteurs sont consultables sur le site  
[www.cahiers-myologie.org](http://www.cahiers-myologie.org)

## Honneur aux femmes !

**C**oncordance des temps ou simple hasard du calendrier, deux manifestations importantes sont ou ont été dédiées aux filles ou femmes transmettrices de myopathie de Becker (BMD) ou de Duchenne (DMD). Le 23 juin dernier, dans le cadre des « Journées Duchenne & Becker à l'âge adulte » organisées par l'AFM-Téléthon à Créteil, un atelier entier y était consacré. Le 7 septembre prochain, la Journée Mondiale Duchenne sera consacrée au même thème à l'échelle de la planète, preuve de l'intérêt suscité par le sujet. Ce n'est pas pour autant l'actualité qui a dicté ces choix ; les avancées dans ce sous-domaine des maladies de la dystrophine restent rares et les connaissances parcellaires. On estime pourtant que cette population représenterait entre 5 et 15 % de l'ensemble des personnes diagnostiquées DMD ou BMD, transmettrices comprises. En France, les Services Régionaux de l'AFM-Téléthon ont ainsi recensé 90 personnes concernées dont 30 environ avec un phénotype authentiquement Duchenne.

Encore faut-il s'entendre sur la définition du vocable de femme transmettrice symptomatique ? Celles avec une gêne très modeste, des CPK un peu augmentées et/ou avec un déficit musculaire avéré ? Les experts internationaux divergent sur le sujet, d'où des recensements aux résultats très variables d'un pays à l'autre. Il est une situation, en revanche, où le tableau clinique est indiscutable : celui des filles, adolescentes ou femmes présentant un tableau clinique s'apparentant, de très près, à une myopathie de Duchenne. Longtemps nié, ce cadre nosologique existe bel et bien. Les mécanismes biologiques en cause sont variés mais l'inactivation de l'X y joue un rôle prépondérant. Cette inactivation peut se mesurer par des tests complémentaires et peut aller jusqu'à 100 % dans les formes les plus graves. Les déterminants de cette inactivation sont encore mal connus comme l'a illustré, pendant l'atelier, un témoignage inédit : dans une famille où trois sœurs triplées étaient nées d'un couple sans antécédents neuromusculaires, deux sœurs, monozygotes, ont été déclarées transmettrices sur la base d'une mutation STOP identifiée dans leur gène *DMD*. La troisième, issue d'un autre zygote, n'était pas transmettrice. Les deux sœurs transmettrices ont toutefois connu un destin diamétralement opposé. La première reste totalement asymptomatique à l'âge de 30 ans alors que sa sœur présente au même âge un phénotype Duchenne-like. D'autres anomalies chromosomiques, comme l'absence de

deuxième X (syndrome de Turner), des disomies parentales ou des réarrangements (translocation ou autre) sont beaucoup plus rarement décrites pour expliquer ces cas exceptionnels.

Quel que soit le phénotype musculaire périphérique, la han-tise reste la survenue d'une cardiomyopathie. Le risque et les déterminants de l'apparition de celle-ci restent peu clairs. De plus, il n'existe pas de corrélation, loin s'en faut, entre le niveau de déficit moteur et cette possible atteinte cardiaque. D'où la nécessité d'un suivi cardiologique précoce et régulier (tous les cinq ans au minimum). Les cas où des transmettrices symptomatiques ont eu besoin de transplantation cardiaque ne relèvent pas de l'anecdote. Dans une étude française portant sur trois transmettrices transplantées, l'une d'entre elles l'avait été à l'âge de 32 ans. Cette possible aggravation des symptômes semble être le lot de beaucoup de transmettrices DMD/BMD. Combinée au vieillissement physiologique, elle peut conduire, au-delà de la soixantaine, à de véritables situations de handicap moteur.

Les aspects psychologiques de ces manifestations pathologiques sont également à prendre en compte. Outre les troubles primitifs des apprentissages parfois observés dans les phénotypes DMD ou BMD, il existe très souvent chez les femmes concernées des sentiments d'isolement, d'incompréhension ou de non prise en compte de leurs symptômes, notamment douloureux, par les équipes médicales.

Dans l'immense majorité des cas, les transmettrices DMD ou BMD sont asymptomatiques et le resteront tout au long de leur vie. Beaucoup de questions restent compliquées et/ou en suspens : les filles authentiquement DMD ont-elles la même trajectoire que leurs homologues masculins ? Peuvent-elles bénéficier des thérapies innovantes en cours de développement ou tout simplement participer à des essais cliniques ? Pour celles qui ont des projets de maternité, que peut-on dire du futur de leur fille à venir, à supposer que celle-ci ait reçu l'X transmetteur ? Leur fille développera-t-elle une forme aussi grave de DMD qu'elle ? Les discussions et témoignages ont bien mis en évidence la nécessité d'approfondir le sujet.

**Honor to women!**

**J. Andoni Urtizbera** Institut de Myologie, Paris, France  
andoni.urtizbera@gmail.com

ÉDITORIAL / EDITORIAL

- 3 **Honneur aux femmes !**  
*Honor to women!*  
J. Andoni Urtizberea

HOMMAGE / TRIBUTE

- 5 **In memoriam: Emmanuel Fournier**  
*Emmanuel Fournier's obituary*  
Bruno Eymard

MISES AU POINT / FOCUS

- 6 **Les myosites à éosinophiles idiopathiques**  
*Idiopathic eosinophilic myositis*  
Cécile Fermon, François-Jérôme Authier, Laure Gallay
- 10 **Hypertrophie musculaire : signe de bonne santé ou de maladie ?**  
*Muscle hypertrophy: indicative of good health or disease?*  
Aleksandra Nadaj-Pakleza
- 16 **Pandémie et soutien aux malades neuromusculaires : et si on en reparlait ?**  
*Pandemic and support for neuromuscular patients: what if we talked about it again?*  
Géraldine Merret, Benjamin Talbi, Guilhem Solé, Sandrine Segovia-Kueny, J. Andoni Urtizberea
- 23 **Les myopathies oculo-pharyngo-distales : des nouvelles maladies à expansions de répétitions CGG**  
*Oculopharyngeal distal myopathies: new diseases with CGG repeats expansions*  
Manon Boivin, Jianwen Deng, Zhaoxia Wang, Nicolas Charlet-Berguerand

MYOLOGIE DANS LE MONDE /  
MYOLOGY AROUND THE WORLD

- 30 **La myologie en temps de guerre...**  
*Myology in wartime...*  
J. Andoni Urtizberea

FICHE PRATIQUE / WORKSHEET

- 33 **Le registre national des calpainopathies**  
*The national registry of calpainopathies*  
Isabelle Richard, Emmanuel Simental, Caroline Staelens, Catherine Eng, Edoardo Malfatti

LU POUR VOUS / LITERATURE REVIEW

- 35 **L'IRM pondérée diffusion pour évaluer l'œdème dans les myopathies inflammatoires**  
*Diffusion-weighted MRI to assess edema in inflammatory myopathies*  
Pierre Carlier
- 36 **L'impact des symptômes musculaires et extramusculaires de la myopathie de Duchenne sur la vie sociale**  
*Impact of muscular and extramuscular symptoms of Duchenne muscular dystrophy on social life*  
Emmanuelle Salort-Campana
- 38 **Des variants récessifs du gène COL25A1 comme nouvelle cause d'arthrogrypose multiplex congénitale avec dysinnervation des nerfs crâniens oculaires**  
*Recessive variants of the COL25A1 gene as novel cause of arthrogryposis multiplex congenita with ocular cranial dysinnervation disorder*  
Valérie Allamand

PARTENARIAT / PARTNERSHIP

- 40 **Le Consortium Titine France : mieux comprendre pour mieux diagnostiquer**  
*The French Titin Consortium: a better understanding for a better diagnosis*  
Aurélien Perrin, Gisèle Bonne, Mireille Cossée

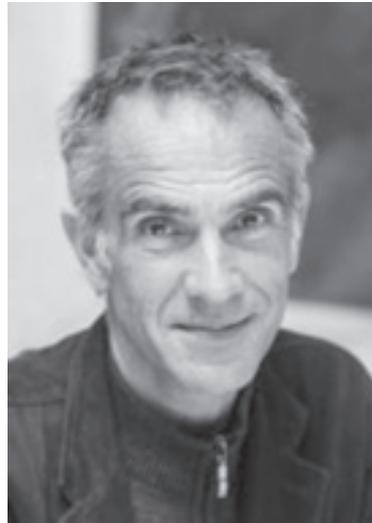
42 **AGENDA / FORTHCOMING MEETINGS**

# In memoriam : Emmanuel Fournier

Bruno Eymard

Le Pr Emmanuel Fournier est décédé le 2 avril 2022 à l'âge de 63 ans. PU-PH de physiologie, il prend ses fonctions de chef de service en 2009, à la suite de Pierre Bouche et de Jean-Claude Willer, et crée le département de Neurophysiologie Clinique de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière-Sorbonne Université. J'ai eu le privilège de l'avoir côtoyé pendant plus de 25 ans, ce qui m'a permis de reconnaître chez lui, dès notre rencontre, des qualités intellectuelles et humaines uniques que ces quelques lignes ne suffiront pas à décrire. Emmanuel Fournier a su mener en toute discrétion une activité d'une immense richesse dans de très nombreux domaines.

Il a mené une recherche clinique de niveau exceptionnel. En collaboration avec l'équipe du Pr Bertrand Fontaine, il a apporté une contribution majeure à la caractérisation des canalopathies musculaires - paralysies dyskaliémiques et syndromes myotoniques - en développant des protocoles expérimentaux neurophysiologiques très rigoureux, intégrant l'effort de durée variable (effort court, effort long), les conditions de température, tous paramètres qu'il a su intégrer à partir d'une observation clinique fine [1, 2]. L'analyse conjointe des mutations des gènes des différents canaux musculaires a permis d'établir des corrélations génotype-phénotype très significatives et de mieux comprendre leurs dysfonctionnements. Ces travaux, publiés dans de prestigieuses revues, ont eu un très grand retentissement international tant pour la pratique diagnostique que pour la compréhension mécanistique de ces pathologies. Dans le domaine des syndromes myasthéniques congénitaux, thématique majeure de mon équipe, c'est en développant la même expertise, fondée sur une exploration neurophysiologique ciblée sur les caractéristiques cliniques et combinée à la génétique moléculaire, que le Pr Fournier a développé un algorithme diagnostique très performant sur plus d'une centaine de patients.



Combien d'internes et de neurologues se sont formés à la pratique de l'électroneuromyographie à ses côtés, chaque semaine. Emmanuel Fournier a assuré une très lourde charge d'enseignement à la faculté, du premier cycle jusqu'aux diplômes universitaires (DU) de spécialité qu'il avait créés, dirigés ou auxquels il était associé. Les traités d'électromyographie qu'il a rédigés sont des modèles de pédagogie. Ses talents d'organisateur s'appuyaient sur le respect et la capacité d'écoute de ses collaborateurs ainsi qu'une intelligence d'organisation exceptionnelle. Ces qualités s'appliquaient du plus petit échelon (les staffs) jusqu'à la construction d'un département structuré regroupant de nombreuses équipes sur plusieurs sites hospitaliers. Avec chacune d'entre elles, il avait su créer un lien personnel unique et pérenne.

Si l'héritage médico-scientifique du Pr Fournier est considérable, il ne résume pas son œuvre. Il dirigeait également le département d'Éthique de Sorbonne Université et avait créé un courant philosophique original et reconnu au travers de plusieurs ouvrages qui font référence. Enfin, c'était un artiste très doué pour le dessin et la poésie. Tous ne connaissaient pas l'ensemble des facettes de son esprit universel, tant il était modeste et pudique.

Tous ses amis garderont en mémoire le regard d'Emmanuel qui était lumineux d'intelligence, bienveillant, interrogatif, révélant une pleine disponibilité pour son interlocuteur.

## Emmanuel Fournier's obituary

### RÉFÉRENCES

1. Fournier E, Arzel M, Sternberg D, Vicart S, Laforet P, Eymard B, Willer JC, Tabti N, Fontaine B. Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies. *Ann Neurol* 2004 Nov ; 56 (5) : 650-6.
2. Fournier E, Viala K, Gervais H, Sternberg D, Arzel-Hézode M, Laforêt P, Eymard B, Tabti N, Willer JC, Vial C, Fontaine B. Cold extends electromyography distinction between ion channel mutations causing myotonia. *Ann Neurol* 2006 Sep ; 60 (3) : 356-65.

**Bruno Eymard**  
Service de Neurologie  
Hôpital Raymond  
Poincaré  
Garches, France  
**Contact**  
bruno.eynard94@gmail.com

# Les myosites à éosinophiles idiopathiques

Cécile Fermon, François-Jérôme Authier, Laure Gallay

Les myosites à éosinophiles appartiennent au groupe des myopathies inflammatoires idiopathiques et sont définies par un infiltrat inflammatoire musculaire composé de polynucléaires éosinophiles. Il n'existe pas à ce jour de consensus concernant le diagnostic et le traitement de ces patients. Grâce à une revue exhaustive de la littérature, les principales caractéristiques cliniques et histologiques, ainsi que le traitement et l'évolution des patients, ont été résumés dans cette synthèse. Cette revue a permis de distinguer trois sous-groupes de myosites à éosinophiles : la forme focale, la forme diffuse et les périmyosites à éosinophiles. Un algorithme de traitement et de prise en charge est proposé, et les principaux diagnostics différentiels sont discutés.

## Introduction

Les premières descriptions de myosite à éosinophiles remontent aux années 1950 avec les premières mentions d'infiltrats d'éosinophiles au sein de muscles masticateurs des chiens. Layzer *et al.* [1] ont rapporté des cas similaires chez l'homme en 1977, mais cette pathologie reste rare et peu rapportée. Les myosites à éosinophiles appartiennent au groupe des myopathies acquises inflammatoires idiopathiques et sont définies par un infiltrat inflammatoire musculaire composé de polynucléaires éosinophiles, parfois associé à une éosinophilie sanguine. D'un point de vue histologique, le seuil de 0,3 éosinophiles par mm<sup>2</sup> dans l'infiltrat inflammatoire musculaire a été proposé par certains auteurs pour définir cette entité [2].

Du point de vue nosologique, trois sous-groupes de myosites à éosinophiles semblent se distinguer en fonction des caractéristiques cliniques et histologiques : une atteinte musculaire focale (la myosite focale à éosinophiles, MFE), et deux atteintes musculaires diffuses (la myosite diffuse à éosinophiles (MDE) et la périmyosite à éosinophiles (PE)) [3, 4].

L'étiologie des myosites à éosinophiles reste inconnue à ce jour. Certains auteurs ont soulevé l'hypothèse de facteurs déclenchants comme les traumatismes (notamment pour la forme focale) ou la consommation d'alcool [3, 4]. Il n'existe pas de consensus non plus concernant leur prise en charge. La littérature fait principalement référence à l'utilisation de thérapies immunosuppressives, les corticoïdes constituant généralement un traitement de première ligne.

La réalisation de cette revue de la littérature a pour objectif de regrouper et de synthétiser les connaissances sur les myosites à éosinophiles, afin de mieux appréhender cette entité clinico-pathologique rare, et de discuter les principaux diagnostics différentiels. Une requête dans MEDLINE a permis d'extraire

453 articles référencés par le mot-clé « myosite à éosinophiles ».

Au total, 69 cas de ont été répertoriés et analysés, dont 17 cas de myosites focales à éosinophiles, 36 cas de myosites diffuses à éosinophiles et 16 cas de périmyosites à éosinophiles. Les principales caractéristiques cliniques et biologiques de chacune d'entre elles sont rapportées ci-dessous.

## Myosites focales à éosinophiles (MFE)

La myosite focale à éosinophiles (MFE) correspond à une atteinte musculaire impliquant de manière isolée un seul muscle ou un groupe de quelques muscles. Le diagnostic de myosite focale peut être posé grâce au *focal myositis simple score* (un score comprenant trois items, clinique, histologique et paraclinique avec électromyogramme ou IRM), lequel est considéré comme positif si  $\geq 2$  [5], associé à la présence d'éosinophiles dans la biopsie musculaire. Les patients présentant une MFE avaient un âge médian de 48 ans, avec un *sex-ratio* à 1. Le début de la maladie était plutôt aigu ou subaigu. La présentation clinique consistait typiquement en une masse ou un œdème musculaire parfois douloureux. La myosite touchait habituellement les membres (supérieurs ou inférieurs) mais n'entraînait généralement pas de faiblesse musculaire. Dans certains cas, le tableau pouvait mimer une thrombose veineuse profonde [9]. Les patients rapportés ne présentaient pas de manifestations systémiques par ailleurs. Sur le plan biologique, il était noté une éosinophilie sanguine et une élévation des enzymes musculaires dans la moitié des cas, sans syndrome inflammatoire associé. L'IRM permettait de conforter le diagnostic en montrant un hypersignal limité à un muscle ou un groupe musculaire sur les séquences pondérées T2 Fat-Sat [6-11]. L'analyse histologique retrouvait un infiltrat inflammatoire fait

### Cécile Fermon, Laure Gallay

Département de Médecine Interne et Immunologie Clinique  
Centre Hospitalo-Universitaire Edouard Herriot  
Hospices Civils de Lyon, France

### François-Jérôme Authier

Université Paris Est-Créteil, Inserm IMRB U955, Créteil, France  
Centre de référence des maladies neuromusculaires  
Centre Hospitalo-Universitaire Henri-Mondor  
Créteil, France

### Contact

lgallay.chu@gmail.com

### NOTE

Cet article est largement inspiré de travaux publiés dans la revue *Neuromuscular Disorders*. (Fermon C, Authier FJ, Gallay L. *Neuromuscul Disord* 2022 ; 32 : 116-124).

d'éosinophiles, parfois associée à quelques fibres en nécrose/régénération. L'évolution était bénigne dans la majorité des cas mais une corticothérapie de courte durée pouvait s'avérer utile pour traiter les symptômes et notamment la douleur.

### Myosites diffuses à éosinophiles (MDE)

Cette forme associe une atteinte musculaire diffuse, souvent proximale et symétrique, et un infiltrat inflammatoire éosinophilique identifié sur la biopsie musculaire. Les patients avaient un âge médian de 49 ans, avec un *sex-ratio* à 1. Les symptômes apparaissaient généralement sur un mode subaigu ou chronique, et consistaient en des myalgies et/ou une faiblesse musculaire. Des signes extra-musculaires accompagnaient parfois le tableau : un phénomène de Raynaud ou des signes pulmonaires, neurologiques ou cardiologiques. Une éosinophilie sanguine était très fréquemment retrouvée, ainsi qu'une élévation des enzymes musculaires (CPK). L'IRM montrait souvent la présence de lésions inflammatoires au sein du muscle (hypersignal musculaire en séquence pondérée T2 ou T2-Fat-Sat), selon une distribution proximale et symétrique [12]. L'analyse histologique retrouvait des lésions de nécrose et de régénération des fibres musculaires associées à un important infiltrat inflammatoire fait d'éosinophiles allant jusqu'à l'endomysium [1-4, 13]. La majorité des patients ont bénéficié d'une corticothérapie permettant une résolution ou une amélioration des symptômes dans deux tiers des cas.

### Périmyosites à éosinophiles (PE)

La périmyosite à éosinophiles se différencie de la MDE par un infiltrat inflammatoire musculaire fait d'éosinophiles ne dépassant pas le périmysium, *i.e.* ne pénétrant pas entre les fibres musculaires [14]. Les patients avaient un âge médian de 44 ans, avec un *sex ratio* de 1,3 reflétant une légère prédominance masculine. Le début était, comme pour la MDE, subaigu ou chronique. La grande différence avec la MDE consiste en une atteinte musculaire subjective (myalgies) sans faiblesse musculaire. Dans le cadre de la PE, il a été rapporté une proportion importante de manifestations cutanées (induration, œdème et/ou urticaire) associées aux myalgies. L'éosinophilie sanguine était fréquemment retrouvée alors que les enzymes musculaires restaient normales. La majorité des patients ont bénéficié d'une corticothérapie permettant une résolution ou une amélioration des symptômes dans la moitié des cas.

### Physiopathogénie

Les polynucléaires éosinophiles sont connus pour leur rôle dans les infections parasitaires ou immuno-

allergiques, mais également pour leur implication dans l'homéostasie tissulaire [15]. Leur production au sein de la moelle osseuse est stimulée, entre autres, par l'interleukine-5 (IL-5). Chaque éosinophile contient des granules cytotoxiques, libérés localement après activation ou *trigger*, pouvant conduire à des lésions des myofibres et à un dérèglement de l'homéostasie musculaire [16, 17]. L'implication de ce type de cellules dans les lésions musculaires pourrait expliquer la résistance au traitement observée chez certains patients.

### Les principaux diagnostics différentiels

#### La fasciite à éosinophiles

La fasciite à éosinophiles (ou maladie de Schulman) est définie par une inflammation du fascia dont l'infiltrat inflammatoire polymorphe est associé à une éosinophilie sanguine. Les manifestations cutanées sont au premier plan : avec une induration sous-cutanée identifiée par le signe dit « du canyon », épargnant généralement les mains et le visage, ainsi que des œdèmes des membres [18, 19]. Des myalgies sont fréquemment rapportées par les patients, mais sans élévation concomitante des enzymes musculaires [19]. D'un point de vue radiologique, l'IRM retrouve un épaississement avec prise de contraste des fascias musculaires, sans signe d'atteinte musculaire ou osseuse. Sur le plan histologique, en plus de l'infiltrat inflammatoire polymorphe du fascia, des auteurs ont décrit chez certains patients une « myosite de continuité ». Peu documentées, ces lésions semblent plutôt périfasciculaires et potentiellement secondaires à la dégranulation locale des éosinophiles [19, 20]. L'ensemble de ces éléments en font un diagnostic différentiel relativement difficile à affirmer.

#### Les étiologies infectieuses

Les étiologies infectieuses, en particulier parasitaires, sont à éliminer, notamment chez un patient revenant d'une zone d'endémie pour *Schistosoma*, *Trichinella*, *Toxocara*, ou *Sarcocystis* [21]. Ces parasites peuvent être identifiés directement sur la biopsie musculaire.

#### Les étiologies génétiques

Deux pathologies musculaires héréditaires sont associées à la présence d'infiltrats d'éosinophiles intramusculaires. Il s'agit d'un diagnostic différentiel à évoquer tout particulièrement chez l'enfant ou l'adolescent. Des cas de myosites à éosinophiles secondaires à des mutations autosomiques récessives du gène *CAPN3* (codant la calpaïne-3) ont été rapportés à plusieurs reprises [22, 23]. De tels infiltrats peuvent

également exister dans la gamma-sarcoglycanopathie, une autre forme de dystrophie musculaire des ceintures [24]. Confronté à une myosite à éosinophiles, le clinicien se doit d'évoquer d'une cause génétique, notamment en cas : d'un âge de début jeune, d'une prédominance du déficit musculaire au niveau pelvien et scapulaire, d'une élévation persistante et très marquée des enzymes musculaires, d'une présence de lésions dystrophiques sur la biopsie musculaire (nécrose, régénération, fibrose, adipeuse) et d'une éventuelle cortico-résistance [25, 26].

### Les étiologies auto-immunes

De très rares cas de granulomatose éosinophilique avec polyangéite peuvent mimer un tableau de ME [27, 28]. L'association à des manifestations extra-musculaires non cutanées, ainsi que la présence de granulomes sur la biopsie musculaire, peuvent aider à en établir le diagnostic.

### Les étiologies toxiques

Le syndrome éosinophilie-myalgies, décrit initialement dans les années 1990, résulte de la consommation de L-tryptophane, un composé dont la toxicité musculaire est bien connue [28]. La présentation clinique peut être similaire à celle d'une ME, à savoir des myalgies sévères et diffuses associées à une éosinophilie sanguine. Le tableau clinique peut comprendre des manifestations neurologiques et cutanées [13, 29], lesquelles s'améliorent à l'arrêt de la consommation de L-tryptophane.

### Le syndrome hyperéosinophilique

Dans certains cas, le syndrome hyperéosinophilique peut correspondre aux critères de ME du fait de sa définition (éosinophilie  $> 1,5 \times 10^9/L$  associée à une atteinte d'organe). Cependant, les symptômes musculaires sont peu rapportés dans cette pathologie [30].

### Conclusion

Les myosites à éosinophiles idiopathiques sont des entités rares associant des manifestations musculaires et avec une infiltration de polynucléaires éosinophiles dans le muscle. Le diagnostic repose en conséquence sur les données de la biopsie musculaire. Plusieurs formes sont décrites, allant d'une forme focale, bénigne à des formes diffuses et donc plus sévères nécessitant des traitements systémiques. La myosite diffuse à éosinophiles présente une atteinte musculaire objectivable cliniquement alors que la périmyosite à éosinophiles se présente avec des myalgies sans atteinte musculaire objectivable. Les principaux diagnostics différentiels sont la fasciite à éosinophiles, les myopathies héréditaires (calpaïnopathie ou autre) et les myosites infectieuses. Le traitement, en l'absence de consensus, repose sur l'utilisation de corticostéroïdes dans les formes diffuses. D'autres traitements ciblant plus spécifiquement la production de polynucléaires éosinophiles, comme les anti-IL5, pourraient se discuter dans les cas avec atteinte réfractaire et éosinophilie sanguine importante [31] (Figure 1).

### Idiopathic eosinophilic myositis



Figure 1

## LIENS D'INTÉRÊT

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

## RÉFÉRENCES

L'auteure, Cécile Fermon, a reçu le prix « Interne » pour l'ensemble de ses travaux lors du congrès de la SFM 2021 à St-Étienne.

1. Layzer RB, Shearn MA, Satya-Murti S. Eosinophilic polymyositis. *Ann Neurol* 1977 ; 1 : 65-71.
2. Kumamoto T, Ueyama H, Fujimoto S, et al. Clinicopathologic characteristics of polymyositis patients with numerous tissue eosinophils. *Acta Neurol Scand* 1996 ; 94 : 110-4.
3. Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguás E, Grau JM. Eosinophilic myositis: an updated review. *Autoimmun Rev* 2014 ; 13 : 375-8.
4. Hall FC, Krausz T, Walport MJ. Idiopathic eosinophilic myositis. *QJM Mon J Assoc Physicians* 1995 ; 88 (8) : 581-6.
5. Gallay L, Hot A, Petiot P, et al. Focal myositis: New insights on diagnosis and pathology. *Neurology* 2018 ; 90 : e1013-20.
6. Muqit MMK, Taylor RH. Cyclical orbital eosinophilic myositis. *Br J Ophthalmol* 2007 ; 91 : 1569-70.
7. Galindo-Ferreiro A, Torres Nieto MA, Barbado Ajo J, et al. Focal eosinophilic myositis affecting the orbicularis muscle: Clinical and image aspects. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2020 ; 36 : e51-3.
8. Roh YH, Koh YD, Noh JH, et al. Focal Eosinophilic myositis of the hand presenting as a refractory pyogenic infection. *J Hand Surg* 2017 ; 42 : 842.e1-842.e3.
9. Sharma P, Sharma MC. Resolving Eosinophilic Myositis: MR Features. *J Comput Assist Tomogr* 2001 ; 25 : 151-3.
10. Hamada S, Ueki S, Miyabe Y, et al. Focal eosinophilic myositis with Charcot-Leyden crystal formation. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol* 2020 ; 69 : 633-5.
11. Yamashita S, Kawasumi H, Kimura M, et al. Spontaneous resolution of focal eosinophilic myositis of the adductor pollicis complicated by lung lesions. *Mod Rheumatol Case Rep* 2020 : 106-9.
12. Nakashima M, Kawabe Y, Aoyagi T, et al. A case of eosinophilic myositis associated with orbital myositis. *Mod Rheumatol* 2002 ; 12 : 80-3.
13. Kaufman LD, Kephart GM, Seidman RJ, et al. The spectrum of eosinophilic myositis. Clinical and immunopathogenic studies of three patients, and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36 : 1014-24.
14. Serratrice G, Pellissier JF, Roux H, et al. Fasciitis, perimyositis, myositis, polymyositis, and eosinophilia. *Muscle Nerve* 1990 ; 13 : 385-95.
15. Kita H. Eosinophils : multifaceted biological properties and roles in health and disease. *Immunol Rev* 2011 ; 242 : 161-77.
16. Cantarini L, Volpi N, Carbotti P, et al. Eosinophilia-associated muscle disorders: an immunohistological study with tissue localisation of major basic protein in distinct clinicopathological forms. *J Clin Pathol* 2009 ; 62 : 442-7.
17. Sugihara R, Kumamoto T, Ito T, et al. Human muscle protein degradation in vitro by eosinophil cationic protein (ECP). *Muscle Nerve* 2001 ; 24 : 1627-34.
18. Shulman LE. Diffuse fasciitis with eosinophilia: a new syndrome? *Trans Assoc Am Physicians* 1975 ; 88 : 70-86.
19. Lebeaux D, Sène D. Eosinophilic fasciitis (Shulman disease). *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012 ; 26 : 449-58.
20. Toquet C, Hamidou MA, Renaudin K, et al. In situ immunophenotype of the inflammatory infiltrate in eosinophilic fasciitis. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 1811-5.
21. El-Beshbishi SN, Ahmed NN, Mostafa SH, et al. Parasitic infections and myositis. *Parasitol Res* 2012 ; 110 : 1-18.
22. Krahn M, Goicoechea M, Hanisch F, et al. Eosinophilic infiltration related to CAPN3 mutations: a pathophysiological component of primary calpainopathy? *Clin Genet* 2011 ; 80 : 398-402.
23. Krahn M, Hanisch F, Goicoechea M, et al. CAPN3 mutations in patients with idiopathic eosinophilic myositis: A predystrophic stage of LGMD2A? *Neuromuscul Disord* 2007 ; 17 : 791-2.
24. Baumeister SK, Todorovic S, Milić-Rasić V, et al. Eosinophilic myositis as presenting symptom in gamma-sarcoglycanopathy. *Neuromuscul Disord* 2009 ; 19 : 167-71.
25. Brown RH, Amato A. Calpainopathy and eosinophilic myositis. *Ann Neurol* 2006 ; 59 : 875-7.
26. Schröder T, Fuchss J, Schneider I, et al. Eosinophils in hereditary and inflammatory myopathies. *Acta Myol* 2013 ; 32 : 148-53.
27. Parent ME, Larue S, Ellezam B. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) presenting as diffuse myositis. *BMC Musculoskelet Disord* 2014 ; 15 : 388.
28. Uehara M, Hashimoto T, Sasahara E, et al. Churg-Strauss syndrome presenting as myositis following unaccustomed exercise. *J Clin Neurosci* 2009 ; 16 : 1232-3.
29. Tamaki H, Chatterjee S, Langford CA. Eosinophilia in Rheumatologic/Vascular Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015 ; 3 : 453-76.
30. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndrome: A multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009 ; 124 : 1319-25.
31. Waheed S, Zubair H, Waheed F. Treatment of eosinophilic myositis with mepolizumab. *Indian J Rheumatol* 2018 ; 13 : 289.

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

la Société Française de Myologie

[www.sfmyologie.org](http://www.sfmyologie.org)

la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS

[www.filnemus.fr](http://www.filnemus.fr)



# Hypertrophie musculaire : signe de bonne santé ou de maladie ?

Aleksandra Nadaj-Pakleza

L'hypertrophie musculaire est un signe difficile à objectiver à l'examen neurologique et à attribuer à une éventuelle pathologie neuromusculaire. Avec notre culture en grande partie héritée de la Grèce Antique, nous associons presque inconsciemment une musculature bien développée à une bonne santé et à la pratique régulière du sport.

Pourtant, la présence d'une hypertrophie musculaire généralisée ou focale constitue aussi un élément d'appréciation clé dans le diagnostic de plusieurs maladies neuromusculaires. En sa présence, il revient au médecin d'évaluer tout d'abord l'adéquation entre le volume musculaire et l'activité physique quotidienne (qu'elle soit professionnelle ou de loisir).

L'hypertrophie musculaire peut être une conséquence naturelle (physiologique) d'une activité physique régulière et soutenue ou bien être induite par un facteur génétique. En cas d'affection neuromusculaire, l'hypertrophie musculaire peut coexister avec d'autres symptômes (myalgies, raideur musculaire...) ou signes cliniques (myotonie, faiblesse ou atrophie musculaire...).

## Hypertrophie musculaire généralisée

### 1. Hypertrophie musculaire induite par l'effort physique

L'hypertrophie musculaire induite par l'effort physique concerne les muscles soumis à un entraînement intensif et se traduit sur le plan histologique par une augmentation du volume des fibres musculaires, surtout celles de type 2 (au métabolisme à prédominance glycolytique). La mobilisation des cellules satellites, ainsi que l'activation des voies anaboliques qui favorisent la synthèse des protéines sarcoplasmiques, jouent un rôle crucial dans le développement de l'hypertrophie musculaire.

L'influence de l'entraînement sur la musculature a fait l'objet de nombreuses études menées depuis les années 70 [1, 2]. Une augmentation de la masse musculaire observée suite aux premiers entraînements (après environ quatre sessions) n'est pas liée à une véritable hypertrophie musculaire mais à un œdème musculaire post-traumatique. Une amélioration significative de la force musculaire est observée déjà à 2-3 semaines d'entraînement intensif et est très vraisemblablement liée au meilleur recrutement des unités motrices.

Pour que l'entraînement puisse conduire à une hypertrophie musculaire objective, plusieurs conditions doivent être réunies. Les entraînements doivent : induire une tension mécanique et un stress métabolique dans les muscles, être fréquents (plusieurs séries d'exercices par jour avec un volume progressivement croissant) et se dérouler sur une période d'au moins dix semaines (Figure 1).

### 2. L'hypertrophie musculaire induite par un facteur génétique

#### Myostatine

La myostatine est un facteur de croissance limitant la trophicité musculaire. Le gène *MSTN* codant la myostatine est localisé chez l'homme sur le chromosome 2. Les mutations conduisant à une perte de fonction de la protéine induisent une très importante prolifération de la musculature striée. La transmission est autosomique récessive.

L'effet des mutations du gène *MSTN* a été tout d'abord démontré chez l'animal, plus précisément chez les vaches belges de race Blanc Bleu qui ont en moyenne 20 % de masse musculaire de plus que les animaux normaux [3]. Cette découverte a été suivie par la description du même phénotype appelé « *double-musclé* » chez des souris, des moutons et plus récemment des chiens.

Chez l'homme, seul le cas d'un petit garçon, porteur d'une mutation homozygote du gène *MSTN*, a été publié jusqu'à présent [4]. Né à terme, avec une musculature particulièrement bien développée, il présentait au cours des deux premiers mois des myotonies qui ont ensuite spontanément disparu. Le développement psychomoteur de cet enfant était parfaitement normal en dehors d'une masse musculaire et d'une force herculéennes (à l'âge de 4 ans et demi il pouvait par exemple porter deux haltères de 3 kg chacun en abduction horizontale des bras !). Plusieurs membres de sa famille étaient dotés d'une musculature bien développée, en particulier sa mère, ancienne athlète professionnelle et porteuse de la même mutation à l'état hétérozygote.

Ce cas clinique fait discuter l'éventuel rôle, chez des sportifs de haut niveau, de polymorphismes voire de mutations du gène de la myostatine.

**Aleksandra Nadaj-Pakleza**  
Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires NEiDF Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France

**Contact**  
aleksandra.nadaj-pakleza@chru-strasbourg.fr

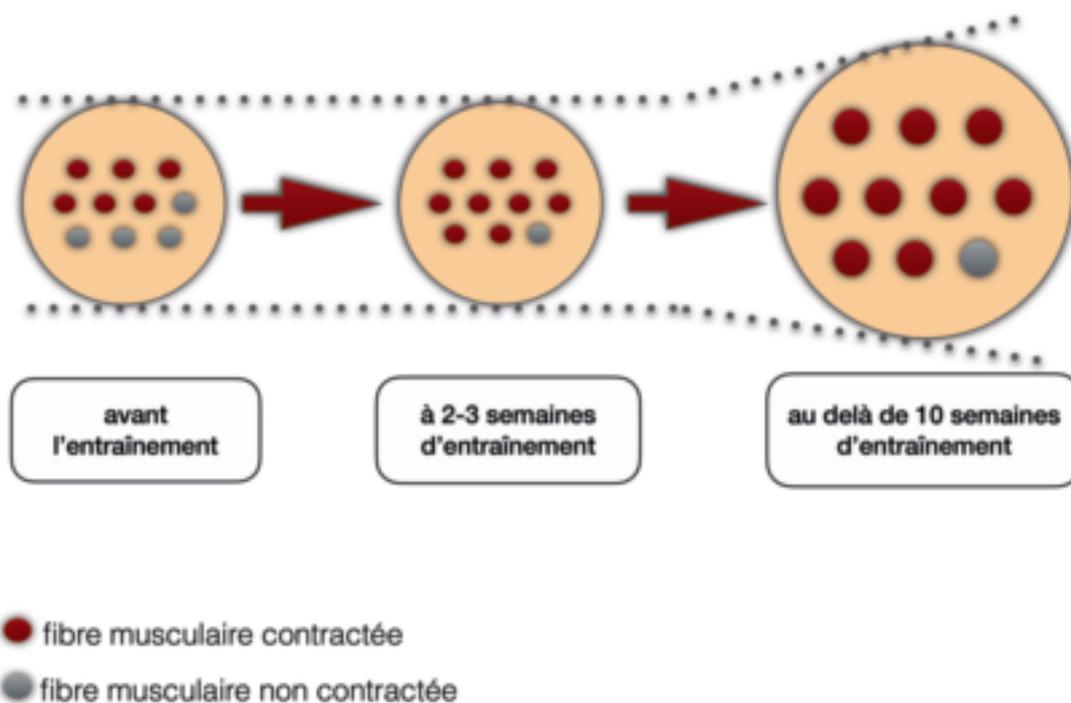


Figure 1

Influence de l'entraînement intensif sur le muscle. Un entraînement durant 2-3 semaines permet d'augmenter la force musculaire grâce au meilleur recrutement des unités motrices. L'hypertrophie des fibres musculaires est observée habituellement au-delà de 10 semaines d'entraînement intensif.

D'ailleurs, un ancien champion allemand de cyclisme, Robert Förstemann, doté d'une force physique accrue, a reconnu être porteur d'un défaut moléculaire dans ce gène.

La découverte du rôle de la myostatine sur la trophicité musculaire a également inspiré plusieurs essais thérapeutiques avec des inhibiteurs de la myostatine. Il faut rappeler que la première thérapie génique chez l'homme ayant conduit à une amélioration de la force musculaire a été menée chez les patients atteints de la dystrophie musculaire de Becker avec un inhibiteur direct de la myostatine, la follistatine [5].

L'expression du gène de la myostatine dépend de nombreux facteurs. Par exemple, sa sous-expression est observée chez les personnes pratiquant régulièrement une activité physique. À l'inverse, une corticothérapie prolongée conduit à une surexpression de la myostatine et finalement à une réduction du volume musculaire avec atrophie des fibres de type 2 (myopathie cortisonique) [6].

#### **Hypertrophie musculaire généralisée en pathologie musculaire**

Contrairement à la myostatine dont une sous-expression conduit à une hypertrophie musculaire sans aucun symptôme musculaire additionnel (mis à

part un éventuel myoclonus transitoire dans les premiers mois de vie), des mutations de plusieurs gènes codant des protéines impliquées dans le couplage excitation-contraction musculaire sont responsables de véritables myopathies associées à une hypertrophie musculaire (Figure 2).

#### **- Syndromes myotoniques**

Dans le domaine des maladies neuromusculaires, l'hypertrophie musculaire est le plus souvent liée à la présence d'une myotonie (défaut de relaxation musculaire).

Les syndromes myotoniques non-dystrophiques sont liés soit à un défaut du gène du canal sodium musculaire (*SCN4A*) de transmission dominante, soit à celui du canal chlore musculaire (*CLCN1*) de transmission dominante (myotonie de Thomsen) ou récessive (myotonie de Becker).

Les malades se plaignent essentiellement d'une raideur ou d'une crispation musculaire (le plus souvent à l'initiation du mouvement), associée à des myalgies chroniques ayant les caractéristiques de courbatures. La présence de la myotonie est habituellement facile à détecter à l'examen neurologique et encore plus flagrante à l'examen électromyographique avec la présence d'abondantes salves myotoniques enregistrées

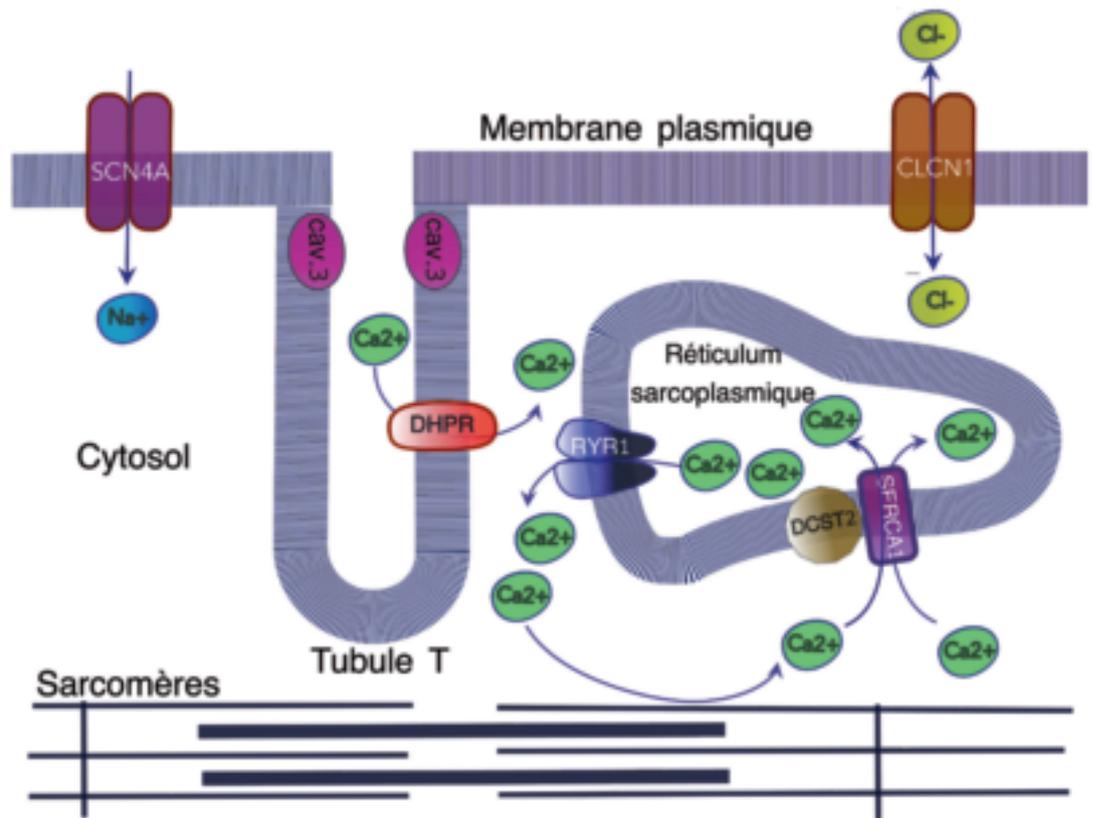


Figure 2  
Localisation dans la fibre musculaire des protéines du couplage excitation-contraction impliquées dans les myopathies avec hypertrophie musculaire (canal sodium musculaire SCN4A, canal chlore musculaire CLCN1, SERCA1, DCST2, RYR1 et cavéoline 3).

à l'examen au repos. Le phénomène de myotonie est lié directement à un défaut de repolarisation de la membrane musculaire causé par le dysfonctionnement des canaux ioniques musculaires (sodique ou chlore). Il est également à l'origine de courbatures et d'une hypertrophie musculaire nette (Figure 3) alors même que les malades évitent habituellement la moindre activité physique. Les CPK sont modérément élevées dans la plupart des cas.

Dans les dystrophies myotoniques (maladie de Steinert liée à une amplification des triplets CTG dans la partie intronique du gène *DMPK* et dystrophie myotonique de type 2 liée à une amplification des quadruplets CCTG situés dans la partie intronique du gène *ZNF9*), le processus dystrophique (avec perte des fibres musculaires) conduit dans la plupart des cas à une atrophie musculaire qui finit par l'emporter sur l'hypertrophie musculaire induite par la myotonie. Il n'est pas rare, surtout chez les jeunes patients, de constater une hypertrophie musculaire en lien avec une myotonie sévère [7].

En ce qui concerne le traitement symptomatique des syndromes myotoniques, le blocage des courants

tardifs du sodium au niveau des canaux sodiques voltage-dépendants ouverts permet efficacement de diminuer la myotonie en raccourcissant la phase de la repolarisation membranaire. Seule la mexilétine bénéficie actuellement d'une autorisation de mise sur le marché pour les myotonies non-dystrophiques mais d'autres traitements (notamment en cas d'intolérance ou de contre-indication à la mexilétine) peuvent être utilisés avec succès (carbamazépine, lacosamide, lamotrigine...). Leur utilisation prolongée dans les syndromes myotoniques conduit à la diminution de la myotonie et par conséquent à la réduction de l'hypertrophie musculaire et des myalgies.

#### - Maladie de Brody

La maladie de Brody est une maladie à transmission habituellement autosomique récessive. Le défaut génétique conduit à une perte de fonction du canal ATP1A2 codé par le gène *SERCA1*. Il s'agit d'un canal du réticulum sarcoplasmique s'activant pendant le relâchement musculaire et permettant de pomper le calcium du cytosol vers le réticulum sarcoplasmique. Le dysfonctionnement de ce canal conduit à un



Figure 3

Hypertrophie musculaire généralisée. Patient présentant un syndrome myotonique non dystrophique (myotonie congénitale de Becker liée au défaut homozygote du gène *CLCN1* de transmission récessive), avant la mise en place du traitement par mexilétine.

prolongement de la contraction musculaire et ressemble cliniquement beaucoup au phénomène de myotonie (mais sans activation électrique à l'EMG). Les malades se plaignent de ne pas pouvoir rapidement réaliser des mouvements répétés ; ils décrivent par ailleurs une intolérance à l'effort ainsi que des crampes. Comme la contraction musculaire est prolongée, la plupart des patients présentent une hypertrophie musculaire [8]. Des accidents liés à l'anesthésie voire une véritable hyperthermie maligne ont été rapportés chez quelques patients atteints de maladie de Brody. Chez la moitié d'entre eux, les CPK sont modérément élevées. La biopsie musculaire montre des anomalies aspécifiques avec notamment une atrophie des fibres de type 2 et des internalisations nucléaires. Un traitement par dantrolène ou vérapamil peut être proposé dans le but de faciliter le relâchement musculaire.

- *Le syndrome de l'homme fort (Strongman syndrome)*

Le tableau clinique de ce syndrome ultra-rare est quasi identique à celui de la maladie de Brody. Il a également été décrit chez plusieurs membres de deux familles franco-canadiennes porteurs d'un variant de transmission autosomique dominante dans le gène *DCST2* (DC-STAMP domain-containing protein 2) qui est un régulateur direct de *SERCA1*. Son dysfonctionnement se traduit par un défaut de transport du calcium vers le réticulum sarcoplasmique et cliniquement, comme dans le syndrome de Brody, par une pseudomyotonie (sans salves myotoniques à l'EMG), des myalgies et des crampes à l'effort ainsi qu'une hypertrophie musculaire [10].

#### - Myopathies liées au gène *RYR1*

Les mutations dans le gène *RYR1* (récepteur de la ryanodine de type 1) sont responsables de différents phénotypes cliniques. Une hypertrophie musculaire a été déjà décrite dans une hyperthermie maligne, dans le syndrome rhabdomyolyse-myalgies lié à *RYR1* et dans la myopathie axiale tardive [10]. Il n'est pas rare que les patients avec un phénotype d'une myopathie congénitale (formes de transmission autosomique récessive ou dominante), présentent une hypertrophie musculaire avec des myalgies ainsi qu'une faiblesse musculaire axiale et proximale aux quatre membres. Le récepteur de la ryanodine de type 1 est un canal calcique du réticulum sarcoplasmique qui est activé par la dépolarisation de la membrane musculaire (via le récepteur des dihydropyridines, le DHP). Son activation conduit à un relâchement massif du calcium dans le cytosol et à une contraction musculaire. Le défaut de sa fermeture associé à une fuite persistante du calcium est notamment observé dans l'hyperthermie maligne et est à l'origine d'une hypertrophie musculaire impliquant également une certaine facilité à pratiquer une activité physique. La crise d'hyperthermie maligne est habituellement déclenchée par l'utilisation d'un anesthésiant volatil de type halogéné et conduit dans les minutes qui suivent son injection, à une contraction musculaire généralisée avec une hypercapnie et une élévation importante de la température centrale. La mortalité est très élevée (autour de 80 %) si le traitement par dantrolène (un puissant inhibiteur du récepteur à la ryanodine) n'est pas rapidement administré par voie veineuse.

#### - Cavéolinopathies

La cavéolinopathie la plus fréquente est due à un déficit en cavéoline-3 (codée par le gène *CAV3*) et se traduit par une dystrophie musculaire autosomique dominante, associée ou non à une cardiomyopathie et à un phénomène très particulier de *rippling* (ondulations musculaires) à l'examen neurologique. Cette hyperexcitabilité musculaire induite par un défaut de la cavéoline 3 située dans les cavéoles et les tubules T musculaires conduit cliniquement aux myalgies, à une véritable intolérance à l'effort et à une hypertrophie musculaire.

Plus récemment un syndrome cliniquement très similaire (associé à un *rippling* musculaire) a été décrit dans la pathologie liée au gène de la cavine-1 (*PTRF*) de transmission autosomique récessive [11].

- D'autres pathologies neurologiques peuvent se manifester par une hypertrophie musculaire, notamment quand il existe une hyperexcitabilité musculaire d'origine périphérique ou centrale (syndrome d'Isaacs, dystonie, syndrome pyramidal avec une spasticité).

Nous retrouvons également ce signe dans certaines endocrinopathies comme l'hypothyroïdie (myoedème) ou l'acromégalie.

#### L'hypertrophie musculaire focale en pathologie neuromusculaire

Une hypertrophie focale vraie ou une pseudo hypertrophie focale (muscle cliniquement bien galbé mais déficitaire au testing musculaire, et avec une involution graisseuse sévère à l'imagerie) sont souvent constatées dans les pathologies neuromusculaires. L'exemple le plus connu est celui de l'hypertrophie des mollets dans les dystrophinopathies. Il s'agit chez ces jeunes patients d'une hypertrophie vraie (probablement liée à une tension dans les muscles des mollets induite par un raccourcissement des tendons d'Achille) qui se transforme au fil des années (suite à l'évolution de la myopathie) en pseudo-hypertrophie. Cette hypertrophie n'est pas pathognomonique des dystrophinopathies. Elle peut se retrouver dans d'autres dystrophies musculaires des ceintures, notamment liées au gène *FKRP* ou dans les sarcoglycanopathies.

D'autres muscles peuvent être également concernés de façon isolée par une hypertrophie, comme par exemple la langue dans les dystrophinopathies ou dans les maladies de surcharge (amylose, maladie de Pompe).

L'hypertrophie musculaire focale peut être également observée dans certaines atteintes neurogènes. Dans ces dernières, on observe habituellement une amyotrophie marquée. Pour autant, certains muscles (comme ceux du mollet dans l'atteinte radiculaire S1) peuvent présenter une hyperexcitabilité (avec des crampes, des myokimies, accompagnées ou non de salves pseudomyotoniques et de décharges répétitives complexes à l'EMG) conduisant à une vraie hypertrophie de muscles par ailleurs déficitaires à l'examen neurologique. Ce phénomène d'hypertrophie musculaire « neurogène » est parfois observé chez les patients avec une amyotrophie spinale infantile le plus souvent de type 3.

#### Conclusion

La constatation d'une musculature bien développée à l'examen neurologique chez un patient se plaignant de symptômes musculaires doit toujours être confrontée à son activité physique quotidienne professionnelle ou de loisir. Un interrogatoire détaillé est indispensable pour caractériser correctement la symptomatologie et pour collecter les antécédents médicaux et familiaux.

Si l'hypertrophie musculaire ne peut pas être attribuée à un mode de vie actif, le bilan à la recherche d'une pathologie neuromusculaire sous-jacente doit être

réalisé. Il comprend un examen neurologique méticuleux (avec une recherche de la myotonie, d'un *rippling*, des myoclonies,...), un dosage, si nécessaire répété, des CPK, un électromyogramme (à la recherche des salves myotoniques). Si nécessaire, et en cas de doute, il devra être complété par une biopsie musculaire et, le cas échéant, des tests génétiques. Plusieurs diagnostics doivent être pris en compte. La plupart sont liés à une anomalie génétique conduisant à un dysfonctionnement du couplage excitation-contraction musculaire. Le diagnostic d'un syndrome myotonique reste largement en tête par rapport aux autres diagnostics différentiels tels que la cavéolinopathie 3, la myopathie liée à *RYR1* ou la maladie de Brody.

### Muscle hypertrophy: indicative of good health or disease?

#### Summary

*In order to explain muscle hypertrophy in a patient complaining of muscular symptoms one must take into account the patient's daily professional or leisure physical activity.*

*If muscle hypertrophy cannot be attributed to active lifestyle, an underlying neuromuscular pathology should be suspected. The check-up includes a meticulous neurological examination (looking for myotonia, rippling, myoclonus, etc.), a CK level dosage, an electromyography (for myotonic discharges), and, if necessary, it should be completed by muscle biopsy and molecular examinations.*

*Several diagnostic hypotheses should be considered. Most are related to a genetic defect leading*

*to dysfunction of the excitation-contraction coupling in the muscle. The diagnosis of a myotonic syndrome is the most common but caveolinopathy 3, RYR1-related myopathy or Brody's disease are also possible.*

#### LIENS D'INTÉRÊT

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

#### RÉFÉRENCES

- McDonagh MJ, Hayward CM, Davies CT. Isometric training in human elbow flexor muscles. The effects on voluntary and electrically evoked forces. *J Bone Joint Surg Br* 1983 ; 65 : 355-8.
- Krzysztofik M, Wilk M, Wojdala G, et al. Maximizing Muscle Hypertrophy: A Systematic Review of Advanced Resistance Training Techniques and Methods. *Int J Environ Res Public Health* 2019 ; 16 : 4897.
- Grobet L, Royo Martin LJ, Poncelet D, et al. A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-muscling phenotype in cattle. *Nat Genet* 1997 ; 17 : 71-4.
- Schuelke M, Wagner KR, Stolz LE, et al. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *NEJM* 2004 ; 350 : 2682-8.
- Mendel JR, Sahenk Z, Malik V, et al. A phase 1/2a follistatin gene therapy trial for Becker muscular dystrophy. *Mol Ther* 2015 ; 23 : 192-201.
- Schakman O, Gilson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol* 2008 ; 197 : 1-10.
- Walters J. Muscle hypertrophy and pseudohypertrophy. *J Pract Neurol* 2017 ; 17 : 369-79.
- Molenaar JP, Verhoeven JI, Rodenburg RJ, et al. Clinical, morphological and genetic characterization of Brody disease: an international study of 40 patients. *Brain* 2020 ; 143 : 452-66.
- Conte TC. *The Strongman trait: Clinical and molecular characterization of a dominant Herculean myalgic disorder*. Department of Human Genetics McGill University, Montreal May, 2019 (thesis).
- Witting N, Laforet P, Voemans NC, et al. Phenotype and genotype of muscle ryanodine receptor rhabdomyolysis-myalgia syndrome. *Acta Neurol Scand* 2018 ; 137 : 452-61.
- Hayashi YK, Matsuda C, Ogawa M, et al. Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 2623-33.

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

la Société Française de Myologie

[www.sfmyologie.org](http://www.sfmyologie.org)



la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS

[www.filnemus.fr](http://www.filnemus.fr)



# Pandémie et soutien aux malades neuromusculaires : et si on en reparlait ?

Géraldine Merret, Benjamin Talbi, Guilhem Solé, Sandrine Segovia-Kueny, J. Andoni Urtizberea

Si la pandémie liée au Covid-19 semble bien lointaine, elle n'en reste pas moins un souvenir douloureux pour de nombreuses personnes atteintes d'une maladie neuromusculaire mais aussi pour leurs aidants, familiaux ou non.

On commence seulement à prendre la pleine mesure des effets dévastateurs des différents confinements survenus entre 2020 et 2022. Même si le gros de la vague semble passé, les malades neuromusculaires les plus fragiles, les immunodéprimés et les plus âgés en tête, restent encore à ce jour exposés au risque de forme grave d'infection au Covid-19. Quant à la vaccination, on sait qu'elle ne protège qu'en partie et que ses effets s'estompent avec le temps.

Sans vouloir revenir, pour la énième fois, sur des temps très compliqués et douloureux pour bon nombre d'entre nous, il convient de rappeler ici les actions entreprises par les différents acteurs de santé, associatifs compris, pour mieux connaître les difficultés rencontrées par les malades et y apporter des réponses adaptées. C'est dans ce contexte que l'AFM-Téléthon et la Filière FILNEMUS ont réalisé deux enquêtes de terrain dont les résultats sont exposés ici.

## Enquête Population Adulte (mai 2020)

La première enquête visait la population adulte atteinte de pathologies musculaires. Diligentée en concertation avec les associations de patients (AFM-Téléthon, AFNP, AMMi, CMT-France) et les professionnels de santé de la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS coordonnés par le Centre de Référence Neuromusculaire de Bordeaux, l'étude a ciblé la période du premier confinement

(17 mars au 11 mai 2020) et celle du déconfinement qui a suivi. Les objectifs de cette enquête réalisée sous la forme d'auto-questionnaires envoyés en ligne, étaient multiples : apprécier les impacts du confinement tels que perçus par les malades neuromusculaires adultes (sur la prise en charge, l'état de santé et le bien-être), identifier les facteurs de protection et de vulnérabilité face à ces répercussions, évaluer les retours des malades/utilisateurs concernant les actions de soutien et d'information mises en place. L'objectif à court-moyen terme étant précisément d'ajuster et d'adapter ces actions.

1 351 personnes adultes d'un âge médian de 51 ans ont participé à l'étude, dont 92 % de patients et 8 % d'aidants, 45 % d'hommes et 55 % de femmes. La quasi-totalité des départements métropolitains était représentée. L'échantillon était composé de 24 % d'actifs en situation d'emploi, 37 % étant au chômage ou inactifs, et 27 % en retraite. L'immense majorité des répondants vivait à domicile (98 %) dont 22 % seuls. 1,6 % résidaient en établissement de santé. Les pathologies les plus représentées étaient les neuropathies héréditaires (type CMT), la maladie de Steinert, la myopathie facio-scapulo-humérale (FSH), la myasthénie auto-immune, et l'amyotrophie spinale (SMA) (Figure 1).

39 % des personnes faisaient appel à une aide humaine rémunérée. 56 % d'entre elles ont dû interrompre l'intervention des services d'aides ou de soins à domicile (31 % totalement, 25 % partiellement) pour de multiples raisons (Figure 2).

**Géraldine Merret**  
**Benjamin Talbi**  
**Sandrine Segovia-Kueny**  
AFM-Téléthon, Évry, France  
**Guilhem Solé**  
Centre de Référence Neuromusculaire  
CHU, Bordeaux, France  
**J. Andoni Urtizberea**  
Institut de Myologie, Paris, France  
**Contact**  
gmerret@afm-telethon.fr

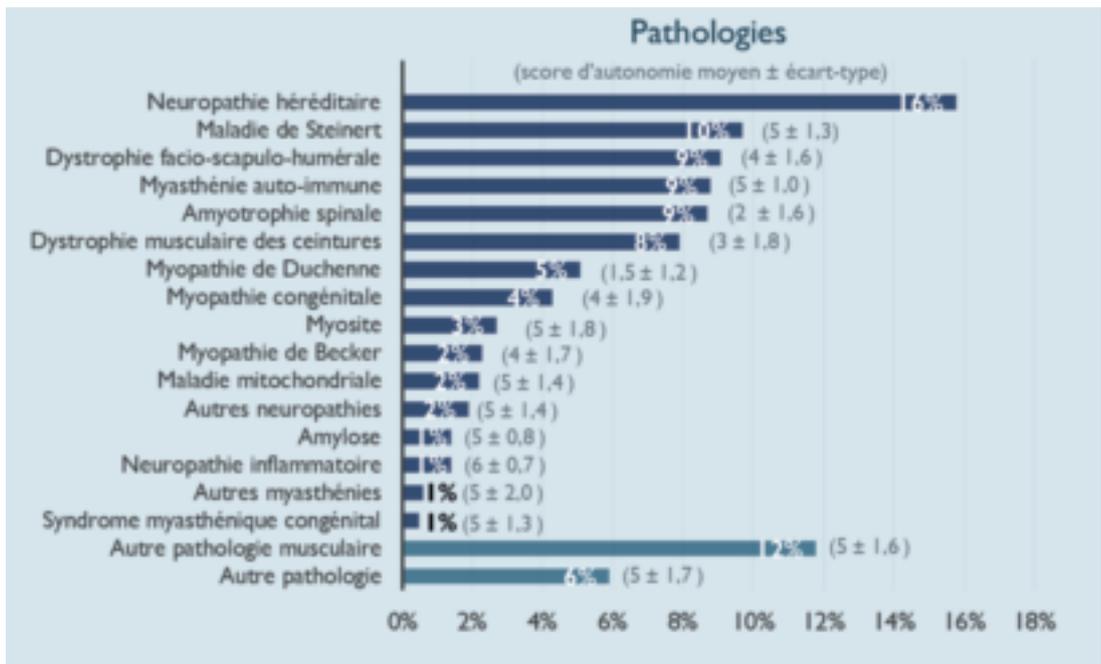


Figure 1 Répartition des pathologies parmi les répondants adultes.



Figure 2 Répartition des causes d'interruption des services d'aide ou de soins à domicile.

Parmi les personnes bénéficiant habituellement d'aide humaine rémunérée, on rapportait une interruption plus fréquente de l'intervention des services d'aide et de soins à domicile chez les malades les plus faiblement dépendants et ceux confinés avec une ou plusieurs personnes autonomes. Face à ces situations de rupture de soins, des circuits alternatifs de suivi se sont progressivement mis en place mais de manière limitée et inégale selon les situations. Les soins pouvaient alors être assurés par les patients eux-mêmes ou leurs proches, par le biais d'un vrai suivi à distance (téléconsultation, télé-suivi,

écoute et suivi psychologique à distance), voire d'une auto-rééducation en lien avec le cabinet de kinésithérapie.

L'impact du confinement perçu par les patients et aidants sur l'état de santé et la motricité a été important ; 57 % des répondants rapportaient une dégradation de leur force musculaire et/ou de leur souplesse articulaire. 28 % ne rapportaient aucune dégradation (les items étant : la souplesse, la force musculaire, la fatigue, les douleurs, le moral et l'autonomie) (Figure 3).

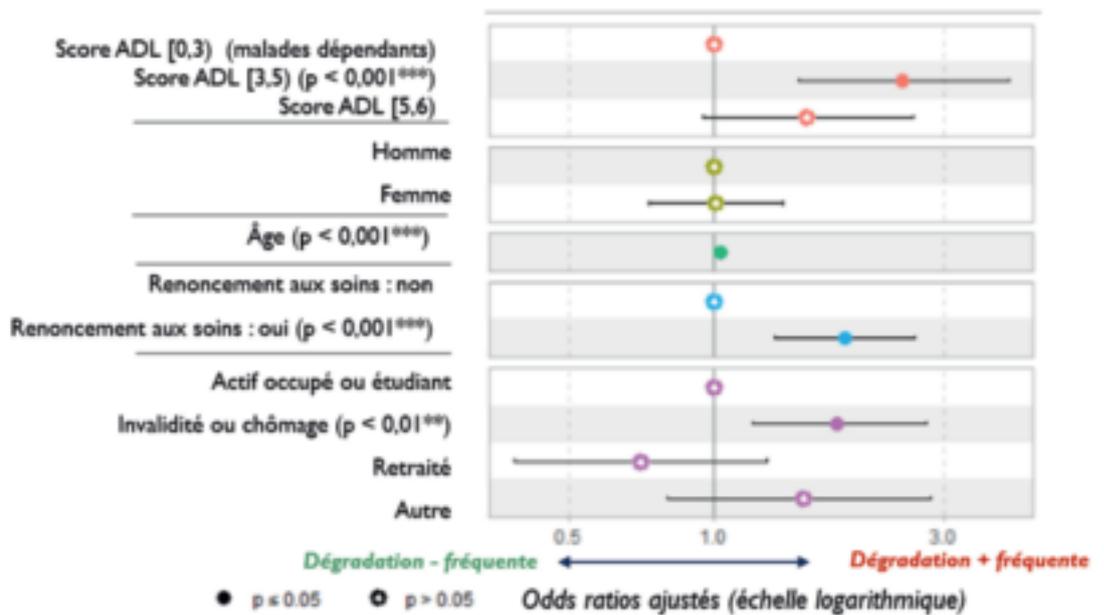


Figure 3  
Facteurs associés à une dégradation importante de l'état de santé perçue.

Cette dégradation de l'état de santé perçue pouvait concerner 5 ou 6 items et, dans ce cas, se trouvait fortement corrélée avec le niveau de dépendance, lui-même apprécié par l'échelle ADL (pour *Activities of Daily Living*), et le volume quotidien habituel d'aide humaine rémunérée. Une analyse multivariée a montré qu'une dégradation de l'état de santé général était plus fréquemment perçue chez certaines catégories de patients : ceux faiblement dépendants, ayant renoncé aux soins, en invalidité et/ou au chômage. Le risque de dégradation de l'état de santé était fortement corrélé à un âge avancé. Cette dégradation était proportionnellement plus perceptible chez les patients atteints de neuropathie héréditaire, de dystrophie musculaire des ceintures et de myopathie congénitale, à la différence de l'amyotrophie spinale, de la maladie de Steinert et de la dystrophie musculaire de Duchenne.

Parmi les malades ayant renoncé à des soins de kinésithérapie, 54 % estimaient que l'interruption des soins avait un impact important sur leurs fonctions musculaire, articulaire, leur équilibre ou leurs douleurs. 36 % des malades ont coché « impact important » pour trois items ou plus. Les participants ont été interrogés sur l'impact ressenti de l'arrêt des soins de kinésithérapie : les patients atteints de SMA se plaignaient majoritairement plus de retentissement articulaire (52 %), ceux atteints de myasthénie étaient plus gênés (à 61 %) par une aggravation des phénomènes douloureux alors que les personnes souffrant de neuropathies héréditaires de type Charcot-Marie-Tooth

(CMT) étaient impactées, pour la moitié d'entre eux, par une majoration perçue des problèmes d'équilibre. En termes d'autonomie, une dégradation était perçue surtout chez les malades ayant dû renoncer aux soins et chez les malades les moins dépendants. Pour l'expliquer, une analyse multivariée a mis en évidence un sur-risque lié à l'âge (notamment au-delà de la soixantième année). Les malades bénéficiant habituellement d'aide humaine rémunérée et ceux ayant renoncé à des soins ont plus fréquemment déclaré une dégradation perçue de leur autonomie. Les dystrophies musculaires des ceintures, les myopathies congénitales, et les neuropathies héréditaires étaient des pathologies sur-représentées parmi les malades déclarant une perte d'autonomie sur la période.

Au niveau psychologique, les résultats sont contrastés. L'impact sur l'état psychique au sens large a été modéré, voire positif pour certains malades. Sur les 18 % de malades très impactés, les deux items les plus cités étaient le sentiment d'être « tendu ou stressé » (75 %) et le manque de sommeil (52 %) (Figure 4). Ceci était encore plus vrai dans la population féminine et chez les personnes chez lesquelles une infection par le Covid-19 avait été confirmée ou fortement suspectée. Une dégradation perçue de l'état psychologique était significativement moins fréquente parmi les personnes se déclarant très satisfaites par les informations reçues sur l'épidémie et les enjeux liés à leur maladie. La dégradation de l'état psychologique perçue était très fréquemment associée à un sentiment d'isolement.

## Un stress fortement exacerbé lors du confinement pour 18 % des malades :

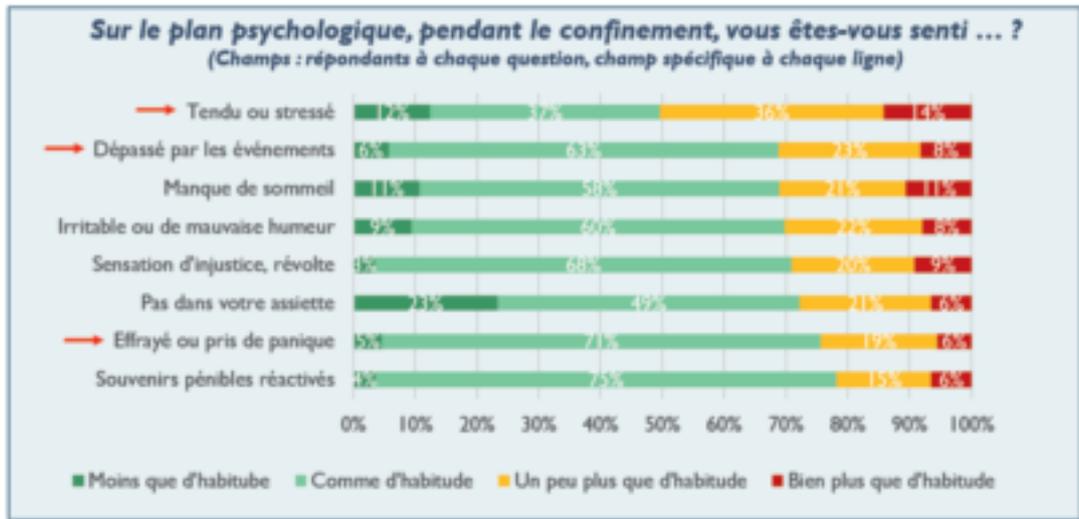


Figure 4  
Le ressenti des personnes interrogées lors du premier confinement.

Une deuxième partie de l'enquête a consisté à évaluer les actions d'information et de soutien auprès des malades. 66 % d'entre eux disent avoir été informés pendant la période du confinement sur l'épidémie et les enjeux liés à leur maladie, par les médias dans leur ensemble et les réseaux sociaux. 59 % ont reçu des informations de la part d'associations, l'AFM-Téléthon étant naturellement et logiquement sur-représentée pour cet item. Malgré l'arrêt ou les difficultés liées à la continuité des soins, les soignants de proximité, et dans une moindre mesure, les hospitaliers, ont répondu à la demande d'informations pour 40 % des personnes. Parmi les 24 % des patients n'ayant pas eu recours à des soignants et/ou des associations pour s'informer, il s'agissait le plus souvent de personnes autonomes, voire très autonomes dans leur vie quotidienne. Il n'y avait pas de différence très significative entre les groupes de pathologies considérés, les patients atteints de myopathie de Duchenne, de SMA ou de myopathie des ceintures formant le trio de tête.

Parmi les patients ayant dû renoncer totalement aux soins de kinésithérapie pendant le confinement, 40 % ont reçu des informations sur l'auto-rééducation (tutoriels). 50 % de ceux qui n'ont pas reçu ce type d'informations estiment que l'accès à des tutoriels sur les auto-soins et l'auto-rééducation était limité alors même que ces outils auraient pu leur être utiles. 57 % des patients étaient globalement satisfaits du niveau d'information reçue. Les malades informés par des associations de malades ou des professionnels de santé ont un niveau de satisfaction moyen

plus élevé que les autres malades. Un certain nombre d'informations sont apparues comme non couvertes comme l'a fait apparaître un item à texte libre que 264 des répondants ont renseigné. Il s'agissait, entre autres, de renseignements sur le degré de vulnérabilité spécifique pour chaque personne en fonction de sa pathologie, sur l'auto-rééducation et les possibilités de maintien des séances de kiné à domicile. Plus de conseils pratiques, en particulier pour les personnes ventilées, et des renseignements supplémentaires sur les droits et démarches administratives auraient été les bienvenus.

On retiendra aussi qu'une part non négligeable des patients ventilés (26 %) a rencontré des difficultés d'approvisionnement en matériel de maintenance pour les appareils de ventilation, qu'il s'agisse de ventilation invasive ou non, permanente ou non.

Les malades informés par les services régionaux de l'AFM-Téléthon sont plus nombreux que les autres à estimer que les informations reçues sur leurs droits et démarches administratives leur ont permis de mieux vivre le confinement (17 % contre 5 % pour les autres malades) et moins nombreux à estimer que ces informations étaient manquantes (28 % contre 40 % pour les autres malades). Dans les deux groupes, la proportion de malades considérant que ces informations ne leur ont pas été nécessaires est équivalente (54 %). Le vécu de la période du déconfinement et son ressenti ont également été étudiés.

Sur les 780 personnes ayant indiqué un arrêt ou une discontinuité des soins, la grande majorité a pu remettre en route un suivi dès le temps du déconfinement venu.

Un petit pourcentage, autour de 10 % selon qu'il s'agit de soins paramédicaux ou médicaux, ren-contre toutefois des difficultés persistantes (au moment de l'enquête) pour rétablir ces circuits.

Une reprise de l'intervention des services d'aide et de soins à domicile a été notée chez près de 90 % des patients ayant dû interrompre ces interventions pendant le confinement. Une fréquence de reprise (partielle ou totale) équivalente quels que soient le niveau de dépendance et l'âge. À noter que les gestes barrières et les précautions d'usage nécessaires ont été majoritairement respectés par les professionnels intervenant au domicile, mais de manière moins stricte par les professionnels d'aides à domicile.

L'information reçue pendant la phase de déconfinement a été jugée comme tout aussi satisfaisante que celle donnée pendant le confinement (55 % vs. 57 %). Cette première enquête a donc été riche d'enseignements et confirme les retours d'informations émanant du terrain, notamment au niveau des associations de patients. Les actions de soutien menées pendant le confinement ont été jugées globalement positives. L'information est bien parvenue à la très grande majorité de patients, en particulier aux plus dépendants d'entre eux, et a été considérée comme globalement satisfaisante et pertinente.

Il existe toutefois des pistes d'amélioration. Les malades faiblement dépendants sont moins nombreux que les autres à avoir été informés par une association de malades ou des soignants au cours du confinement. Certaines populations de malades (neuropathies héréditaires et maladie de Steinert) mériteraient probablement d'être mieux ciblées. Alors qu'un gros effort a été fourni dans ce domaine, les informations pratiques tant médicales (auto-rééducation à domicile, par ex.) qu'administratives,

gagneraient, au vu des résultats, à être diffusées plus largement.

Les facteurs associés aux impacts physiques et psychologiques du confinement sont désormais mieux connus : l'arrêt des soins de kiné a indéniablement retenti sur la santé musculaire perçue ; l'autonomie et l'état de santé ont été impactés surtout chez les malades faiblement dépendants, surtout avancés en âge. Le stress et l'anxiété dominent les répercussions sur l'état psychique de bon nombre de patients, surtout les femmes et ceux ayant souffert d'un Covid-19.

Autant de pistes à explorer en vue d'améliorer les actions des différents professionnels et associatifs en direction de ces populations.

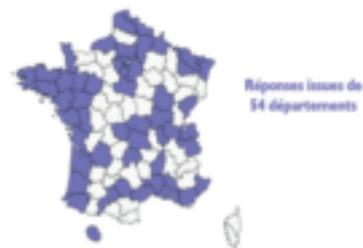
### Enquête sur une population d'enfants et d'adolescents

Dans un deuxième temps, une enquête a été réalisée du 11 mars au 21 avril 2021 chez des enfants et adolescents (de 2 à 18 ans) ayant connu deux périodes de confinement en 2020 (de mars à mai, puis d'octobre à décembre). Le questionnaire a été rempli, pour l'ensemble du foyer, par un proche aidant. Les sujets abordés et les thématiques étaient très largement superposables à ceux de l'enquête chez les patients adultes, le sujet de la scolarité venant s'y ajouter.

114 familles ont répondu à l'enquête, les données correspondant à 126 enfants ou adolescents atteints de pathologies neuromusculaires. 11 familles avaient deux enfants concernés et l'âge moyen des enfants était de 9,7 ans. Seuls 54 départements métropolitains étaient représentés dans l'échantillon avec sans doute un biais en faveur de départements moins urbanisés que d'autres (Figure 5).

#### 115 familles participantes : situation pendant le 1<sup>er</sup> confinement

- Tous les répondants sont des parents, en majorité des mères (84 %)
- 104 foyers comportent un enfant atteint d'une MNM, 11 en comportent deux
- 18 % sont composés d'un seul adulte, 82 % de 2 adultes ou plus
- 40 % vivent en milieu rural, 26 % en milieu urbain et 34 % en milieu semi-rural

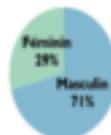


#### 126 enfants et adolescents atteints d'une maladie neuromusculaire

##### Situation lors du 1<sup>er</sup> confinement

- En journée, 95 % des enfants étaient principalement à la charge de leur père et/ou leur mère.
- Tous étaient confinés à domicile, à l'exception d'un enfant confiné en établissement.
- 82 % ont été confinés dans une maison, 18 % en appartement.

##### Sexe



##### Âge au moment du 1<sup>er</sup> confinement

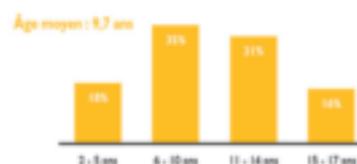


Figure 5  
Composition de l'échantillon pédiatrique.

Tous les enfants ont été confinés à domicile à une seule exception (confinement en établissement). Dans 82 % des cas, il s'agissait d'une maison, plus rarement d'un appartement (12 %). La prévalence plus élevée de la myopathie de Duchenne dans ces tranches d'âge explique un *sex ratio* déséquilibré en faveur des garçons (71:29). Les pathologies les plus souvent retrouvées étaient la DMD, la SMA, la maladie de Steinert et les myopathies congénitales. 23 % des patients avaient recours à une aide humaine rémunérée et deux tiers d'entre eux bénéficiaient habituellement d'un accompagnement scolaire personnalisé. Trente sur les 126 enfants ou adolescents disposaient d'une assistance

ventilatoire, très majoritairement non invasive (une seule enfant, atteinte de dystrophie musculaire congénitale, était ventilée par trachéotomie).

Parmi les 26 familles ayant habituellement recours à de l'aide humaine rémunérée, 20 ont dû interrompre l'intervention des services d'aide et de soins à domicile lors du premier confinement.

Les situations de renoncement aux soins, au premier rang desquelles figuraient la kinésithérapie et l'orthophonie, se sont avérées plus fréquentes encore (84 %) que chez les adultes (55 %), ce qui reflète sans doute une gravité et une lourdeur de prise en charge plus importantes dans cette population pédiatrique (Figure 6).

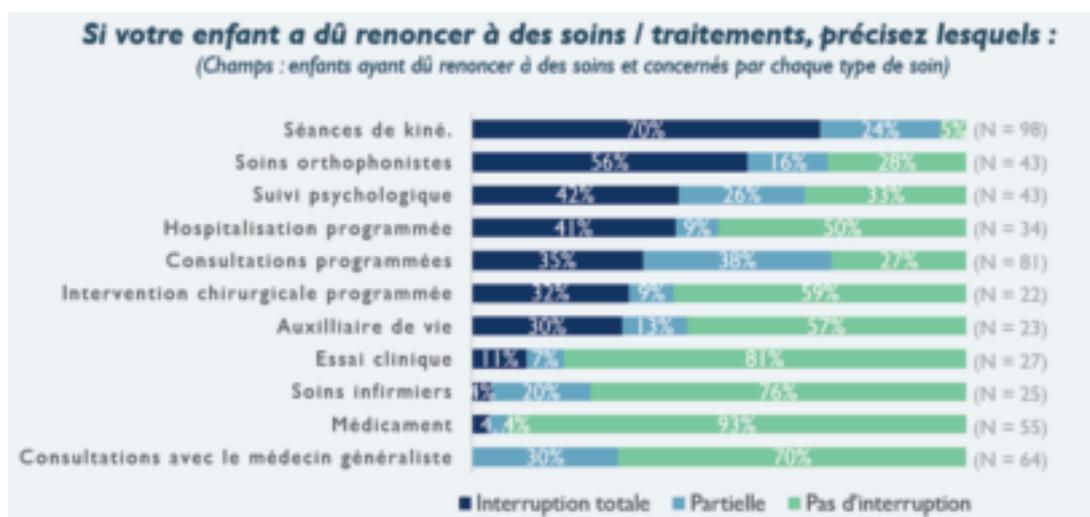


Figure 6  
Typologie des renoncements aux soins dans l'échantillon pédiatrique.

Ces ruptures dans la continuité des soins ont été spectaculairement plus faibles (26 %) pendant la période du deuxième confinement, les familles ayant eu le temps d'anticiper des circuits de prise en charge alternatifs, en lien avec les professionnels de santé concernés et les associations de patients.

Ces renoncements aux soins ont eu, comme chez l'adulte, des effets délétères sur la santé perçue, principalement sur les mobilités articulaires, la force musculaire et les douleurs et, dans une moindre mesure, sur l'équilibre, beaucoup de ces effets étant cumulatifs chez un même patient. Dans la plupart des cas (63 %), les familles ont pris le relais surtout pour les soins de kinésithérapie, un peu plus rarement sous la forme d'auto-rééducation en lien avec le cabinet du professionnel (19 %).

L'enquête a pointé que cinq enfants ont dû cesser de participer à un protocole d'étude clinique ou un essai thérapeutique, ce que l'on peut estimer comme préjudiciable.

20 % des enfants et adolescents ont rapporté un mal-être important de plusieurs mois, le soutien psychologique étant jugé insuffisant (29 % des besoins n'étaient pas couverts). Le manque de liens sociaux et l'ennui étaient également mis en avant par les enfants eux-mêmes plus que par leur parent pour lesquels les sensations d'anxiété étaient au premier plan.

Le premier confinement a laissé des traces : à l'issue de celui-ci, 13 % des enfants n'ont pas repris leur suivi psychologique et 10 % n'ont pas repris leur prise en charge par un service de soins à domicile. Les perturbations sur la scolarité ont été majeures lors du premier confinement avec la nécessité d'un

investissement parental plus important, avec des conséquences sur les apprentissages de l'enfant pour 54 % des familles. 62 % des enfants qui avaient des activités extra-scolaires ne les avaient pas reprises à l'issue du premier confinement. Beaucoup de familles ont eu du mal à concilier le télétravail et l'accompagnement de leur enfant confiné à domicile. Fort heureusement, l'expérience du deuxième confinement a été moins perturbante et dramatique.

En matière d'information, les chiffres sont superposables avec ceux mesurés chez les patients adultes. Même s'il a été noté quelques "trous dans la raquette" quant aux publics ciblés et aux sujets sur lesquels communiquer, l'information a été jugée pertinente et de qualité (80 %) par l'immense majorité des répondants, les associations de patients et les soignants hospitaliers étant cités en première place (Figure 7).

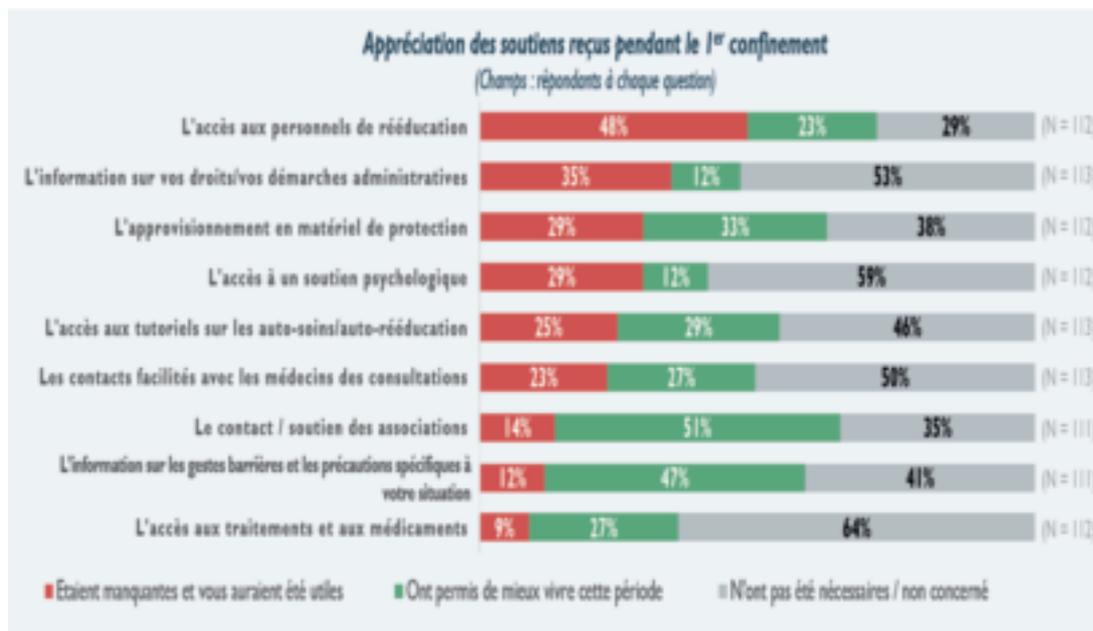


Figure 7  
Appréciation des soutiens reçus pendant le premier confinement.

Idem pour le ressenti du soutien apporté par les associations de patients, et en tout premier lieu par l'AFM-Téléthon.

### Conclusion

Les effets délétères des confinements chez les patients neuromusculaires ont bien été démontrés et analysés, tant au niveau physique que psychique, et ce, aussi bien chez les adultes que chez les enfants. Les actions mises en place par les associations de patients et les professionnels de santé ont rempli pour l'essentiel leur rôle de soutien et d'information même si des marges d'amélioration persistent. En cas de rebond épidémique ou de pandémie d'un

autre genre, ces actions pourront être réactivées plus efficacement encore, et surtout anticipées. Ce travail reflète également la parfaite synergie entre la Filière de Santé FILNEMUS et les associations de patients au premier rang desquelles figure l'AFM-Téléthon, quand il s'agit, entre autres préoccupations communes, d'évaluer l'impact d'actions de santé.

### Pandemic and support for neuromuscular patients: what if we talked about it again?

#### LIENS D'INTÉRÊT

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

#### Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier les patients et leurs aidants ayant participé à l'étude ainsi que toutes les associations de patients ayant relayé l'enquête ou contribué à son analyse.

# Les myopathies oculo-pharyngo-distales : des nouvelles maladies à expansions de répétitions CGG

Manon Boivin, Jianwen Deng, Zhaoxia Wang, Nicolas Charlet-Berguerand

La myopathie oculo-pharyngo-distale (OPDM) est une maladie génétique rare de l'adulte affectant les muscles squelettiques du visage, du pharynx et des extrémités des membres. Récemment, des variants dans quatre gènes distincts ont été identifiés comme responsables de cette pathologie. Bien que localisées dans différents gènes, le mécanisme mutationnel est identique, à savoir une expansion de 50 à 200-300 répétitions de triplets de nucléotides CGG. Dans cet article, nous décrivons les aspects cliniques, histopathologiques et génétiques de l'OPDM, ainsi que les mécanismes moléculaires pouvant expliquer la toxicité de ces expansions de répétitions trinuécléotidiques.

## Caractéristiques cliniques et histopathologiques de l'OPDM

La myopathie oculo-pharyngo-distale (OPDM, OMIM 164310) est une maladie génétique autosomique dominante rare touchant les muscles squelettiques et se manifestant à l'âge adulte. Depuis la première description de cette maladie en 1977, environ 300 patients atteints d'OPDM ont été recensés dans le monde, surtout en Asie (Chine, Japon, Corée du Sud), mais aussi en Europe et aux États-Unis [1, 2]. D'un point de vue clinique, l'OPDM est caractérisée par un ptosis progressif, une ophtalmoplégie, une dysphagie, une dysarthrie, ainsi qu'une faiblesse des muscles faciaux, pharyngés et des membres distaux. Cette atteinte musculaire est associée à une augmentation modérée du taux de créatine kinase sérique, une insuffisance respiratoire précoce d'intensité

variable et un risque accru de problèmes cardiovasculaires sur le long terme. L'âge moyen d'apparition de la maladie est estimé à 28 ans, plus ou moins 11 ans, le phénotype complet de l'OPDM s'étalant généralement sur une dizaine d'années [3]. D'un point de vue histopathologique, on constate une fibrose endomysiale, une variation de la taille des fibres musculaires, des vacuoles cytoplasmiques et un remplacement, plus ou moins marqué, par du tissu fibro-adipeux (Figures 1A, 1B). Les fibres musculaires présentent aussi des spécificités propres à l'OPDM telles que la présence d'inclusions intranucléaires éosinophiles de 1 à 2 µm de diamètre, positives pour les protéines p62 et ubiquitine (Figure 1C), donnant un aspect tubulo-filamentaire en microscopie électronique [4, 5].

**Manon Boivin**  
**Nicolas Charlet-Berguerand**  
Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC)  
Inserm U 1258, CNRS UMR 7104  
Université de Strasbourg,  
67404 Illkirch, France  
**Jianwen Deng**  
**Zhaoxia Wang**  
Department of Neurology,  
Peking University First  
Hospital, Beijing 100034,  
China  
**Contact**  
boivinm@igbmc.fr

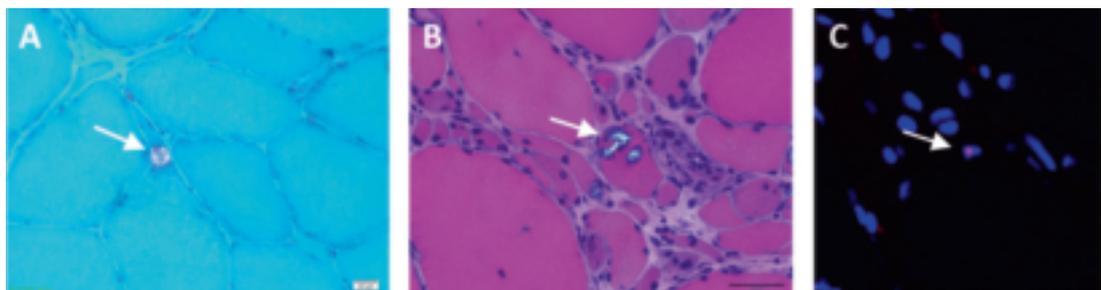


Figure 1  
Caractéristiques histopathologiques de biopsies de patients atteints d'OPDM. (A, B) Présence de vacuoles cytoplasmiques révélées par une coloration (A) au trichrome de Gomori ou (B) à l'hématoxyline-éosine et (C) d'inclusions intranucléaires positives pour la protéine p62.

### Plusieurs anomalies génétiques responsables de l'OPDM

Les progrès du séquençage du génome humain, et tout particulièrement la technique, très originale, dite de « long read », permettant de lire de très longues séquences d'ADN, ont abouti à l'identification de plusieurs causes génétiques à l'origine de l'OPDM (Figure 2). En 2019, une expansion anormale de répétitions de triplets de nucléotides CGG a été identifiée dans la région 5'UTR du gène *LRP12* chez 22 patients japonais [6]. Cette expansion dans le gène *LRP12* n'a été retrouvée que chez approximativement 40 % des cas d'OPDM seulement, suggérant l'existence d'une hétérogénéité génétique dans cette maladie. De fait, en 2020, Deng et ses collaborateurs ont montré qu'une expansion anormale de répétitions CGG dans le 5'UTR du gène *GIPC1* était associée à l'OPDM chez 12 patients chinois [2]. Cette découverte a ensuite été confirmée par une seconde étude réalisée sur une cohorte encore plus grande de patients OPDM [7]. En 2021, c'est une expansion de répétitions CGG dans la région 5'UTR du gène *NOTCH2NLC* qui a été identifiée [8]. Enfin, en 2022, une expansion CGG dans la région 5'UTR du gène *RILPL1* a été associée à l'OPDM [9].

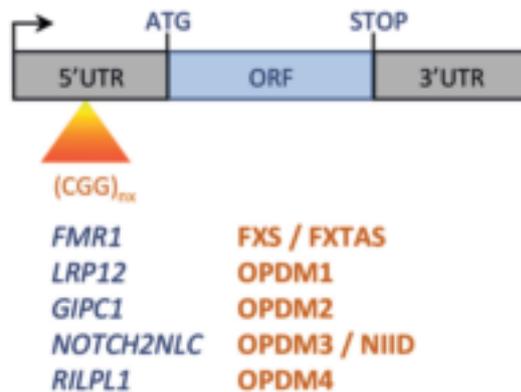


Figure 2  
**Les expansions de répétitions CGG impliquées dans des pathologies.** Des expansions de répétitions CGG identifiées dans les régions 5'UTR des gènes *FMR1*, *LRP12*, *GIPC1*, *NOTCH2NLC* et *RILPL1* sont responsables du syndrome de l'X fragile (FXS) ou du syndrome de tremblement et d'ataxie lié à l'X fragile (FXTAS), de la maladie à inclusions intranucléaires neuronales (NIID) et de la myopathie oculo-pharyngo-distale (OPDM).

Quel que soit le gène hôte, un nombre de répétitions CGG inférieur à 30 a été détecté chez les sujets sains, tandis que les patients atteints d'OPDM présentaient une expansion de répétitions comprise entre 60 et 300 [7]. L'OPDM est ainsi divisée en

4 sous-types : l'OPDM1 (OMIM 164310) lié à *LRP12*, l'OPDM2 (OMIM 618940) lié à *GIPC1*, l'OPDM3 (OMIM 619473) lié à *NOTCH2NLC* et, l'OPDM4 (OMIM 619790) à *RILPL1* (Figure 2). Ces quatre sous-types sont cliniquement et histologiquement superposables et partagent le même mécanisme mutationnel. Ces données suggèrent que les expansions de répétitions CGG jouent un rôle essentiel dans la pathogenèse de l'OPDM, et ceci indépendamment des gènes dans lesquels ces répétitions se trouvent. Il reste toutefois à éclaircir comment ces expansions de répétitions CGG conduisent au développement de cette pathologie.

### Expansion de répétitions nucléotidiques et maladies neuromusculaires

À ce jour, il existe une cinquantaine de maladies neurodéveloppementales, neurodégénératives et/ou neuromusculaires causées par des expansions de répétitions nucléotidiques. Parmi les maladies neuromusculaires, nous citerons les dystrophies myotoniques de type 1 et 2 (DM1, OMIM 160900 / DM2, OMIM 602668) et la dystrophie musculaire oculopharyngée (OPMD, OMIM 164300). Compte tenu de leur mécanisme génétique proche et d'une symptomatologie en partie superposable entre ces pathologies et l'OPDM, on peut se demander si ces maladies ne partagent pas les mêmes mécanismes moléculaires de toxicité.

- **Les dystrophies myotoniques de type 1 et 2 (DM1/DM2)** sont caractérisées par une faiblesse et une atrophie musculaires, une myotonie, une atteinte cardiaque, une cataracte, des troubles cognitifs ainsi qu'une résistance à l'insuline. La DM1 est causée par une expansion de quelques centaines à plusieurs milliers de répétitions de tri-nucléotides CTG située dans la région 3'UTR du gène *DMPK* [11], tandis que la DM2 est due à une expansion de 75 à 11 000 répétitions quadri-nucléotidiques CCTG dans le premier intron du gène *CNBP* [11]. Ces répétitions CTG/CCTG sont transcrites en ARN contenant alors un nombre anormalement élevé de répétitions CUG/CCUG lesquelles forment des foci d'ARN dans le noyau des cellules. D'un point de vue moléculaire, il a été montré que les protéines « Muscle blind-like 1/2 » (MBNL1 et MBNL2) se lient spécifiquement aux répétitions CUG et qu'elles colocalisent avec les foci d'ARN CUG/CCUG [12, 13, 14]. La séquestration des protéines MBNL1/2 dans les foci d'ARN entraîne une perte de fonction de ces facteurs d'épissage, conduisant à des altérations de l'épissage de nombreux autres ARN expliquant ainsi les multiples symptômes des patients atteints de DM. Un tel

mécanisme reste peu probable dans l'OPDM puisque les expansions de répétitions CGG dans les gènes *LRP12*, *GIPC1*, *NOTCH2NLC* et *RILPL1* sont nettement plus courtes (de 60 à 200-300 répétitions) que chez les patients atteints de DM et qu'aucun agrégat d'ARN nucléaire n'a été observé dans les cellules des patients atteints d'OPDM.

- **La dystrophie musculaire oculo-pharyngée (OPMD)** est une pathologie musculaire qui se rapproche le plus, d'un point de vue clinique et histologique, de l'OPDM, avec un ptosis, une atteinte musculaire proximale, une dysphagie et des difficultés respiratoires. Les caractéristiques histopathologiques sont similaires comme la présence de vacuoles bordées dans des fibres musculaires par ailleurs atrophiées, et la présence d'inclusions intranucléaires [15]. En revanche, le début de cette affection est très tardif, généralement au-delà de l'âge de 50 ans. L'OPMD est elle aussi causée par une expansion de répétitions de tri-nucléotides GCG, mais cette expansion est bien plus courte que dans le cas de l'OPDM avec une extension de 1 à 8 répétitions GCG situées dans la phase codante du gène *PABPN1* codant la protéine PABP2. Cette expansion de répétitions conduit à une protéine PABP2 avec un nombre étendu d'acides aminés alanines dans sa partie N-terminale (jusqu'à 18 alanines alors que dans la population générale on dénombre 10 alanines) [16]. Cette extension de résidus polyalanines conduit à une perte de fonction et/ou un gain de fonction dominant négatif sur l'activité de la protéine PABP2 [17, 18]. Toutefois, les expansions de répétitions CGG dans les gènes *LRP12*, *GIPC1*, *NOTCH2NLC* et *RILPL1* étant plus longues (de 60 à 200-300 répétitions) et localisées dans les régions 5'UTR non traduites de ces gènes, un mécanisme de toxicité commun entre l'OPDM et l'OPMD semble également peu probable.

Les mécanismes moléculaires impliqués dans la toxicité de ces expansions de répétitions CGG dans l'OPDM sont donc, à ce jour, largement inconnus. La nature de la mutation n'est toutefois pas sans rappeler celle observée dans d'autres maladies, tel que le syndrome de tremblement et d'ataxie lié à l'X fragile (FXTAS) et la maladie à inclusions intranucléaires neuronales (NIID), dont les mécanismes toxiques sous-jacents ont été élucidés il y a peu. En effet, avant l'identification des expansions de répétitions CGG dans les OPDM de type 1 à 4, des mutations similaires en composition (CGG), en taille (60 à 200-300 répétitions) et en localisation (5'UTR) ont été impliquées dans d'autres pathologies. En effet, des expansions de 50 à 200-300 répétitions des tri-nucléotides CGG dans les régions 5'UTR des

gènes *FMR1* et *NOTCH2NLC* sont responsables respectivement du syndrome de tremblement et d'ataxie lié à l'X fragile (FXTAS, OMIM 300623) et de la maladie à inclusions intranucléaires neuronales (Figure 2 ; NIID, OMIM 603472).

- **Le syndrome de tremblement et d'ataxie lié à l'X fragile** [1, 2] (FXTAS) est une maladie neuro-dégénérative caractérisée par une démarche ataxique et/ou un tremblement intentionnel ; les patients peuvent également présenter des altérations neuropsychiatriques et cognitives ainsi que des symptômes parkinsoniens [19]. Cette maladie touche principalement les hommes et apparaît généralement entre 60 et 65 ans. D'un point de vue histopathologique, l'analyse des cerveaux de patients FXTAS montre une diminution du nombre de cellules de Purkinje, une gliose des cellules de Bergmann ainsi qu'une spongiose de la substance blanche des pédoncules moyens du cervelet [20, 21]. De plus, des inclusions intranucléaires éosinophiliques et positives à l'ubiquitine et p62, sont retrouvées dans les neurones et les astrocytes, mais aussi dans de nombreux autres tissus à l'exception des muscles squelettiques, où le gène *FMR1* n'est pas exprimé [21, 22]. Le FXTAS est causé par une expansion de 55 à 200 répétitions de tri-nucléotides CGG dans la région 5'UTR du gène *FMR1* (Figure 2) [23]. Cette mutation n'est pas sans rappeler la cause du syndrome de l'X fragile (FXS, OMIM 300624), où des expansions de plus de 200 répétitions CGG conduisent à une hyperméthylation du promoteur du gène *FMR1*, entraînant une perte d'expression de ce gène et donc une perte d'expression de la protéine FMRP codée par ce gène [24, 25]. Le déficit en protéine FMRP est responsable d'un retard mental et de troubles autistiques, qui sont caractéristiques du syndrome de l'X fragile. Néanmoins, contrairement à FXS, où ces expansions excèdent 200 répétitions de nucléotides CGG, FXTAS présente un nombre de répétitions plus faible, qu'on appelle alors prémutation. Cette prémutation ne conduit pas à une hyperméthylation du promoteur du gène *FMR1*, et les patients FXTAS présentent donc une expression normale de ce gène et de la protéine FMRP [26]. Ces données moléculaires permettent ainsi d'écarter l'hypothèse d'une perte d'expression du gène *FMR1* dans FXTAS. Par la suite, il a été démontré que, malgré la localisation des expansions de répétitions CGG dans une région prédite originellement comme non-codante (5'UTR), ces expansions sont tout de même traduites en une protéine composée de polyglycines et appelée FMRpolyG [27, 28]. En effet, cette expansion de

répétitions CGG est située dans un petit cadre de lecture ouvert (ORF pour « *Open Reading Frame* »), situé en amont de l'ORF principale codant FMRP, et où chaque triplet de CGG code pour un acide aminé glycine. Il est intéressant de noter que l'initiation de la traduction de cette petite ORF n'a pas lieu à un codon classique ATG, mais à un codon ACG [28]. En effet, l'initiation à des codons proches du codon ATG, tels que des codons CTG, GTG TTG ou ACG, permet une initiation faible de la traduction par mésappariement avec le codon initiateur de l'ARNt et sont alors

décodés en méthionine [29]. Cette nouvelle protéine, FMRpolyG, forme des inclusions intranucléaires typiques dans les modèles cellulaires et animaux de la FXTAS, et son expression est suffisante pour induire un phénotype ataxique chez les souris [27, 28]. Enfin, le développement d'anticorps dirigés contre la protéine FMRpolyG et l'analyse de tissus de patients FXTAS a permis de confirmer la présence de cette protéine dans les inclusions intranucléaires typiques de cette maladie (Figure 3A).

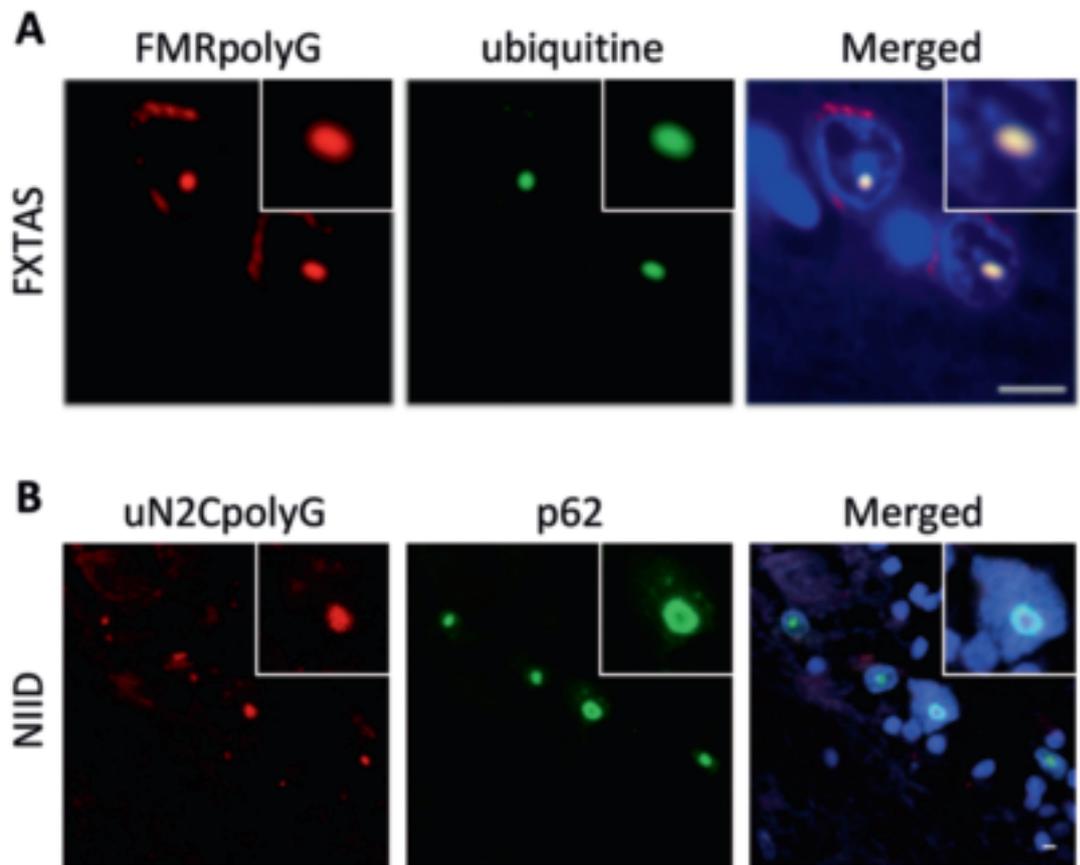


Figure 3

**Inclusions intranucléaires dans FXTAS et NIID.** Immunofluorescence sur des lames de cerveau (A) d'un patient FXTAS montrant des inclusions intranucléaires de protéine FMRpolyG qui colocalisent avec l'ubiquitine et (B) d'un patient NIID où des inclusions intranucléaires de protéine uN2CpolyG colocalisent avec p62.

• **La maladie à inclusions intranucléaires neuronales (NIID)** est une maladie neurodégénérative et neuromusculaire qui présente des manifestations cliniques nombreuses et variées : démence, neuropathie périphérique, dystonie neurovégétative, ataxie cérébelleuse, parkinsonisme, tremblement essentiel, convulsions, accident vasculaire cérébral, troubles de la conscience, encéphalopathie,

faiblesse des muscles squelettiques, etc. [30]. De même, l'âge d'apparition des premiers symptômes varie grandement et des formes infantiles, juvéniles et adultes ont été décrites. Comme son nom l'indique, cette maladie est caractérisée par la présence d'inclusions intranucléaires éosinophiles positives à l'ubiquitine et à p62. De façon intéressante, ces inclusions sont strictement identiques à

celles décrites dans FXTAS et l'OPDM [31]. Dans la NIID, ces agrégats sont présents dans les neurones et astrocytes des systèmes nerveux central, périphérique et autonome ainsi que dans les cellules de divers autres organes comme la peau ou les muscles squelettiques [32]. La cause génétique de cette maladie a été récemment identifiée comme étant une expansion comprise entre 60 et 200-300 répétitions de tri-nucléotides CGG située dans la région 5'UTR du gène *NOTCH2NLC* (Figure 2) [6, 30, 33, 34]. Cette expansion de répétitions est également retrouvée chez des patients initialement diagnostiqués pour l'OPDM3, soulignant un continuum entre la NIID et l'OPDM (Figure 4) [8]. Au point de vue moléculaire, il a été montré récemment que les expansions de répétitions CGG situées dans la région 5'UTR du gène *NOTCH2NLC* sont présentes dans une petite ORF, située en amont de l'ORF principale, et sont donc comme dans FXTAS traduites en une protéine toxique composée de polyglycines, et que nous avons appelée uN2CpolyG [35]. L'expression de cette protéine dans des modèles cellulaires et animaux reproduit la formation d'inclusions intranucléaires typiques de NIID. De plus, des anticorps dirigés contre cette protéine uN2CpolyG confirment sa présence dans les agrégats intranucléaires et ceci, à la fois dans des biopsies de peau et sur des lames de cerveau de patients NIID (Figure 3B). Enfin, des souris exprimant cette protéine présentent des altérations locomotrices, une ataxie et un parkinsonisme associés à une mort neuronale accompagnée de signes de neuroinflammation [35, 36]. Ces résultats suggèrent que la traduction des expansions de répétitions CGG situées dans le gène *NOTCH2NLC* en une nouvelle protéine composée de polyglycines est la cause de la maladie à inclusions intranucléaires neuronales.

### Mécanisme d'anticipation dans l'OPDM ?

Dans la DM1, plus les expansions de répétitions CTG sont grandes, plus la maladie est sévère et plus

les premiers symptômes de ces pathologies se développent tôt chez les patients. Cette augmentation du nombre de répétitions peut se produire lors de la méiose et, donc, lors du passage d'une génération à la suivante. Ce phénomène conduit ainsi à un mécanisme d'anticipation où les enfants atteints sont généralement porteurs d'un nombre de répétitions plus élevé que leur parent et, par conséquent, développent des manifestations cliniques plus sévères et plus précoces [37]. Toutefois, dans les maladies causées par des expansions de répétitions CGG situées dans des régions 5'UTR, l'existence d'un mécanisme d'anticipation et/ou une corrélation exacte entre la taille de l'expansion et la sévérité des symptômes ne font pas actuellement consensus [7]. En effet, certains individus étaient porteurs de longues expansions de répétitions CGG dans les gènes *LRP12*, *GIPC1* ou *NOTCH2NLC* mais ne développaient pas les symptômes de l'OPDM [2, 38, 39]. Par exemple, dans l'OPDM2, un individu asymptomatique était porteur d'une expansion de plus de 500 répétitions CGG dans le gène *GIPC1* alors que ses deux enfants sont porteurs d'expansions de répétitions CGG plus courtes (117 et 113 répétitions) et ont tous deux développé des formes classiques d'OPDM [2]. Cette longue expansion de 500 répétitions CGG est méthylée, conduisant à une diminution d'expression de la protéine *GIPC1* portée par cet allèle, suggérant qu'un mécanisme de perte de fonction est peu probable dans l'OPDM2. De manière similaire, des patients possédant un nombre de répétitions CGG supérieur à 300 ne développent pas de symptômes particuliers contrairement à leurs enfants porteurs d'expansions plus courtes et qui développent une NIID et/ou une OPDM3. Il a été montré récemment que ces longues expansions (200-300 répétitions CGG) conduisent à des modifications épigénétiques du promoteur et donc à une perte d'expression du gène et de la protéine *NOTCH2NLC*, suggérant ainsi qu'un mécanisme de perte de fonction est peu probable dans la NIID et l'OPDM3 [38].

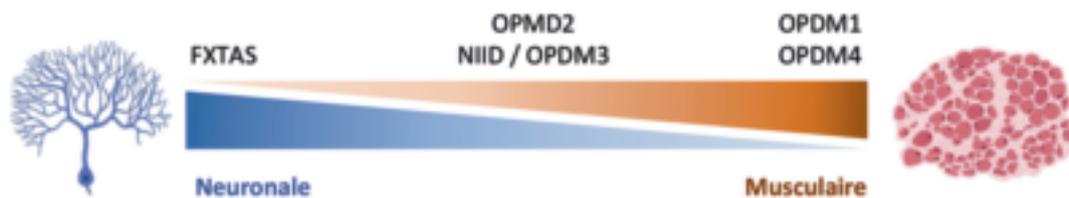


Figure 4

Continuum possible entre les maladies à expansion de répétitions CGG. FXTAS, NIID et les OPDM pourraient former un continuum où les tissus neuronaux et musculaires seraient atteints selon le profil d'expression du gène hôte des répétitions CGG.

Ces données sont à mettre en perspective avec la physiopathologie du FXS et du FXTAS. En effet, les expansions de répétitions CGG situées dans le gène *FMR1* peuvent conduire à une perte de fonction de la protéine FMRP dans FXS, lorsque l'expansion CGG est longue et méthylée, ou à la génération d'une nouvelle protéine toxique FMRpolyG dans FXTAS, lorsque l'expansion CGG est plus courte, non méthylée et donc transcrite. Bien que présentant une séquence et une localisation identiques, les répétitions CGG sont donc responsables de deux maladies différentes, FXS ou FXTAS, selon deux mécanismes de toxicité distincts qui sont dépendants de la taille de cette expansion. Ces informations ont plusieurs conséquences importantes. Premièrement, ces données montrent que l'haploinsuffisance des protéines LRP12, GIPC1, NOTCH2NLC et RILPL1 due à de longues expansions CGG, ne conduirait pas aux maladies NIID et OPDM. La diminution d'expression de ces protéines peut probablement être compensée par le second allèle, ce qui n'est pas le cas pour la protéine FMRP puisque le gène *FMR1* est porté par le chromosome X et l'absence de la protéine FMRP est donc complète chez les hommes, conduisant ainsi au syndrome de l'X fragile [24]. Deuxièmement, des expansions supérieures à 200-300 répétitions CGG pourraient entraîner un effet protecteur puisque ces expansions seraient alors méthylées, conduisant ainsi à une inhibition de la transcription du gène hôte de ces répétitions et, par conséquent, une absence de leur traduction en protéines toxiques composées de polyglycines.

Un phénomène d'anticipation n'a pas été formellement observé chez les patients atteints d'OPDM. De plus, la transmission de cette pathologie n'est pas systématiquement dominante en raison des phénomènes d'expansion et/ou de contraction aléatoire des répétitions CGG. Ceci pourrait expliquer la complexité d'interprétation des arbres généalogiques dans ces familles. En effet, les protéines à polyglycines sont toxiques à partir d'une cinquantaine de glycines mais, au-dessus de 300 répétitions CGG, ces expansions peuvent être méthylées conduisant à une absence de transcription et, donc, de traduction en protéines polyglycines toxiques. Ces données suggèrent une fenêtre pathologique étroite pour ces expansions de répétitions CGG.

### Conclusion : quels mécanismes de toxicité pour les expansions de répétitions CGG dans l'OPDM ?

Il est important de noter que ces mutations sont similaires en taille et en séquence (expansions de 60 à 200-300 répétitions CGG) mais localisées dans des

gènes différents, suggérant ainsi que les expansions de répétitions CGG jouent un rôle essentiel dans la pathogenèse de l'OPDM et ceci indépendamment de leur gène hôte. Cette hypothèse est renforcée par une absence de méthylation des promoteurs des gènes *LRP12*, *GIPC1*, *NOTCH2NLC* et *RILPL1* ainsi que par des niveaux d'expression ARN et protéique de ces gènes inchangés chez les patients atteints d'OPDM, excluant ainsi un mécanisme de perte de fonction dans cette maladie [2, 9, 38, 39]. Il reste donc à déterminer le mécanisme de toxicité de ces répétitions CGG. À ce titre, la similarité en taille, en séquence et en localisation des mutations responsables de l'OPDM, ainsi que la présence d'inclusions intranucléaires positives à p62 et l'ubiquitine identiques chez les patients atteints d'OPDM, et ceci quel que soit le gène contenant ces répétitions CGG, n'est pas sans rappeler deux autres maladies : FXTAS et NIID. Dans ces pathologies, ces expansions de répétitions CGG, bien que localisées dans des régions prédites initialement comme non-codantes, sont traduites en protéines composées de polyglycines qui sont toxiques et qui forment des inclusions intranucléaires typiques de celles observées chez ces patients [37]. On peut se demander si, comme dans NIID et FXTAS, les expansions de répétitions CGG responsables de l'OPDM ne sont pas elles aussi traduites en nouvelles protéines composées de polyglycines, qui formeraient alors les inclusions intranucléaires caractéristiques observées dans les fibres musculaires de ces patients. Cette hypothèse est particulièrement attrayante compte tenu de l'observation récente de la traduction des répétitions CGG en une protéine polyglycine toxique dans NIID [37], et la découverte que cette mutation est également responsable de l'OPDM3 [8], suggérant ainsi fortement un continuum et un mécanisme de toxicité identique entre ces différentes pathologies.

Si un mécanisme commun existait entre ces différentes pathologies neurodégénératives et neuromusculaires, des stratégies thérapeutiques communes dirigées contre les répétitions de nucléotides CGG et/ou les protéines composées de polyglycines pourraient être envisagées. En effet, la découverte récente de molécules pharmacologiques et/ou d'oligonucléotides antisens qui peuvent lier spécifiquement les expansions de répétitions CGG et ainsi diminuer l'expression toxique de FMRpolyG dans des modèles cellulaires et animaux de FXTAS [40], pourrait apporter un espoir thérapeutique pour l'ensemble des maladies à polyglycines.

**Oculopharyngeal distal myopathies: new diseases with CGG repeats expansions**

#### Remerciements

Ce travail a été soutenu par les financements suivants : FDT202001010855 (MB) ; FRM EQU202103012936 (NCB) ; ANR-10-LABX-0030-INRT and ANR-10-IDEX-0002-02 (IGBMC).

## LIENS D'INTÉRÊT

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

## RÉFÉRENCES

1. Satoyoshi E, Kinoshita M. Oculopharyngodistal myopathy. *Arch Neurol* 1977 Feb; 34 (2) : 89-92.
2. Deng J, Yu J, Li P, et al. Expansion of GGC Repeat in GIPC1 Is Associated with Oculopharyngodistal Myopathy. *Am J Hum Genet* 2020 Jun 4; 106 (6) : 793-804.
3. Durmus H, Laval SH, Deymeer F, et al. Oculopharyngodistal myopathy is a distinct entity: clinical and genetic features of 47 patients. *Neurology* 2011 Jan 18; 76 (3) : 227-35.
4. Zhao J, Liu J, Xiao J, et al. Clinical and muscle imaging findings in 14 mainland chinese patients with oculopharyngodistal myopathy. *PLoS One* 2015 Jun 3; 10(6) : e0128629.
5. Ogasawara M, Iida A, Kumutponpanich T, et al. CGG expansion in NOTCH2NLC is associated with oculopharyngodistal myopathy with neurological manifestations. *Acta Neuropathol Commun* 2020 Nov 25; 8 (1) : 204.
6. Ishiura H, Shibata S, Yoshimura J, et al. Noncoding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease. *Nat Genet* 2019 Aug; 51 (8) : 1222-232.
7. Xi J, Wang X, Yue D, et al. 5' UTR CGG repeat expansion in GIPC1 is associated with oculopharyngodistal myopathy. *Brain* 2021 Mar 3; 144 (2) : 601-14.
8. Yu J, Deng J, Guo X, et al. The GGC repeat expansion in NOTCH2NLC is associated with oculopharyngodistal myopathy type 3. *Brain* 2021 Jul 28; 144 (6) : 1819-32.
9. Yu J, Shan J, Yu M, et al. The CGG repeat expansion in RILPL1 is associated with oculopharyngodistal myopathy type 4. *Am J Hum Genet* 2022 Mar 3; 109 (3) : 533-41.
10. Lee JE, Cooper TA. Pathogenic mechanisms of myotonic dystrophy. *Biochem Soc Trans* 2009 Dec; 37 : 1281-6.
11. Liguori CL, Ricker K, Moseley ML, et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001 Aug 3; 293 (5531) : 864-7.
12. Miller JW, Urbinati CR, Teng-Umuay P, et al. Recruitment of human muscleblind proteins to (CUG)(n) expansions associated with myotonic dystrophy. *EMBO J* 2000 Sep 1; 19 (17) : 4439-48.
13. Ho TH, Charlet-B N, Poulos MG, et al. Muscleblind proteins regulate alternative splicing. *EMBO J* 2004 Aug 4; 23 (15) : 3103-12.
14. Dansithong W, Paul S, Comai L, et al. MBNL1 is the primary determinant of focus formation and aberrant insulin receptor splicing in DM1. *J Biol Chem* 2005; 280 : 5773-80.
15. Tomé FM, Fardeau M. Nuclear inclusions in oculopharyngeal dystrophy. *Acta Neuropathol* 1980; 49 (1) : 85-7.
16. Brais B, Bouchard JP, Xie YG, et al. Short GCG expansions in the PABP2 gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy. *Nat Genet* 1998 Feb; 18 (2) : 164-7.
17. Calado A, Tomé FM, Brais B, et al. Nuclear inclusions in oculopharyngeal muscular dystrophy consist of poly(A) binding protein 2 aggregates which sequester poly(A) RNA. *Hum Mol Genet* 2000 Sep 22; 9 (15) : 2321-8.
18. Trollet C, Anvar SY, Venema A, et al. Molecular and phenotypic characterization of a mouse model of oculopharyngeal muscular dystrophy reveals severe muscular atrophy restricted to fast glycolytic fibres. *Hum Mol Genet* 2010 Jun 1; 19 (11) : 2191-207.
19. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, et al. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. *Am J Hum Genet* 2003 Apr; 72 (4) : 869-78.
20. Greco CM, Hagerman RJ, Tassone F, et al. Neuronal intranuclear inclusions in a new cerebellar tremor/ataxia syndrome among fragile X carriers. *Brain* 2002 Aug; 125 : 1760-71.
21. Greco CM, Berman RF, Martin RM, et al. Neuropathology of fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Brain* 2006 Jan; 129 : 243-55.
22. Hunsaker MR, Greco CM, Spath MA, et al. Widespread non-central nervous system organ pathology in fragile X premutation carriers with fragile X-associated tremor/ataxia syndrome and CGG knock-in mice. *Acta Neuropathol* 2011 Oct; 122 (4) : 467-79.
23. Hagerman RJ, Leehey M, Heinrichs W, et al. Intention tremor, parkinsonism, and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X. *Neurology* 2001 Jul 10; 57 (1) : 127-30.
24. Oberlé I, Rousseau F, Heitz D, et al. Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science* 1991 May 24; 252 (5009) : 1097-102.
25. Coffee B, Zhang F, Warren ST, et al. Acetylated histones are associated with FMR1 in normal but not fragile X-syndrome cells. *Nat Genet* 1999 May; 22 (1) : 98-101.
26. Tassone F, Hagerman RJ, Loesch DZ, et al. Fragile X males with unmethylated, full mutation trinucleotide repeat expansions have elevated levels of FMR1 messenger RNA. *Am J Med Genet* 2000 Sep 18; 94 (3) : 232-6.
27. Todd PK, Oh SY, Krans A, et al. CGG repeat-associated translation mediates neurodegeneration in fragile X tremor ataxia syndrome. *Neuron* 2013 May 8; 78 (3) : 440-55.
28. Sellier C, Buijsen RAM, He F, et al. Translation of Expanded CGG Repeats into FMRpolyG Is Pathogenic and May Contribute to Fragile X Tremor Ataxia Syndrome. *Neuron* 2017 Jan 18; 93 (2) : 331-47.
29. Kozak M. Context effects and inefficient initiation at non-AUG codons in eucaryotic cell-free translation systems. *Mol Cell Biol* 1989 Nov; 9 (11) : 5073-80.
30. Sone J, Mitsuhashi S, Fujita A, et al. Long-read sequencing identifies GGC repeat expansions in NOTCH2NLC associated with neuronal intranuclear inclusion disease. *Nat Genet* 2019 Aug; 51 (8) : 1215-21.
31. Gelpi E, Botta-Orfila T, Bodi L, et al. Neuronal intranuclear (hyaline) inclusion disease and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: a morphological and molecular dilemma. *Brain* 2017 Aug 1; 140 (8) : e51.
32. Kimber TE, Blumbergs PC, Rice JP, et al. Familial neuronal intranuclear inclusion disease with ubiquitin positive inclusions. *J Neurol Sci* 1998 Sep 18; 160 (1) : 33-40.
33. Deng J, Gu M, Miao Y, et al. Long-read sequencing identified repeat expansions in the 5'UTR of the NOTCH2NLC gene from Chinese patients with neuronal intranuclear inclusion disease. *J Med Genet* 2019 Nov; 56 (11) : 758-64.
34. Tian Y, Wang JL, Huang W, et al. Expansion of Human-Specific GGC Repeat in Neuronal Intranuclear Inclusion Disease-Related Disorders. *Am J Hum Genet* 2019 Jul 3; 105 (1) : 166-76.
35. Boivin M, Deng J, Pfister V, et al. Translation of GGC repeat expansions into a toxic polyglycine protein in NIID defines a novel class of human genetic disorders: The polyG diseases. *Neuron* 2021 Jun 2; 109 (11) : 1825-35.
36. Zhong S, Lian Y, Luo W, et al. Upstream open reading frame with NOTCH2NLC GGC expansion generates polyglycine aggregates and disrupts nucleocytoplasmic transport: implications for polyglycine diseases. *Acta Neuropathol* 2021 Oct 25.
37. Boivin M, Charlet-Berguerand N. Trinucleotide CGG Repeat Diseases: An Expanding Field of Polyglycine Proteins? *Front Genet* 2022 Feb 28; 13 : 843014.
38. Fukuda H, Yamaguchi D, Nyquist K, et al. Father-to-offspring transmission of extremely long NOTCH2NLC repeat expansions with contractions: genetic and epigenetic profiling with long-read sequencing. *Clin Epigenetics* 2021 Nov 13; 13 (1) : 204.
39. Kumutponpanich T, Ogasawara M, Ozaki A, et al. Clinicopathologic Features of Oculopharyngodistal Myopathy With LRP12 CGG Repeat Expansions Compared With Other Oculopharyngodistal Myopathy Subtypes. *JAMA Neurol* 2021 Jul 1; 78 (7) : 853-63.
40. Xu K, Li Y, Allen EG, et al. Therapeutic Development for CGG Repeat Expansion-Associated Neurodegeneration. *Front Cell Neurosci* 2021 May 12; 15 : 655568.

# La myologie en temps de guerre...

J. Andoni Urtizberea

**Plusieurs spécialistes français en pathologie neuromusculaire ont établi des liens forts de coopération avec leurs homologues de Russie et d'Ukraine. Les Cahiers de Myologie s'en sont d'ailleurs fait l'écho à plusieurs reprises.**

C'était à Lviv, en 2017, à l'occasion de mon premier voyage en Ukraine. Cette ville, m'avait-on expliqué, avait changé trois fois de nom au cours de son existence (*Lwow* du temps des Polonais, *Lemberg* du temps des Autrichiens, puis *Lvov* du temps de l'URSS), preuve qu'elle avait connu bien des vicissitudes au cours de son histoire. La paisible bourgade et quatrième ville d'Ukraine accueillait la toute première école nationale de myologie à l'initiative d'un ancien élève de la *Summer School of Myology* de Paris, Orest S. (promotion 2016). Je n'étais pas « hyper-emballé » par le projet, d'abord parce que l'Ukraine n'était pas stratégique pour les partenariats internationaux de l'Institut de Myologie, ensuite en raison des conditions du voyage. Aller là-bas n'était pas de tout repos, avec de multiples correspondances. De plus, les témoignages de plusieurs familles ukrainiennes entrées en contact avec le service international de l'AFM-Téléthon, laissaient présager d'un *no-man's land* sanitaire et tout aussi peu d'expertise en myologie. Rien de comparable avec la Russie voisine que je fréquentais régulièrement depuis 2010, année de la première école euro-russe de myologie à St-Petersbourg.

C'était sans compter sur la bienveillante insistance d'Orest, tout autant que sa gentillesse, les deux ayant rapidement eu raison de mes réticences. Ce colosse, ancien haltérophile de haut niveau, avait en un an réussi à monter un colloque ayant fière allure. Mettant en pratique les préceptes qu'il avait reçus à Paris, il avait réussi à attirer des dizaines de spécialistes médicaux de tout le pays, ainsi que plusieurs partenaires industriels dont le laboratoire Sanofi-Genzyme. J'avais à l'époque quelques notions de base de russe mais j'avais du mal à comprendre mes interlocuteurs. Les deux langues sont proches mais pour un débutant, il y a plus de dissemblances que de similarités. Les alphabets, tous deux cyrilliques, présentent des différences notables, le « i » ayant tendance à se substituer au « o ». De plus, on m'expliquait qu'à Lviv, en particulier, l'influence de la langue polonaise était palpable, à la fois dans le vocabulaire et dans les intonations. Lors du topo qui m'avait été

assigné en anglais, je m'étais volontairement abstenu de dire quoi que ce soit dans la langue de Pouchkine. Je ne savais pas trop comment mes collègues ukrainiens auraient réagi à l'heure même où Vladimir Poutine continuait d'occuper non seulement la Crimée (annexée depuis 2014) mais contrôlait indirectement une partie du Donbass.

Heureusement pour eux, les participants au colloque bénéficiaient d'une traduction simultanée car les anglophones étaient, jusqu'à une date récente, peu nombreux en Ukraine. Je bénéficiais moi aussi de cette traduction dans l'autre sens. Hors casque de traduction, je ne comprenais pas grand-chose de ce qu'il se disait, il faut bien l'avouer. Jusqu'au moment où notre collègue de Kharkiv, Dani S., prit la parole pour présenter son topo sur l'amyotrophie spinale. Et là, soudainement, ô miracle, je me mettais à comprendre l'ukrainien !

Le miracle tourna court. Il m'a fallu juste quelques minutes pour me rendre compte de ma méprise. L'orateur, tout Ukrainien qu'il était, s'exprimait en fait en russe...

La raison en était toute simple. Comme beaucoup d'Ukrainiens, dont le futur Président Zelensky lui-même, Dani S. n'était pas à l'aise avec la langue officielle de son propre pays. Non pas par idéologie mais parce qu'il avait tout simplement reçu une éducation en russe, là-bas vers l'Est, là où la frontière est culturellement très poreuse entre les deux pays cousins. J'aurai d'ailleurs l'occasion de m'en rendre compte lors d'autres colloques de myologie organisés à Kiev.

Cette anecdote m'avait fait toucher du doigt, à mon modeste niveau, une des réalités de l'Ukraine et son rapport complexe avec son encombrant voisin. Pour autant, mes interlocuteurs ne manifestaient jamais ouvertement d'animosité envers les Russes dans leur ensemble. *On est des cousins, les choses sont plus compliquées qu'elles ne semblent*, me disait-on. Même la notion de « pro-russe » était pour moi d'un grand flou. A l'occasion d'autres déplacements en Ukraine dans les années qui ont suivi, je m'étais également rendu compte de l'américanisation de de la

**J. Andoni Urtizberea**  
Institut de Myologie, Paris,  
France

**Contact**  
andoni.urtiz-  
berea@gmail.com

société ukrainienne, notamment dans les grandes villes. La révolution de Maïdan et le soutien sans faille des États-Unis étaient passés par là.

Parallèlement, et comme déjà évoqué dans ces mêmes colonnes, nous avons, à l'initiative de Pierre Carlier, œuvré depuis plus de dix ans pour le développement de l'enseignement des maladies neuromusculaires en Russie et dans les pays satellites de l'ex-URSS. Avec d'autres, nous avons co-organisé une quinzaine d'écoles de myologie à St Pétersbourg, Moscou, Minsk, Riga, Astana et Almaty, sans compter les différentes missions mixtes (consultations et enseignement) dans la Russie profonde, que ce soit dans le Caucase, en Bachkirie ou en Sibérie. A notre grande satisfaction, nous avons vu émerger toute une jeune génération de spécialistes russes de pathologie neuromusculaire dont une bonne partie a ensuite fréquenté la *Summer School* de Paris. Il est même arrivé que des Ukrainiens participent, certes en très petit nombre à certains enseignements en Russie, notamment à St Pétersbourg. L'inverse ne s'étant jamais produit à notre connaissance, faute d'offre en la matière. Nous étions alors persuadés que la myologie n'avait pas de frontière.

Le déclenchement de la guerre, ou de la simple *opération militaire spéciale*, pour reprendre l'hypocrite et infamante terminologie du Kremlin, le 24 février, a eu des conséquences désastreuses. Pour l'humanité toute entière, bien évidemment, mais en particulier pour les malades neuromusculaires ukrainiens. Parmi le flot de réfugiés se sont trouvées bon nombre de familles avec des enfants atteints de myopathie de Duchenne ou d'amyotrophie spinale (SMA). Toutes n'ont pas eu le choix de partir. Lors des bombardements sur les immeubles civils, certaines se sont retrouvées coincées à l'étage avec leur progéniture ou leur parent en fauteuil roulant, faute d'ascenseur pour descendre dans les abris souterrains.

La solidarité internationale, et en particulier européenne, envers le peuple ukrainien s'est heureusement exprimée de manière exemplaire et coordonnée, mais le mal était fait : combien d'existences brisées, de familles déchirées, sans compter ceux et celles qui sont partis au front défendre, au péril de leur vie, la mère patrie ?

Les associations européennes de patients neuromusculaires et en particulier polonaises ont fait preuve d'une abnégation sans pareil en la circonstance. Cette solidarité est allée, en Pologne mais aussi dans d'autres pays de l'Union Européenne, jusqu'à faire bénéficier un certain nombre d'enfants ukrainiens réfugiés de thérapies innovantes, alors même qu'elles n'étaient pas disponibles dans leur pays d'origine. On pense bien sûr à la SMA.

Les infrastructures hospitalières ukrainiennes ont particulièrement souffert, surtout à l'Est. Elles n'étaient déjà pas très vaillantes, l'Ukraine restant un pays à peine émergent sur le plan économique. Que reste-t-il de l'hôpital de Kharkiv ? De ce point de vue, nos collègues de Lviv sont sans doute logés à meilleure enseigne mais pour combien de temps ? Ils restent toujours sous la menace d'une pluie de missiles ou d'obus.

Dans ce contexte, et passé l'effet de sidération, nous avons essayé de réfléchir à la meilleure attitude à adopter en tant que professionnels mais aussi comme citoyens du monde.

De fait, il n'y a aucune prise de position véritablement satisfaisante. Quoique nous disions ou faisons, nous n'aurons jamais la conscience tranquille. Nous ferons sans doute des mécontents parmi ceux de nos amis qui nous demandent de prendre parti. Mais comment faire autrement ?

Bien sûr, nous condamnons unanimement l'agression, les souffrances, les crimes de guerre et les violations du droit international. Mais nous savons également que les Russes souffrent et vont souffrir encore plus à l'avenir du conflit, et ce à tous les niveaux. Leur isolement sur la scène internationale et les sanctions vont les faire retourner dix ou vingt ans en arrière, sans compter l'instabilité géopolitique qui va en découler, en Europe et ailleurs. Quant aux familles et patients russes concernés par les maladies neuromusculaires, nous sommes aussi très inquiets pour eux. Les sanctions internationales ne sont pas censées s'appliquer aux médicaments mais l'expérience prouve, comme en Iran, que les multinationales pharmaceutiques abandonnent très rapidement ces marchés à risque faute de pouvoir être payées en dollars sonnants et trébuchants. Il en sera de même, c'est à craindre, pour les équipements lourds comme les machines d'IRM ou les séquenceurs pour les tests génétiques. Autant d'outils qui vont faire défaut pour le diagnostic des maladies neuromusculaires. La dépendance de la Russie vis-à-vis de ce type de technologies est au moins aussi importante que celle de l'Europe vis-à-vis des hydrocarbures russes.

Il ne s'agit pas pour autant de renvoyer les deux parties dos à dos, ce serait trop facile. C'est pourquoi nous soutenons l'aide apportée dans tous les domaines à l'Ukraine, y compris pour assurer/renforcer sa défense. Nous ne sommes pas pour autant dupes des arrières-pensées et visées stratégiques des grandes puissances dans cette affaire, ni du jeu, parfois trouble à nos yeux, de notre bonne vieille Union Européenne à l'heure de choix pourtant historiques. Ne comptons pas non plus sur un retournement de l'opinion publique russe pour dénoncer le conflit,

contrairement aux affirmations péremptoires de certains soit-disants experts. Quant à la propagande et la manipulation de l'information, qui sont des pratiques aussi anciennes que détestables en Russie, elles ne doivent pas nous exonérer d'une lecture critique de notre propre système médiatique.

Concernant nos collègues et homologues russes et ukrainiens, la situation est également complexe. Les Russes que nous fréquentons font partie, *de facto*, d'une certaine *intelligentsia*, ouverte sur le monde et soucieuse des droits de l'homme. Nos homologues condamnent la guerre dans leur immense majorité mais constituent de fait une minorité silencieuse. Sans compter qu'exprimer ses opinions peut conduire à la case prison. N'oublions pas non plus que le nationalisme russe est profondément ancré dans la culture du pays. Même si les dirigeants en jouent, celui-ci ne date pas de l'arrivée au pouvoir de Vladimir Poutine. On est d'ailleurs toujours surpris, lorsqu'on se déplace dans cet immense territoire, de Saint-Petersbourg à Vladivostok, par les références constantes à la Guerre Patriotique de 39-45. Rares sont en effet les familles russes qui n'ont jamais souffert dans leur chair de ce funeste épisode du vingtième siècle.

Faut-il pour autant ostraciser les Russes dans leur ensemble ? Certainement pas. C'est pourtant ce qui est en train d'arriver. Nos collègues et amis ne peuvent plus voyager ou presque. Non pas que les liaisons aériennes soient totalement interrompues – il leur suffirait de passer par Istanbul ou Dubaï pour aller où bon leur semblerait – mais tout simplement parce qu'ils ne peuvent plus utiliser leurs cartes de crédit pour faire une quelconque réservation ou retirer de l'argent, en tout cas à l'Ouest. Ils sont en train de désertir en masse les congrès internationaux, y compris celui que nous organisons à Nice (Myology 2022), une ville pourtant chère à leur cœur (et pour certains, comme quelques oligarques, à leur portefeuille). Ils se voient même refuser, à juste titre compte tenu de l'opposition manifestée par plusieurs participants des États Baltes, l'accès à des réunions en distanciel de type RCP organisées par le réseau européen de référence Euro-NMD. À l'inverse, se pose et va se poser de plus en plus la question de ces jeunes russes qui ont décidé de migrer à l'Ouest. Nous en connaissons au moins un dans le domaine de l'histologie musculaire qui a abandonné, du jour au lendemain, son poste à l'Université Mechnikov de St-Petersbourg pour se réfugier à Istanbul. Quel avenir pour lui et d'autres ? Même si les bras commencent à faire défaut en Europe de l'Ouest dans certains secteurs de la myologie, comment sera-t-il accueilli ? Quel laboratoire ou service hospitalier voudra lui donner une deuxième chance ?

La plupart d'entre nous gardons le contact avec nos homologues russes mais à titre individuel. Au niveau institutionnel, en revanche, les ponts sont coupés. La seule exception concerne les associations de patients et les patients eux-mêmes. Ils n'ont pas à pâtir du conflit. Beaucoup étaient amenés à fréquenter les hôpitaux finlandais, français ou allemands, mais qu'en sera-t-il à l'avenir ?

Quant aux professionnels ukrainiens, il est tout aussi délicat de leur demander des nouvelles. On les imagine occupés à d'autres tâches que celle consistant à répondre au courrier. Certains d'entre eux sont peut-être pro-russes, ce qui n'est ni un péché ni une infamie en soi, mais nous l'ignorons. Là aussi, il nous faut savoir respecter les points de vue pluriels. On ne peut enfin s'empêcher de penser que certains ne sont plus de ce monde et que nous l'ignorons encore.

Une bonne partie des coopérations que nous avons mises en place en Ukraine se sont de fait écroulées du jour au lendemain, les priorités étant logiquement ailleurs. Ceci est encore plus vrai pour la Russie où l'école annuelle euro-russe de myologie et les missions médicales sont suspendues en attendant d'hypothétiques jours meilleurs. Voyager là-bas relève d'ailleurs du défi : obtenir un visa est devenu quasi-impossible et aucune assurance ne vous couvre. Nous réfléchissons, à plusieurs, à la possibilité de garder ouverts des canaux de communication non institutionnels. C'est dans ce contexte qu'est né le projet OMNIS destiné à échanger, sur terrain neutre, autour de cas cliniques non seulement avec les Russes mais avec tous les autres myologues de bonne volonté du monde entier.

Malgré les circonstances exceptionnelles que nous vivons, je garde quand même bon espoir de retourner un jour en Ukraine, à Kiev, Lviv et pourquoi pas à Odessa, une ville dont l'histoire et le cadre enchanteur m'ont toujours fasciné et attiré. Je nourris moins d'espoir pour la Russie, à mon grand regret. Finies, au moins pour un temps, les missions dans des endroits magnifiques ignorés de beaucoup mais si profondément russes et attachants. Je continuerai à parfaire mon russe mais plutôt au Kazakhstan, là où nous restons très implantés et où il est plus facile de voyager.

À n'en pas douter, il y aura, quand les armes se seront tuées, une place pour une forme de normalisation mais à quel prix et sur combien d'années ou de décennies, nul ne le sait. Gageons simplement que la raison l'emporte sur la folie des hommes.

### Myology in wartime...

#### LIENS D'INTÉRÊT

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

# Le registre national des calpainopathies

Isabelle Richard, Emmanuel Simental, Caroline Staelens, Catherine Eng, Edoardo Malfatti

Les calpainopathies sont des maladies génétiques associées à des mutations autosomiques récessives (LGMD-R1), ou beaucoup plus rarement dominantes (LGMD-D4), du gène *CAPN3* codant la calpaïne-3. Les patients souffrent d'une myopathie des ceintures lentement progressive. Sur la base d'une prévalence estimée de 10 à 70 par million d'habitants, il existerait en France entre 670 et 4 200 individus atteints de calpainopathie. Sous l'impulsion du groupe d'intérêt sur les calpainopathies de la filière nationale de santé FILNEMUS, et compte tenu de la planification des futurs essais cliniques dans cette pathologie, un registre national des calpainopathies a été créé grâce au soutien de l'AFM-Téléthon. L'objectif du registre est de colliger les données des patients, de décrire l'histoire naturelle de la maladie, d'optimiser le parcours de soin et d'accélérer la conception et le déroulement des essais cliniques.

## Mise en place du registre

Le registre français des calpainopathies sera prochainement mis en place. Il aura vocation à s'intégrer dans un ensemble plus large ayant le statut d'entrepôts de données et dont le projet est en voie de finalisation. Il permettra de récolter les informations rétrospectives et prospectives de tous les patients présentant un diagnostic génétiquement confirmé de calpainopathie. Le registre est coordonné par le Dr Isabelle Richard, en tant que responsable scientifique, et par le Pr Edoardo Malfatti en tant que responsable médical. Le comité de pilotage du registre est composé de quatre cliniciens, dont trois neurologues adultes : le Pr Edoardo Malfatti, les Drs Guilhem Solé et Tanya Stojkovic (neurologues), la Dr Caroline Espil (neuropédiatre), deux généticiens moléculaires, Dr France Leturcq et Pr Martin Krahn, ainsi que Mme Catherine Eng, PhD, responsable du département Bases de Données, Data Santé et Numérique de l'AFM-Téléthon, et Mme Mandine Casado en tant que représentante des patients du groupe d'intérêt AFM-Téléthon dédié aux myopathies des ceintures, et d'un autre membre chargé des questions d'éthique. Le comité scientifique et éthique aura notamment comme objectif de rendre un avis scientifique préalable sur les propositions de projets nécessitant la réutilisation des données.

## Objectifs

La vocation du registre est d'obtenir une meilleure connaissance des calpainopathies, de leur épidémiologie et de leur histoire naturelle. L'utilisation de cette base de données devrait permettre une localisation rapide et sécurisée des patients éligibles aux futurs essais cliniques avec leurs données cliniques,

moléculaires et histologiques. D'autre part, elle permettra aussi, dans le cadre de projets de recherche de : 1) définir les caractéristiques cliniques de base, le cours et l'histoire naturelle de la maladie chez les patients atteints de calpainopathie primaire ; 2) aider la communauté médicale et paramédicale à élaborer des recommandations pratiques pour la surveillance des patients en vue d'optimiser et de standardiser les soins ; 3) mieux connaître l'épidémiologie des calpainopathies.

## Méthodes

Les données recueillies comprendront un large éventail de caractéristiques cliniques, y compris les informations concernant le suivi et la qualité de vie, le détail des variants pathogènes du gène *CAPN3* et leurs répercussions au niveau protéique telles que rendues possibles par l'analyse en Western Blot. Ces données seront recueillies grâce au déploiement de plusieurs attachés de recherche clinique (ARC) ou de techniciens de recherche clinique (TEC) selon un maillage territorial fin incluant 23 centres neuromusculaires membres du réseau national FILNEMUS. Ces données pourront être rendues accessibles de façon sécurisée aux chercheurs autorisés par le comité scientifique et éthique, via des espaces de travail sécurisés. Leur analyse, dans le cadre de projets de recherche, pourra profiter à l'ensemble de la communauté des patients et des professionnels travaillant dans le domaine des LGMD.

La base de collecte des données est financée grâce à l'AFM-Téléthon et sera conçue notamment par la société Epiconcept.

**Isabelle Richard**  
Genethon, 91000, Évry,  
France  
Université Paris-Saclay  
Univ Evry, Inserm  
**Emmanuel Simental,**  
**Edoardo Malfatti**  
Centre Expert de  
Pathologie  
Neuromusculaire  
Hôpital Henri Mondor,  
Créteil, France  
et Centre de Référence de  
Pathologie  
Neuromusculaire  
Nord/Est/Île-de-France  
**Caroline Staelens**  
**Catherine Eng**  
AFM-Téléthon, Evry  
**Correspondance**  
richard@genethon.fr

### Résultats

Le comité scientifique et éthique a d'ores et déjà travaillé à l'élaboration du formulaire électronique de recueil de données (e-CRF), cet outil étant destiné à recueillir les informations cliniques, génétiques et histopathologiques de chaque patient, tirées de leur dossier médical. Les données seront saisies par les ARCs ou TECs déployés sur tout le territoire national, comme mentionné plus haut. Une demande d'autorisation sera très prochainement présentée à la Commission Nationale de l'Information et des Libertés (CNIL) afin de permettre l'inclusion des premiers patients dans les meilleurs délais.

### Conclusion

La collecte nationale des données de l'ensemble des patients atteints de calpainopathie contribuera à une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de cette pathologie, ainsi qu'une meilleure prise en charge des patients. Les analyses et études qui en découlent permettront aussi de définir les critères d'évaluation lors des futurs essais cliniques dont des essais de thérapie génique en cours de préparation. Il est prévu que les avancées du registre soient publiées régulièrement dans une newsletter diffusée sur le site de FILNEMUS et sur le portail NMD de l'AFM-Téléthon.

### The national registry of calpainopathies

### Summary

Calpainopathies are genetic diseases associated with autosomal recessive or dominant mutations in the CAPN3 gene encoding calpain-3 (LGMD-R1 ; LGMD-D4). Patients suffer from slowly progressive limb-girdle myopathy. Based on an estimated prevalence of 10 to 70 per million, there are between 670 and 4,200 patients with calpainopathy in France. Under the impetus of the French interest group on calpainopathies in the neuromuscular sector FILNEMUS and taking into account the upcoming clinical trials, a national register of calpainopathies was created thanks to the support of the AFM-Telethon. The goal of the registry is to collect patient data, to describe the natural history of the disease, to optimize the care pathway, and to accelerate clinical trial design.

### LIENS D'INTÉRÊT

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

### RÉFÉRENCE

1. Malfatti E, Richard I. Calpainopathies: state of the art and therapeutic perspectives. *Med Sci (Paris)*. 2020 Dec ;36 (hors série) n° 2 :17-21. doi : 10.1051/medsci/2020244. Epub 2021 Jan 11.



**Global Registry for COL6-related dystrophies**

**Registre global des dystrophies liées au collagène de type VI**

**S'inscrire sur : [www.collagen6.org](http://www.collagen6.org)**

**Ou contactez-nous par e-mail à l'adresse : [collagen6registry@ncl.ac.uk](mailto:collagen6registry@ncl.ac.uk)**

La traduction française sera bientôt disponible sur le site web.










# L'IRM pondérée diffusion pour évaluer l'œdème dans les myopathies inflammatoires

Pierre Carlier

## Résumé

Dans l'article cité en référence [1], Faruch *et al.* rapportent des résultats encourageants obtenus dans la détection de lésions musculaires de type inflammatoire grâce à une séquence d'imagerie de diffusion par résonance magnétique nucléaire (IRM). Leur travail a consisté à détecter l'œdème musculaire à l'aide de différentes séquences dans une série de patients atteints de myopathies inflammatoires de différents sous-types. Ils montrent que les images directement obtenues par une séquence ultra-rapide de type *echoplanar*, avec saturation de la graisse et une seule pondération diffusion, révèlent, avec un contraste élevé et sans nécessité de post-traitement des images, les zones musculaires inflammatoires. Ils proposent de recourir à ce type d'imagerie dans les situations où l'imagerie classique connue sous le vocable « STIR pondérée T2 » contient des artefacts ou est d'interprétation difficile.

## Commentaire

Les données présentées ici sont convaincantes mais appellent deux remarques importantes. Tout d'abord, les zones inflammatoires apparaissent sous forme d'hyper-intensité sur cette imagerie pondérée diffusion. La diffusion musculaire est augmentée dans les myopathies inflammatoires, mais ce n'est pas ce qui ici est à l'origine du contraste. Une augmentation de la diffusion se traduit par une atténuation plus rapide et une diminution du signal RMN. Les hyper-intensités ont pour origine l'augmentation de la densité protonique et du T2 de l'eau

musculaire qui impactent également le signal RMN de cette séquence. Ce sont donc les mêmes mécanismes, essentiellement l'augmentation du T2 de l'eau musculaire et non une diffusion accrue, qui permettent de détecter l'inflammation musculaire dans l'imagerie pondérée diffusion proposée par les auteurs et dans l'imagerie STIR pondérée T2 classique.

Deuxièmement, cette technique tout comme le STIR pondéré T2 est qualitative et tributaire du jugement subjectif du lecteur ainsi que des paramètres d'acquisition. Pour le suivi dans le temps des patients, mais également pour le diagnostic, la préférence doit autant que possible être donnée aux approches quantitatives qui génèrent des cartographies du T2 de l'eau musculaire et mesurent très précisément, de manière chiffrée, l'évolution de la maladie [2]. Une séquence standard d'imagerie par *spin echo* à temps d'évolution multiples le permet et les outils logiciels pour créer ces cartographies sont maintenant disponibles en accès libre.

Ces cartographies du T2 de l'eau musculaire ont une valeur prédictive. L'élévation du T2 de l'eau est corrélée à la destruction musculaire évaluée un an plus tard par l'augmentation de la fraction graisseuse musculaire, ceci dans les myopathies inflammatoires aussi bien que dans les dystrophies musculaires.

## Diffusion-weighted MRI to assess edema in inflammatory myopathies

### LIENS D'INTÉRÊT

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

**Pierre Carlier**  
 Université Paris-Saclay,  
 CEA, DRF  
 Service Hospitalier  
 Frédéric Joliot  
 Orsay, France  
**Contact**  
 pghrmc@gmail.com

## RÉFÉRENCES

1. Faruch M, Garcia AI, Del Amo M, *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging is useful for assessing inflammatory myopathies. *Muscle Nerve* 2019 ;59 : 555-60.
2. Carlier PG, Marty B, Scheidegger O, *et al.* Skeletal muscle quantitative nuclear magnetic resonance imaging and spectroscopy as an outcome measure for clinical trials. *J Neuromuscul Dis* 2016 ; 3 : 1-28.

# L'impact des symptômes musculaires et extramusculaires de la myopathie de Duchenne sur la vie sociale

Emmanuelle Salort-Campana

## Résumé

L'espérance de vie des patients atteints de myopathie de Duchenne (DMD) a considérablement augmenté ces dernières années grâce à une meilleure prise en charge pluridisciplinaire comprenant l'introduction des corticoïdes, la ventilation mécanique, la prévention pharmacologique de l'atteinte cardiaque, et la chirurgie rachidienne. Cet allongement de la survie est associé à la survenue de nouveaux symptômes variés (troubles gastro-intestinaux, troubles vésico-sphinctériens, troubles de la mastication, troubles vasomoteurs, ...) dont la prise en charge est complexe. Bien que ces nouvelles complications n'engagent que rarement le pronostic vital, elles ont probablement un impact majeur sur la vie sociale des patients. Afin d'étudier la prévalence et l'impact de ces symptômes chez les patients DMD à différents stades de leur maladie, les auteurs de l'article cité en référence [1] ont mené une étude transversale au sein d'une population de patients néerlandais au moyen d'un auto-questionnaire, le *Careful Care Questionnaire*, développé sur la base des recommandations internationales (échelles TREAT-NMD) et d'autres échelles validées dans la DMD. Le stade de la maladie était coté d'après l'échelle définie par Bushby *et al.* [2] qui se base sur les échelles fonctionnelles de Brooke (score fonctionnel évaluant la fonction des membres supérieurs) et de Vignos (évaluant la fonction des membres inférieurs). Une liste de 47 symptômes et de 3 questions ouvertes était présentée au patient. Si le patient présentait l'un des symptômes, il pouvait indiquer s'il avait été traité et dans quelle mesure ce symptôme limitait ses activités quotidiennes (0 = complètement non limitatif à 10 = complètement limitatif). Pour chaque symptôme rapporté, une prévalence supérieure à 25 % était considérée comme élevée et un score supérieur à 4 indiquait un fort impact. L'évaluation de la vie sociale utilisait l'échelle de participation à la réadaptation (USER-P) d'Utrecht comprenant 32 items évaluant la participation sociale dans trois dimensions. Sur 394 patients contactés, 84 ont répondu à l'enquête (taux de réponse global : 21,3 %). L'âge moyen était de 22 ans (5-50) ; 79,8 % des patients avaient perdu la marche. Plus de la moitié des patients étaient traités par corticoïdes (51 %). L'âge moyen des patients sans corticothérapie était significativement plus élevé que celui des utilisateurs de corticostéroïdes

(29,0 contre 15,8 ans). Dix-huit symptômes étaient fréquents (plus de 25 % des patients). Parmi ceux-ci, les manifestations ayant le plus gros impact dans les activités de la vie quotidienne (score > 4) étaient : la raideur musculaire, la fatigue, les myalgies, les rétractions, la diminution de l'efficacité de la toux, la froideur des mains et l'hypophonie. Ces symptômes ont été traités chez 8 à 57 % des patients. La raideur, la fatigue, les myalgies, l'obésité et les troubles de la mastication étaient les plus fréquents chez les patients encore marchants. Les difficultés à tousser, les problèmes articulaires, la froideur de certaines parties du corps, les problèmes de peau et les troubles de la mastication, de déglutition et d'élocution étaient significativement plus fréquents chez les patients à un stade non ambulatoire tardif. L'étude de corrélation entre les différents symptômes et l'USER-P a montré que les patients présentant une froideur des mains, un défaut d'intelligibilité de la parole ou des troubles de la mastication avaient un retentissement plus important sur la vie sociale. Ces résultats retrouvent donc une grande prévalence de symptômes variés avec un retentissement majeur sur la vie sociale de nombreux patients. Malgré la fréquence de ces manifestations, il n'est pas souvent proposé de traitement spécifique aux patients.

## Commentaire

Cet article fait écho aux journées organisées en juin 2022 sur la thématique des patients adultes atteints de DMD et de dystrophie musculaire de Becker par le groupe d'intérêt de l'AFM-Téléthon dédié aux « dystrophinopathies ». Les progrès de la prise en charge s'accompagnent d'un vieillissement de la population des patients DMD qui fait émerger de nouvelles problématiques dont la fréquence et le retentissement sur la vie quotidienne sont peu étudiés et globalement mal connus. Cette étude pointe la discordance entre l'impact majeur de ces symptômes sur la vie sociale et la rareté des propositions thérapeutiques (médicamenteuses ou non) et propose une photographie d'une population de patients ayant une DMD à un stade avancé. On peut tirer plusieurs enseignements de ce constat. D'une part, il est important de mieux caractériser ces manifestations afin de permettre leur dépistage plus précoce et systématique. D'autre part, cet allongement de la survie des patients doit conduire à un changement d'approche du patient. L'équipe soignante ne doit pas être

**Emmanuelle Salort-Campana**  
Centre de référence neuromusculaire  
CHU La Timone,  
Marseille, France

**Contact**  
emmanuelle.salort-campana@ap-hm.fr

uniquement centrée sur les interventions thérapeutiques ciblant les fonctions vitales mais se doit d'être davantage à l'écoute et proactive, en incitant les patients à faire part de leurs symptômes et en essayant de trouver ensemble les meilleures solutions destinées à améliorer leur qualité de vie.

## Impact of muscular and extramuscular symptoms of Duchenne muscular dystrophy on social life

### LIENS D'INTÉRÊT

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

### RÉFÉRENCES

1. Houwen-van Opstal SLS, Heutinck L, Jansen M, *et al.* Occurrence of symptoms in different stages of Duchenne muscular dystrophy and their impact on social participation. *Muscle Nerve* 2021 ; 64 : 701-9.
2. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, *et al.* Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010 ; 9 : 77-93.





## 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)

  
Alertes Myobase

  
Veille Maladies Neuromusculaires

- 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

Recherche...

Recherche avancée

FILTRES

Type de document

- Article (2442)
- Publication AFM (176)
- Thèse/Mémoire (107)
- Brève (302)

+ 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

## Des variants récessifs du gène *COL25A1* comme nouvelle cause d'arthrogrypose multiple congénitale avec dysinnervation des nerfs crâniens oculaires

Valérie Allamand

### Résumé

Une interaction correcte entre le collagène musculaire de type XXV (COLXXV) et ses récepteurs dérivés des motoneurons, les protéines tyrosine phosphatases  $\sigma$  et  $\delta$  (PTP  $\sigma/\delta$ ), est indispensable à l'innervation intramusculaire. Cependant, à ce jour, des variants récessifs pathogéniques du gène *COL25A1* n'ont été détectés que chez quelques patients avec des maladies impliquant, de manière isolée, une dysinnervation des nerfs crâniens oculaires. L'article commenté ici [1] rapporte des variants récessifs faux-sens ou d'épissage dans le gène *COL25A1* identifiés chez cinq patients issus de trois familles non apparentées et présentant un phénotype d'arthrogrypose multiple congénitale avec ou sans dysinnervation des nerfs crâniens oculaires. Les manifestations cliniques des patients les plus âgés sont restées stables au fil du temps, sans atteinte du système nerveux central. Cette étude élargit ainsi le spectre phénotypique et génotypique des pathologies liées au gène *COL25A1*. Elle apporte de nouvelles informations quant à la compréhension du processus très complexe qu'est l'innervation intramusculaire. Le COLXXV jouerait un rôle dans la régulation de l'innervation, non seulement des muscles extraoculaires, mais aussi des muscles bulbares, axiaux et segmentaires chez l'homme.

### Commentaire

Les maladies liées à une dysinnervation des nerfs crâniens oculaires (CCDD pour *Congenital cranial dysinnervation disorders*, terme consacré lors d'un atelier de l'European Neuromuscular Centre (ENMC) en 2002, regroupent plusieurs affections causées par des mutations dans différents gènes : le syndrome de Duane (gènes *MAFB*, *HOXA1*, *SALL4* et *CHN1*), la fibrose congénitale des muscles oculaires externes (gènes *PHOX2A*, *KIF21A*, *TUBB3*, *TUBB2B* et *COL25A1*), le syndrome de Möbius (gènes *PLXND1* et *REV3L*), le ptosis congénital (gène *COL25A1*) et la parésie faciale congénitale héréditaire. Ces maladies congénitales, initialement considérées comme étant dues à une anomalie primitivement musculaire des muscles oculaires, sont en fait causées par des anomalies

développementales des nerfs crâniens et de leurs noyaux, selon un mécanisme de dysinnervation primaire ou secondaire.

Le collagène de type XXV, impliqué dans plusieurs formes de CCDD, est un homotrimère formé par l'association de trois chaînes  $\alpha 1$ (XXV). Il fait partie des collagènes membranaires avec triple hélice interrompue (MACIT pour *membrane-associated collagen with interrupted triple helix*). Le gène *COL25A1* qui le code est principalement exprimé dans le cerveau, plus précisément au niveau de l'hippocampe et du lobe occipital. Le COLXXV, aussi connu sous le nom de précurseur de CLAC (pour *collagenous Alzheimer amyloid plaque component*), son produit de clivage par la convertase furine, a initialement été décrit comme un composant des plaques séniles dans le cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer [2]. Au cours du développement, il est aussi exprimé dans les muscles squelettiques [3, 4], lors de la myogenèse primaire, lorsque les myotubes sont formés. L'inactivation du gène *Col25a1* dans un modèle murin entraîne une létalité néonatale à cause d'anomalies sévères de la croissance des axones moteurs au cours du développement [3].

L'étude de Natera-de Benito et collaborateurs [1] étend donc, d'une part l'éventail clinique des maladies dues à des variants pathogéniques du gène *COL25A1*, et d'autre part le spectre génétique des gènes impliqués dans des phénotypes d'arthrogrypose multiple congénitale. De façon intéressante, les biopsies musculaires des patients de cette étude présentaient des caractéristiques myopathiques semblables à celles observées chez les patients atteints d'arthrogrypose multiplex congénitale liée au gène *ECEL1*, majoritairement exprimé dans les cellules neurales et jouant un rôle important dans l'arborisation axonale finale des nerfs moteurs vers la plaque motrice des muscles squelettiques.

**Recessive variants of the *COL25A1* gene as novel cause of arthrogryposis multiplex congenita with ocular cranial dysinnervation disorder**

### LIENS D'INTÉRÊT

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

**Valérie Allamand**  
Sorbonne Université,  
Inserm, Institut  
de Myologie,  
Centre de Recherche  
en Myologie,  
F-75013 Paris, France

**Contact**  
valerie.  
allamand@inserm.fr

## RÉFÉRENCES

1. Natera-de Benito D, Jurgens JA, Yeung A, *et al.* Recessive variants in *COL25A1* gene as novel cause of arthrogryposis multiplex congenita with ocular congenital cranial dysinnervation disorder. *Hum Mutat* 2022 ; 43 : 487-98.
2. Hashimoto T, Wakabayashi T, Watanabe A, *et al.* CLAC: a novel Alzheimer amyloid plaque component derived from a transmembrane precursor, CLAC-P/collagen type XXV. *EMBO J* 2002 2 ; 21 : 1524-34.
3. Tanaka T, Wakabayashi T, Oizumi H, *et al.* CLAC-P/collagen type XXV is required for the intramuscular innervation of motoneurons during neuromuscular development. *J Neurosci* 2014 ; 34 : 1370-9.
4. Gonçalves TJM, Boutillon F, Lefebvre S, *et al.* Collagen XXV promotes myoblast fusion during myogenic differentiation and muscle formation. *Sci Rep* 2019 10 ; 9 : 5878.

## 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/>

# Le Consortium Titine France : mieux comprendre pour mieux diagnostiquer

Aurélien Perrin, Gisèle Bonne, Mireille Cossée

Les titinopathies sont causées par des mutations du gène *TTN* localisé chez l'homme en 2q31.1. La titine est la plus grande protéine humaine connue à ce jour, son gène ayant la plus grande phase codante avec 364 exons. Avant l'avènement du séquençage à haut débit, la recherche de mutations se limitait à la région distale du gène, là où les toutes premières mutations avaient été identifiées (myopathie distale de Udd [1]). Ces dernières années, l'extension du séquençage à l'ensemble des exons du gène *TTN* dans la majorité des laboratoires de génétique moléculaire a révélé l'extrême complexité du diagnostic des titinopathies, du fait de leur grande hétérogénéité phénotypique mais aussi génotypique.

Les titinopathies sont des pathologies neuromusculaires très complexes pour différentes raisons : l'âge d'apparition des symptômes est très variable ; il existe une grande diversité des phénotypes sur le plan de l'atteinte musculaire (muscle cardiaque et/ou muscles squelettiques), des anomalies histologiques ou des modes de transmission possibles (autosomique dominant ou récessif). Par ailleurs, la grande fréquence de variants *TTN* bénins retrouvés dans la population générale [2] et la compréhension incomplète des mécanismes physiopathologiques des

titinopathies en général limitent l'interprétation des variants. Il en découle bien souvent une grande incertitude quant au caractère causal des variants détectés.

Face à ces difficultés, chacun des acteurs du diagnostic, qu'il soit clinicien, anatomopathologiste, radiologue, biologiste, généticien ou chercheur, se trouve face à des incertitudes quant à l'origine de la pathologie neuromusculaire. Il est impératif de confronter les arguments en faveur et en défaveur de cette étiologie. Pour les titinopathies, peut-être plus que pour d'autres pathologies neuromusculaires, il est d'autant plus important de faire la synthèse des éléments de preuve.

Suite à de nombreuses discussions au sein de la Filière neuromusculaire Filnemus, et sous son égide, il a été décidé de réunir toutes les bonnes volontés et toutes les expertises au sein d'un consortium français consacré aux pathologies liées à la titine. L'objectif est de faire un état des lieux des difficultés rencontrées et rassembler l'ensemble des acteurs du diagnostic et de la recherche autour des cas complexes de patients suspects de titinopathie.



Le Consortium Titine France a été créé en 2017 par Gisèle Bonne (SU, Inserm, Institut de Myologie, Paris) et Mireille Cossée (CHU et Université de Montpellier), respectivement coordonnatrices des commissions « recherche » et « diagnostic gé-

neurologique » de Filnemus. Les deux chargées de mission de ces commissions, Ferroudja Daidj et Emmanuelle Pion, ainsi que Aurélien Perrin, Ingénieur dans le groupe de recherche de Mireille Cossée, contribuent à l'animation du consortium.

**Aurélien Perrin**  
**Mireille Cossée**  
Laboratoire de Génétique Moléculaire  
Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier  
34093 Montpellier, France  
PhyMedExp, Université de Montpellier  
Inserm, CNRS, 34093 Montpellier, France  
**Gisèle Bonne**  
Sorbonne Université, Inserm, Institut de Myologie  
Centre de Recherche en Myologie  
F-75013 Paris, France  
**Aurélien Perrin**  
**Gisèle Bonne**  
**Mireille Cossée**  
Co-coordonnatrices du consortium titine France

**Contact**  
aurelien.perrin@ext.inserm.fr

Deux réunions par an, dont certaines en distanciel, sont organisées. Y sont présentées les avancées des recherches sur les titinopathies par les groupes de recherche de Filnemus, les projets de recherche collaboratifs à mettre en place, et les dossiers de patients suspects de titinopathie à discuter de façon pluridisciplinaire.

Les enjeux majeurs de ce groupe de travail sont d'améliorer le diagnostic des titinopathies en France et ainsi de contribuer à la diminution de l'errance diagnostique des patients et d'avancer dans la compréhension de ces pathologies et de leurs mécanismes physiopathologiques.

Les discussions toujours très riches permettent de développer des programmes de recherche. Par exemple, le Dr Mireille Cossée, a mis en place une étude financée en grande partie par l'AFM-Téléthon dont le but est « l'Amélioration du Diagnostic et l'étude de corrélation phénotype-génotype chez des patients MYOpathes suspects de TITinopathie en errance diagnostique » [3]. Les inclusions des patients, initialement loco-régionales, ont pu être étendues au niveau national grâce au travail collaboratif issu du consortium. Les réunions de concertation pluridisciplinaire du consortium permettent également un recensement des patients français atteints de titinopathies, et la constitution future d'une base de données dédiée. Le consortium

entend également exporter son expertise au niveau international à travers des projets collaboratifs. D'autres travaux et pistes de recherche sont actuellement en cours, toujours basés sur les discussions des particularités et également des traits communs des patients présentés dans le but de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques des titinopathies.

Tous les cliniciens et chercheurs intéressés par le sujet sont les bienvenus dans le consortium. Il suffit pour cela de se mettre en contact avec l'un des trois co-auteurs.

### The French Titin Consortium: a better understanding for a better diagnosis

#### LIENS D'INTÉRÊT

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

#### RÉFÉRENCES

1. Hackman P, Vihola A, Haravuori H, *et al.* Tibial muscular dystrophy is a titinopathy caused by mutations in TTN, the gene encoding the giant skeletal-muscle protein titin. *Am J Hum Genet* 2002 ; 71 : 492-500.
2. Akinrinade O, Koskenvuo JW, Alastalo TP. Prevalence of titin truncating variants in general population. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0145284.
3. Perrin A, Juntas Morales R, Rivier F, *et al.* The importance of an integrated genotype-phenotype strategy to unravel the molecular bases of titinopathies. *Neuromuscul Disord* 2020 ; 30 : 877-87.

**m/s**  
MUSCLES & SQUELETTE

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](http://WWW.MEDECINESCIENCES.ORG)

Abonnez-vous sur  
[WWW.MEDECINESCIENCES.ORG](http://WWW.MEDECINESCIENCES.ORG)

# AGENDA

## 2022

**12-17 septembre 2022** (Nice, France)  
**Congrès Myology 2022 couplé à Mito-Nice**  
[www.myology2022.org](http://www.myology2022.org)

**22 septembre 2022** (Paris, France)  
**13<sup>e</sup> journée interdisciplinaire du muscle inflammatoire (JIMI)**  
[journee-jimi@gmail.com](mailto:journee-jimi@gmail.com)

**22-26 septembre 2022** (Prague, République Tchèque)  
**49<sup>th</sup> European Muscle Conference**  
[www.emc2022prague.eu](http://www.emc2022prague.eu)

**30 septembre 2022** (Paris, France)  
**Journée du Réseau Syndromes Myasthéniques Congénitaux**  
[www.filmemus.org](http://www.filmemus.org)

**11-15 octobre 2022** (Halifax, Canada)  
**27<sup>e</sup> congrès de la World Muscle Society**  
[www.wms2022.com](http://www.wms2022.com)

**20-21 octobre 2022** (Paris, France)  
**Journées annuelles de la filière Filmemus**  
[www.filmemus.org](http://www.filmemus.org)

**6-8 novembre 2022** (Berlin, Allemagne)  
**Imaging in neuromuscular disease conference**  
[www.conference.myo-mri.eu](http://www.conference.myo-mri.eu)

**10-11 novembre 2022** (Martinique, France)  
**Journées Caraïbennes des Maladies Orphelines**  
[jcmo@caribcongres.com](mailto:jcmo@caribcongres.com)

**23-25 novembre 2022** (Toulouse, France)  
**Journées de la Société Française de Myologie (JSFM)**  
[www.sfmmyologie.org](http://www.sfmmyologie.org)

**1-3 décembre 2022** (Quito, Equateur)  
**École euro-latino-américaine de myologie**  
Lien à venir

**2 décembre 2022** (Paris, France)  
**Journée rhabdomyolyses (G2M et Filmemus)**  
[www.filmemus.org](http://www.filmemus.org)

**7-9 décembre 2022** (Vancouver, Canada)  
**7<sup>e</sup> Congrès du Treat-NMD**  
<https://treat-nmd-conference.org>

## 2023

**18-20 janvier 2023** (Marseille, France)  
**Congrès annuel de la Société Française de Neuropédiatrie**  
[www.sfneuroped.fr](http://www.sfneuroped.fr)

**4-7 avril 2023** (Lyon, France)  
**Journées de Neurologie de Langue Française**  
[www.jnlf.fr](http://www.jnlf.fr)

**22-28 avril 2023** (Boston, USA)  
**75<sup>th</sup> American Academy of Neurology meeting**  
[www.aan.com](http://www.aan.com)

**21-24 juin 2023** (Prague, République Tchèque)  
**15<sup>e</sup> conférence de la société européenne de neuropédiatre (EPNS)**  
[www.epns.info](http://www.epns.info)

**1-4 juillet 2023** (Budapest, Hongrie)  
**9<sup>e</sup> congrès de l'European Academy of Neurology**  
[www.ean.org](http://www.ean.org)

**3-7 octobre 2023** (Charleston, USA)  
**28<sup>e</sup> congrès de la World Muscle Society**  
[www.wms2023.com](http://www.wms2023.com)