UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2022 2022 TOU3 1683

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Cécile VELIA

le 11 octobre 2022

MYOTILINOPATHIE : DESCRIPTION DU PHENOTYPE CLINIQUE, ELECTROMYOGRAPHIQUE, RADIOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE D'UNE COHORTE DE 12 PATIENTS DU SUD-OUEST DE LA FRANCE

Directeur de thèse : Dr Vincent FABRY

JURY

Monsieur le Professeur Vincent LARRUE	Président
Madame le Professeur Marie FARUCH	Assesseur
Madame le Professeur Emmanuelle URO-COSTE	Assesseur
Monsieur le Docteur Vincent FABRY	Assesseur
Monsieur le Docteur Guilhem SOLE	Suppléant
Monsieur le Docteur Pascal CINTAS	Invité

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux
Tableau des personnels HU de médecine
Mars 2022

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Emérites

Professeur ARLET Philippe
Professeur BOUTAULT Franck
Professeur CARON Philippe
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CHAP Hugues
Professeur GRAND Alain
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LAURENT Guy
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MARCHOU Bruno
Professeur PERRET Bertrand
Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur RIVIERE Daniel
Professeur ROUGE Daniel

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire
M. BUREAU Christophe	Hépato-Gastro-Entérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chir. Orthopédique et Traumatologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GAME Xavier	Urologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

P.U. Médecine générale
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
Mme RUYSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale
M. MESTHÉ Pierre
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeurs Associés

Professeur Associé de Médecine Générale
M. ABITTEBOUL Yves
Mme BOURGEOIS Odile
M. BOYER Pierre
M. CHICOULAA Bruno
Mme IRI-DELAHAYE Motoko
M. PIPONNIER David
M. POUTRAIN Jean-Christophe
M. STILLMUNKES André

Professeur Associé de Bactériologie-Hygiène
Mme MALAVAUD Sandra

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme BREHIN Camille	Pneumologie
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme DE GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme FREYENS Anne
Mme LATROUS Leila
Mme PUECH Marielle

Monsieur le Professeur Vincent LARRUE,

Président du Jury

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Neurologie

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.
Je vous suis reconnaissante pour les enseignements et la rigueur que vous m'avez inculqués dès le début de mon internat.
Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Madame le Professeur Marie FARUCH,

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Radiologie

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger dans ce jury et de juger mon travail.
C'est un privilège de pouvoir bénéficier de votre expertise dans ce domaine des maladies neuromusculaires.
Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Madame le Professeur Emmanuelle URO-COSTE,

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Anatomie et Cytologie Pathologiques

Je vous remercie de l'enthousiasme que vous avez montré à l'égard de ce sujet de thèse et d'avoir accepté de juger mon travail. J'en suis honorée.
Votre expertise dans le domaine est un atout majeur.
Vous trouverez ici l'expression de ma respectueuse considération.

Monsieur le Docteur Vincent FABRY,

Praticien Hospitalier en Neurologie

Cher Vincent,

C’est un honneur et un plaisir d’avoir travaillé sous ta direction.

Je te suis reconnaissante pour tout ce que tu m’as appris avec patience et bienveillance et pour tes encouragements.

Je te remercie pour la qualité de ta pédagogie, ton dynamisme et ton dévouement pour les patients et pour les internes.

Je veux te témoigner toute ma gratitude et un respect sincère.

Monsieur le Docteur Guilhem SOLE,

Praticien Hospitalier en Neurologie

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury.
Je vous remercie pour votre aide précieuse.
Veuillez accepter l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Pascal CINTAS,

Praticien Hospitalier en Neurologie

Je tenais à te remercier d'avoir accepté de faire partie de ce jury, j'en suis très honorée. J'admire profondément l'étendue de tes connaissances et la bienveillance avec laquelle tu m'as prodigué tes enseignements.
J'ai été touchée par ton humilité et ton humanité envers les patients, des plus petits aux plus grands.
Je te prie d'accepter mes remerciements les plus sincères et l'expression de mon profond respect.

A Madame le Docteur LAMBEAUX Constance, pour votre aide inestimable. La relecture des IRM musculaires avec vous a été très enrichissante pour moi. Je vous en suis profondément reconnaissante et je vous témoigne tout mon respect.

A mes Maîtres, qui m'ont tant appris, j'espère être digne de vos enseignements.

A Jérémie, pour votre implication dans notre formation et pour la finesse sémiologique que vous nous transmettez.

A Cédric, mon premier chef de clinique, dont la rigueur et le sens du devoir envers les patients sont pour moi un exemple.

A Fleur, pour tes savoirs et savoir-faire que tu m'as transmis avec la délicatesse qui est la tienne.

A Adrien, pour l'intérêt que tu as éveillé chez moi pour la neurologie inflammatoire.

A Florence, qui m'a introduit à l'épileptologie, avec tant de sérieux.

A Blandine, pour ton enthousiasme espiègle quand tu veux nous faire deviner un diagnostic en consultation. Je te remercie pour tout ce que tu m'as appris.

A Anne et Pierre, pour ce stage si enrichissant, pour votre bonne humeur et votre passion communicative.

A l'équipe médicale du CH de Cahors auprès de qui j'ai passé un semestre stimulant.

Veuillez accepter l'expression de mon grand respect.

Aux équipes paramédicales des services de neurologie, dont le dynamisme et la bonne humeur rendent les journées (et les nuits) plus douces.

A mes co-internes, pour votre soutien dans les moments difficiles et votre gaité débordante. Vous êtes des personnes incroyables !

A Léa, l'aventurière, le tourbillon d'énergie

A Florine et Andréa, à votre créativité foisonnante
A Florine, l'indépendante
A Andréa, l'authentique

A Laurine, la douceur et la détermination incarnées

A Hélène, ta curiosité et ton imprévisibilité

A Anne, l'artiste pétillante, à ton grain de folie

A mes parents, mes confidents,
A votre soutien sans faille,
A votre courage,
A l'amour sincère et immense que vous vous portez,
Je vous aime de tout mon cœur, « plus que la prunelle de mes yeux »

A Jim, j'aurais aimé grandir à tes côtés

A toute ma famille,
Mamie Virginie, à la petite fille qui courait dans la cour de l'école primaire pour ne pas qu'on remarque qu'elle portait des chaussures trop grandes pour elle
Papy Gaby, au jeune homme fougueux qui a fini au cachot de la caserne, sous fond d'une sombre histoire de steak et de banane
Mamie Suzie, à ton amour pour ta famille et à nos futurs projets tricot
Papy Michel, à la chaussette que tu aurais préféré garder le jour de cette consultation
Tonton Hervé, pour ta grande sagesse,
Tonton Gilbert, pour ta gentillesse aussi douce que le miel de ta ruche
Marraine Marie, pour ta force exemplaire,
Delphine, ma cousine, à ta maturité affirmée qui cache une délicate fragilité

A mon île,
Mon petit caillou, aux couleurs intenses,
Au bleu profond de l'océan Indien,
A son camaïeu de vert qui adoucie les reliefs escarpés des cirques,
Au mauve tendre des jacarandas,
Au rouge vif des flamboyants en décembre,
A sa lumière si particulière,
Au lever du soleil sur la route des plaines,
A la tiédeur du sable noir à la fin de journée,
A son ciel rougeoyant quand le volcan « y pète »,
A ses fruits délicieux et sa cuisine réconfortante,
A la musicalité de sa langue,
A son métissage unique,
A mes racines.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS

I. INTRODUCTION 1

A. LA MYOTILINE, PROTEINE SARCOMERIQUE DE LA STRIE Z 1

1. Architecture et physiologie musculaire 1

2. La myotiline : structure, fonction et expression 5

B. MUTATIONS DE LA MYOTILINE ET PATHOGENICITE 11

1. Les mutations du gène de la myotiline 11

2. Interactions protéiques 12

3. Agrégats myofibrillaires 12

C. LES MYOTILINOPATHIES 19

1. Concept de myotilinopathie 19

2. Caractéristiques électro-cliniques 23

3. Caractéristiques radiologiques 24

4. Caractéristiques anatomopathologiques 26

D. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS 36

1. Les myopathies myofibrillaires 36

2. Les dystrophies musculaires des ceintures 41

3. La myosite à inclusion 43

E. OBJECTIF DE L'ETUDE 44

II. MATERIEL ET METHODE 45

A. CADRE DU PROTOCOLE 45

B. POPULATION 45

C. DONNEES CLINIQUES 45

D. DONNEES RADIOLOGIQUES 46

E. DONNEES HISTOLOGIQUES 47

D. ANALYSES STATISTIQUES 47

III. RESULTATS 48

A. DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES 48

B. DONNEES IRM 53

C. DONNEES HISTOLOGIQUES 54

D. DONNEES GENETIQUES 54

II. DISCUSSION 62

C. UN PHENOTYPE CLINIQUE HETEROGENE 62

D. UN PATTERN RADIOLOGIQUE SINGULIER, NON SPECIFIQUE 63

E. CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES 64

F. CARACTERISTIQUES GENETIQUES 64

G. APPORTS 65

H. LIMITES 65

III. CONCLUSION 67

IV. BIBLIOGRAPHIE 68

LISTE DES ABREVATIONS

A : achiléenne

AD : autosomique dominant

ADD adducteur

ADP : adénosine diphosphate

AR : autosomique récessif

ATP : adénosine triphosphate

CK : créatine kinase

COX : cyclo-oxygénase

DLL : distal lower limb

DUL : distal upper limb

F : familial ou féminin

FATZ-1 : Filamin-, Actinin and Telethonin-binding protein of Z-disc

HES : Hématoxyline – Eosine – Safran

HRR : région riche en résidus hydrophobes

IC : intervalle de confiance

Ig : Immunoglobuline

IJ : ischio-jambiers

IO : interosseux

LGMD : limb-girdle muscular dystrophy pour dystrophie musculaire des ceintures

M : masculin

ME : microscope électronique

MFM : myopathies myofibrillaires

MI : membre inférieur

MO : microscope optique

MRC : Medical Research Council

MS : membre supérieur

NA : non applicable

NF : non faisable

PDLL : proximo-distal lower limb

PDUL : proximo-distal upper limb

Pi : phosphate inorganique

PLL : proximal lower limb

PUL : proximal upper limb

R : rotulienne

SCM : sterno-cléido-mastoïdien

SNIP : sniff nasal inspiratory pressure

SRR : région riche en sérine

TA : tibial antérieur

TTID : titin immunoglobulin domain protein

UPS : système ubiquitine – protéasome

ZASP : Z band Alternately Spliced PDZ-containing protein

I. INTRODUCTION

Les myotilinopathies sont des myopathies causées par un variant pathogène du gène MYOT codant pour la myotiline, protéine sarcomérique du disque Z.

Il s'agit de myopathies d'installation tardive à l'âge adulte, dont le phénotype clinique est hétérogène et peu spécifique. Les examens électromyographiques, radiologiques et histologiques apportent des données complémentaires permettant d'en évoquer le diagnostic parmi le large spectre des myopathies tardives. Mais le diagnostic repose surtout à l'heure actuelle sur le séquençage haut débit d'un panel de gènes impliqués dans les myopathies myofibrillaires et les dystrophies musculaires, qui permet d'identifier un variant pathogène du gène MYOT.

Parmi les examens paracliniques dont nous disposons, l'IRM musculaire occupe une place singulière. Prolongement de l'examen clinique, elle confirme l'atteinte des muscles déficitaires et révèle l'atteinte infraclinique d'autres muscles. Cette modalité d'imagerie permet donc de discerner des patterns radiologiques en fonction des muscles atteints et inversement épargnés. Enfin, elle précède la réalisation de la biopsie musculaire en ciblant le muscle à prélever.

L'objectif de cette étude est de déterminer le phénotype clinique, électromyographique, radiologique et histologique d'une cohorte de patients suivis dans les centres de référence des pathologies neuromusculaires de Toulouse et de Bordeaux pour une myopathie liée à une mutation du gène MYOT et de comparer nos résultats avec les données de la littérature.

A. LA MYOTILINE, PROTEINE SARCOMERIQUE DE LA STRIE Z

1. Architecture et physiologie musculaire (1)

Le muscle strié squelettique est un tissu contractile dont la fonction est de générer force et mouvement. Le muscle squelettique recouvert par un épimysium est constitué de faisceaux de fibres musculaires délimités par un périmysium où circulent artères, veines et terminaisons nerveuses et chaque fibre musculaire est entourée d'un endomysium (Figure 1).

La fibre musculaire correspond à la cellule musculaire ou rhabdomyocyte. Elle est composée (Figure 2) :

- D'une membrane plasmique appelée plasmalemme et d'une lame basale (revêtement externe composé d'une fine couche de substance polysaccharidique contenant du collagène) qui forment le sarcolemme.
- D'un cytoplasme appelé sarcoplasme, qui renferme une grande quantité de glycogène et de myoglobine.
- De tubules, qui sont des extensions du sarcolemme à l'intérieur du sarcoplasme. Les tubules transverses assurent la communication et le transfert des substances à travers la cellule musculaire. Les tubules longitudinaux formant le réticulum sarcoplasmique stockent le calcium autour des myofibrilles.
- De myofibrilles, résultant de l'assemblage successif de sarcomères.

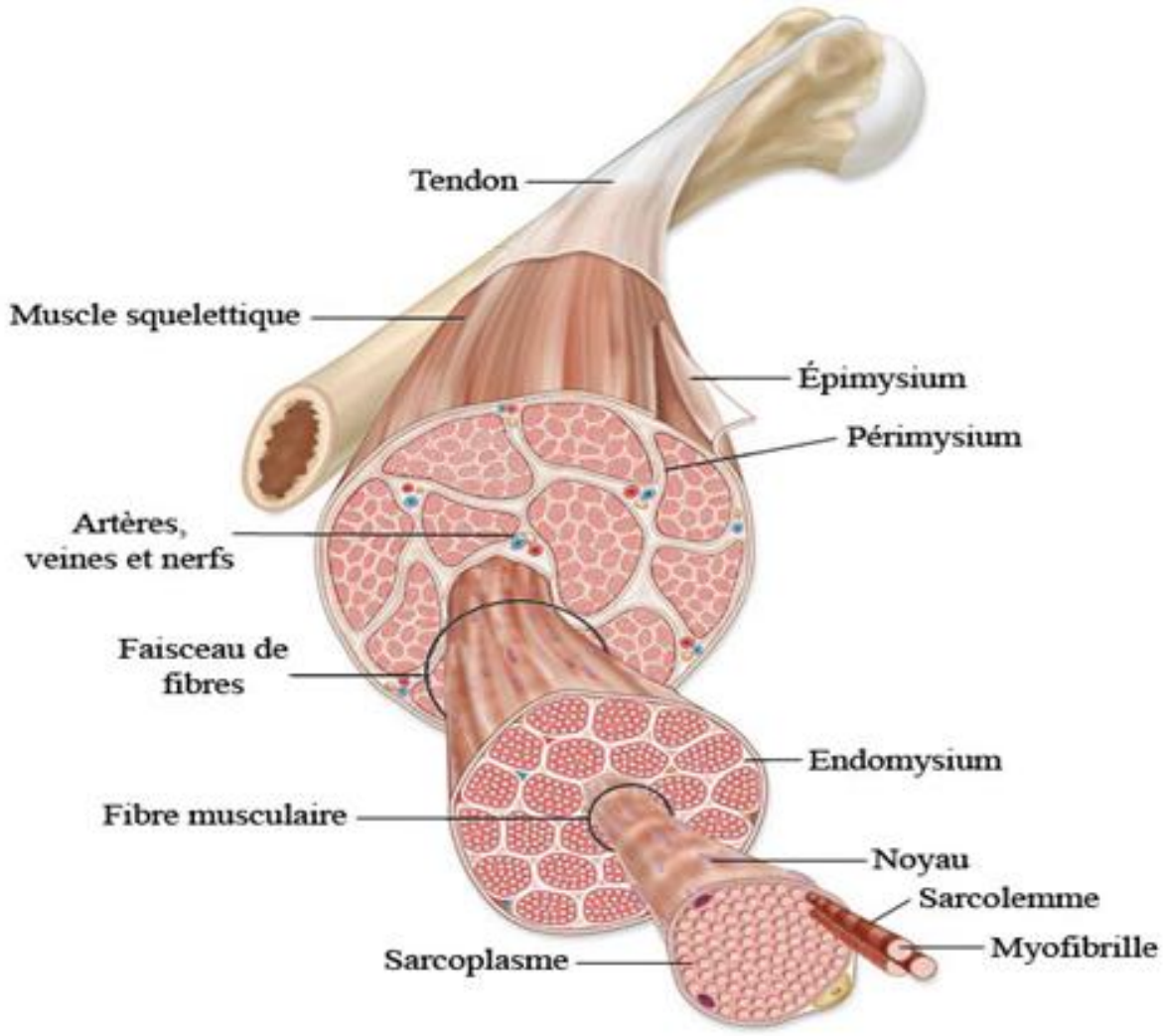


Figure 1 : Anatomie du muscule strié squelettique, adapté du site http://academic.kellogg.cc.mi.us/

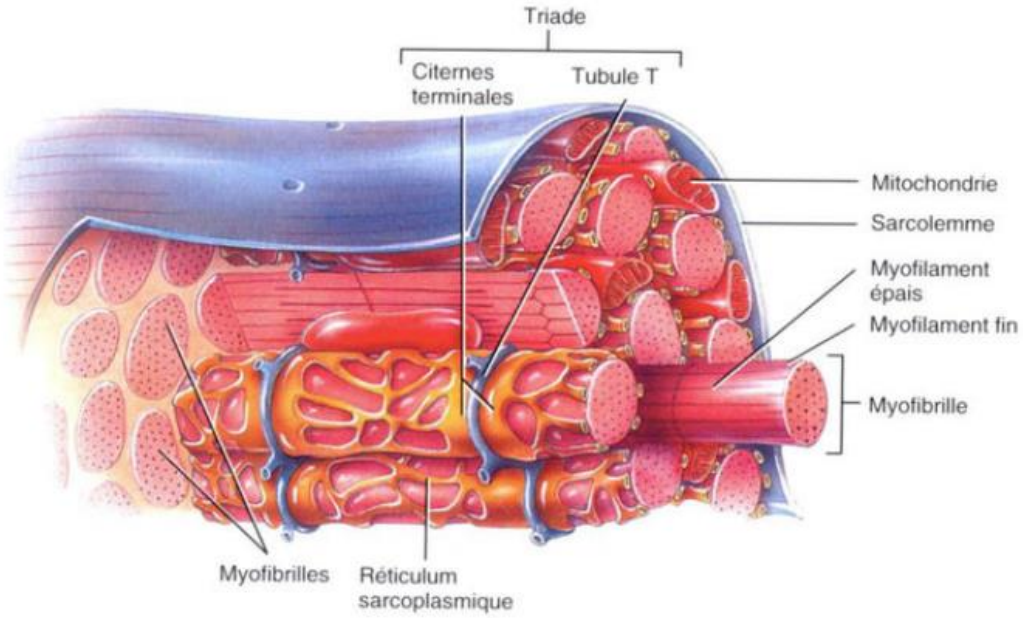


Figure 2 : Ultrastructure d'une fibre musculaire, d'après Tortora G. et Grabowski SR., 2001

Le sarcomère est l'unité fondamentale contractile de la myofibrille, composé d'un maillage protéique complexe dynamique (Figure 3 et 4) qui rend compte des propriétés du muscle (excitabilité, contractilité, élasticité, extensibilité, plasticité).

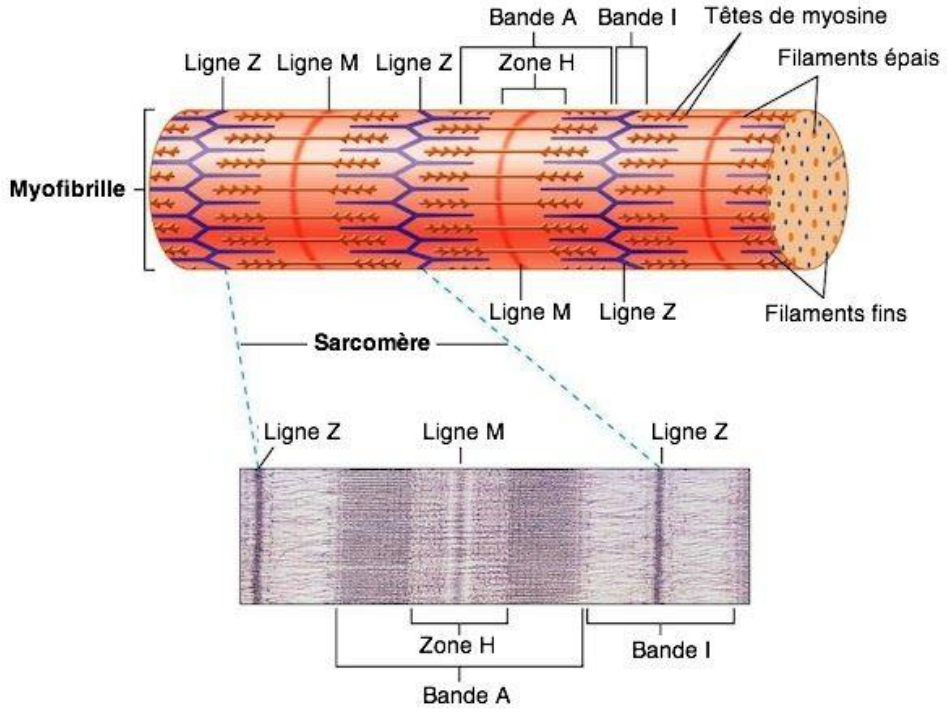


Figure 3 : Sarcomère au microscope électronique et représentation schématique, d'après http://recap-ide.blogspot.com/

Le motoneurone véhicule le potentiel d'action moteur jusqu'à la synapse avec plusieurs fibres musculaires formant une unité motrice.

Au niveau de la synapse, ce potentiel d'action déclenche la sécrétion d'un neurotransmetteur, l'acétylcholine qui se fixe sur les récepteurs spécifiques du sarcolemme.

L'ouverture des canaux ioniques membranaires permet l'entrée de sodium dans la cellule musculaire entraînant une dépolarisation qui est à l'origine d'un potentiel d'action musculaire.

Cette impulsion électrique se propage à l'intérieur de la cellule par le réseau des tubules transverses et du réticulum sarcoplasmique libérant des ions calcium dans le sarcoplasme.

Les ions calcium se lient à la troponine, ce qui fait basculer les molécules de tropomyosine, découvrant ainsi les sites actifs au niveau des filaments d'actine. Les têtes de myosine s'y attachent grâce à l'énergie libérée par l'hydrolyse de l'ATP (adénosine triphosphate) en ADP et Pi (adénosine diphosphate et phosphate inorganique) par l'ATPase située sur la tête de la myosine. Se forme alors un pont d'actine-myosine.

Le glissement des filaments épais de myosine sur les filaments fins d'actine induit un raccourcissement des sarcomères et donc une contraction musculaire.

Le relâchement s'effectue après repompage du calcium dans le réticulum sarcoplasmique grâce à des pompes ATP dépendantes. La troponine et la tropomyosine retrouvent alors leur position initiale, masquant les sites de liaison.

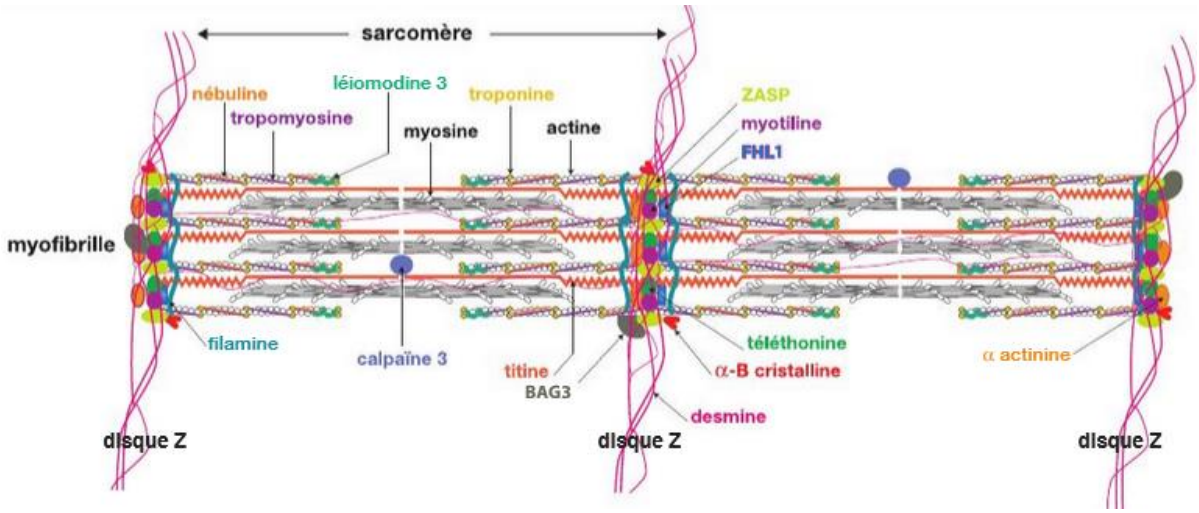


Figure 4 : Protéines constitutives du sarcomère, d'après AFM téléthon

Les protéines de la strie Z jouent un rôle dans l'assemblage, l'intégrité structurale et la fonction du sarcomère (Figure 5). L'alpha-actinine, dont le rôle est d'ancrer les filaments d'actine F issus de sarcomères adjacents, en fait partie, de même que la myotiline qui joue un rôle clé dans l'organisation et la stabilité du sarcomère.

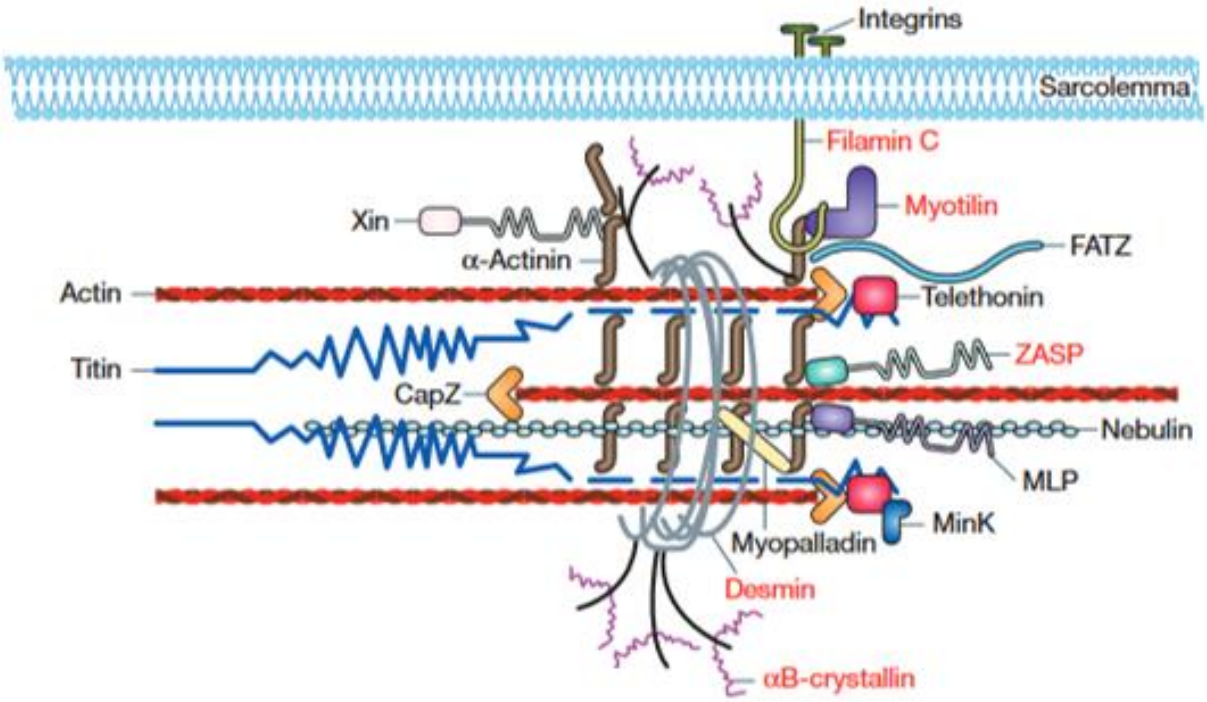


Figure 5 : Organisation du disque Z, d'après Ferrer et Olivé, 2008 (2)

2. La myotiline : structure, fonction et expression

La myotiline est codée par le gène MYOT (Figure 6 et 7) (ou TTID, pour Titin Immunoglobulin Domain Protein), situé sur le chromosome 5q31 (3)**,** qui contient 10 exons et dont la séquence est hautement conservée parmi les espèces (4). Il s'agit d'une protéine sarcomérique de 57 kDa composée de 498 acides aminés (Figure 8), localisée au niveau de la strie Z.

Figure 6 : Représentation du gène de la myotiline, d'après Salmikangas, 1999 (3)
Les exons sont représentés par les bandes verticales.

```
        10         20         30         40         50
MFNYERPKHF IQSQNPCGSR LQPPGPETSS FSSQTKQSSI IIQPRQCTEQ
        60         70         80         90        100
RFSASSTLSS HITMSSSAFP ASPKQHAGSN PGQRVTTTYN QSPASFLSSI
       110        120        130        140        150
LPSQPDYNSS KIPSAMDSNY QQSSAGQPIN AKPSQTANAK PIPRTPDHEI
       160        170        180        190        200
QGSKEALIQD LERKLKCKDT LLHNGNQRLT YEEKMARRLL GPQNAAAVFQ
       210        220        230        240        250
AQDDSGAQDS QQHNSEHARL QVPTSQVRSR STSRGDVNDQ DAIQEKFYPP
       260        270        280        290        300
RFIQVPENMS IDEGRFCRMD FKVSGLPAPD VSWYLNGRTV QSDDLHKMIV
       310        320        330        340        350
SEKGLHSLIF EVVRASDAGA YACVAKNRAG EATFTVQLDV LAKEHKRAPM
       360        370        380        390        400
FIYKPQSKKV LEGDSVKLEC QISAIPPPKL FWKRNNEMVQ FNTDRISLYQ
       410        420        430        440        450
DNTGRVTLLI KDVNKKDAGW YTVSAVNEAG VTTCNTRLDV TARPNQTLPA
       460        470        480        490
PKQLRVRPTF SKYLALNGKG LNVKQAFNPE GEFQRLAAQS GLYESEEL
```

Figure 7 : Structure primaire de la myotiline, d'après UNIPROT, s.d.

Figure 8 : Représentation de la myotiline, d'après Nandelstadh et al, 2005 (5)

L'extrémité N-terminale, unique, est riche en sérine et en résidus hydrophobes.

L'extrémité C-terminale contient deux domaines Ig-like, arborant une certaine plasticité / flexibilité (6), permettant la formation d'homodimère antiparallèle (3,7).

La myotiline relie les filaments d'actine entre eux, bâtissant des entrelacs épais et stables, qui préviennent la dépolymérisation des filaments d'actine (7). Cette interaction résulte d'une liaison électrostatique directe entre l'actine F (8) et les domaines Ig-like de la myotiline (7) renforcée par les régions flanquantes (5) (Figure 9 et 10). La délétion des domaines Ig-like affaiblit cette liaison mais ne l'entrave pas.

L'organisation des filaments d'actine est consolidée par la liaison de l'extrémité N-terminale de la myotiline et l'extrémité C-terminale de l'alpha-actinine contenant des répétitions spectrine-like R3 et R4 (3). (Figure 11)

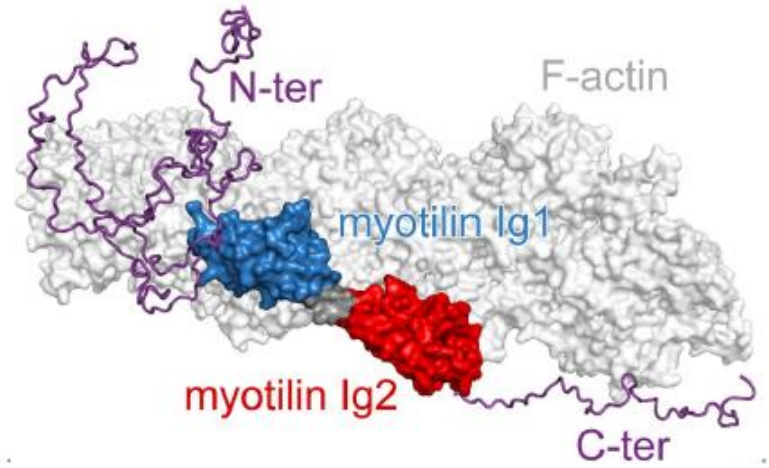


Figure 9 : Modélisation de l'interaction entre l'actine F et la myotiline, d'après Kostan et al, 2021 (8)

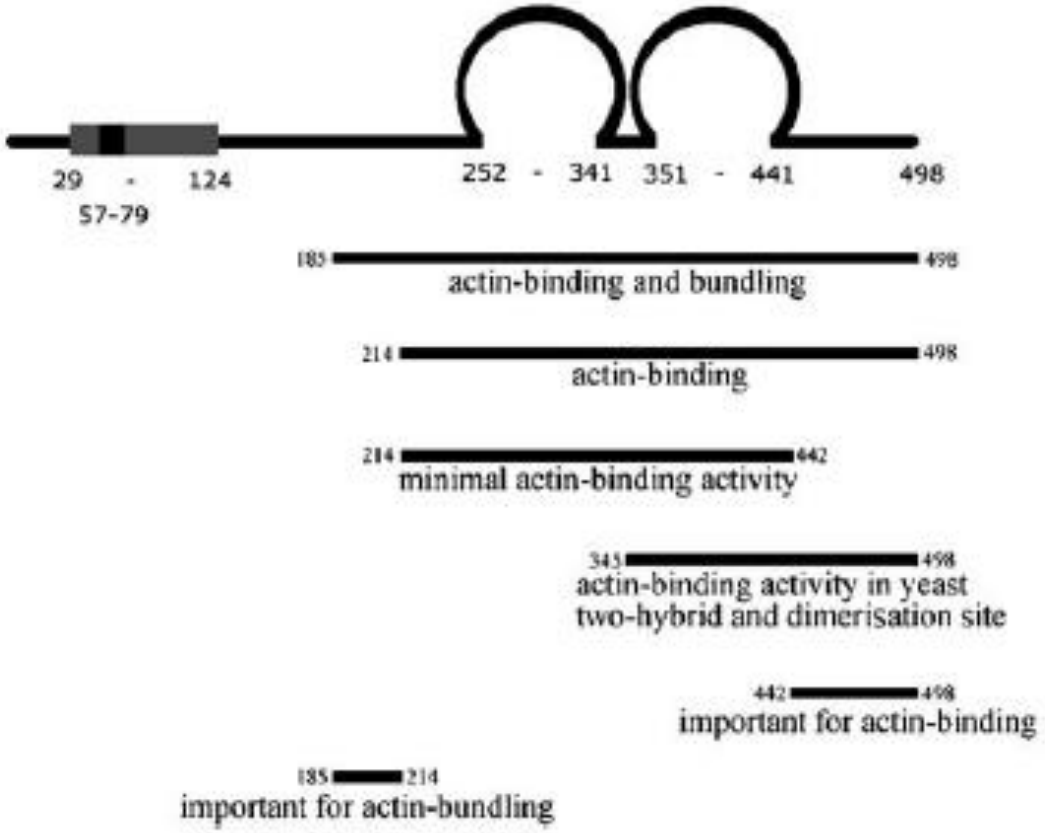


Figure 10 : Régions d'importance de la myotiline dans la liaison et l'empaquetage des filaments d'actine, d'après Nandelstadh et al, 2005 (5)

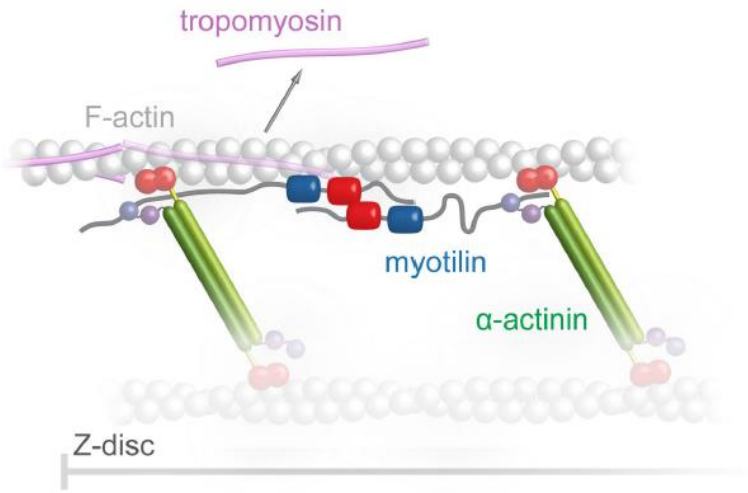


Figure 11 : Interaction entre la myotiline, l'actine F et l'alpha-actinine, d'après Kostan et al, 2021 (8)

Ce trio (actine, alpha-actinine et myotiline) se lie à une autre protéine sarcomérique nommée ZASP (Z band alternately spliced PDZ-containing protein) ou Cypher/LDB3/Oracle, qui participe à l'intégrité structurale de la strie Z (9).

D'autre part, la myotiline contribue à l'ancrage du sarcomère au sarcolemme par sa liaison à la filamine C qui s'attache au sarcolemme soit via le complexe intégrine soit via le complexe dystroglycane – sarcoglycane (Figure 12).

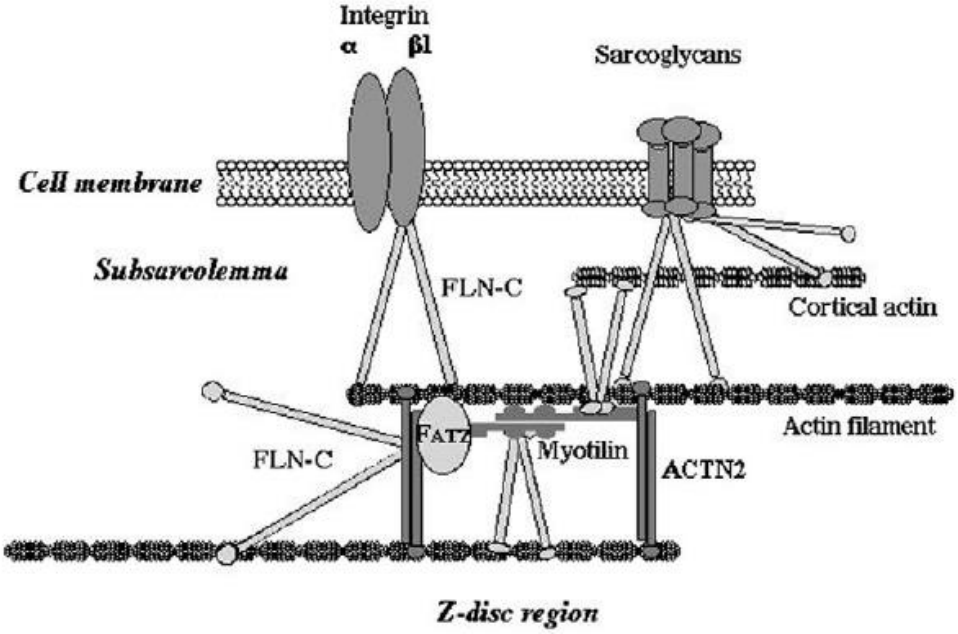


Figure 12 : Ancrage au sarcolemme médié par l'interaction entre la filamine (FLN) C, FATZ-1 et la myotiline, d'après Gontier et al., 2005 (10)

La liaison entre la myotiline et la filamine C est directe ou indirecte par l'intermédiaire de FATZ-1 (filamin-, actinin and telethonin-binding protein of Z-disc). L''extrémité N-terminale de la filamine C comportant un domaine Ig-like avec une insertion unique de 78 acides aminés se lie au domaine Ig-like de la myotiline (11) et FATZ-1 se lie à la fois à la myotiline via son extrémité C-terminale et aux filamines via son extrémité N ou C-terminale (10).

La myotiline interagit donc avec l'actine F, l'alpha-actine, la filamine C, FATZ/myozenin/calsarcin, et ZASP/cypher, au niveau de la strie Z. (Figure 13)

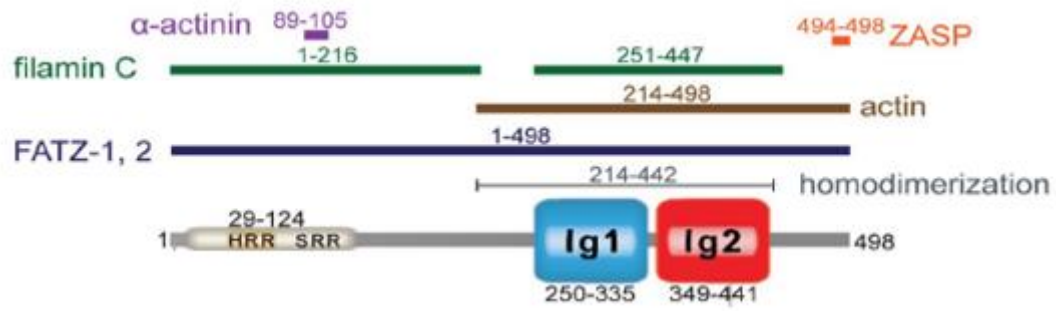


Figure 13 : Représentation des sites de liaison de la myotiline avec l'actine, l'alpha-actinine, ZASP, la filamine C et FATZ, d'après Puž et al., 2017 (6)

La myotiline est donc une protéine importante du disque Z dont l'expression est étroitement régulée et restreinte (3,4,12) aux muscles squelettiques et à moindre degré dans le muscle cardiaque, au niveau de la strie Z. Un contingent mineur est retrouvé au niveau des ganglions nerveux périphériques (4).

La myofibrillogenèse est un processus complexe (13,14) permettant la formation et le maintien de l'intégrité des muscles. L'expression de la myotiline survient tardivement au cours de la myofibrillogenèse (4). Au stade de prémyofibrilles, les corps Z forment de petits agrégats amorphes qui contiennent des protéines d'alpha-actinine et d'actine F reliées entre elles par la myosine IIB non musculaire, ainsi que des protéines liées à l'actine telles que la myotiline, FATZ, ZASP, la filamine et la nébuline (15). Au stade de myofibrilles naissantes, les corps Z s'alignent et des filaments épais de myosine associés à la titine se forment. Au stade de myofibrille mature, les corps Z alignés forment les stries Z et les filaments épais s'alignent pour former la bande A par à l'adjonction des protéines de la bande M. Pour finir les prémyofibrilles s'accolent aux myofibrilles existantes conduisant à leur élongation. (Figure 14)

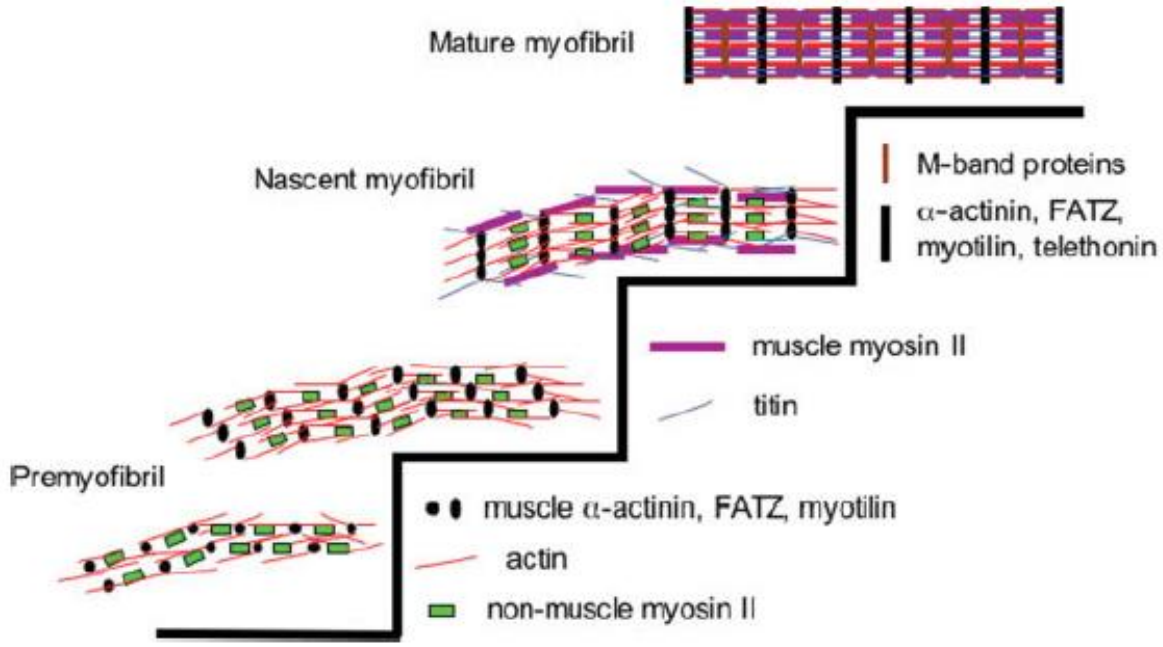


Figure 14 : Modèle de myofibrillogenèse, d'après Stout et al, 2008 (16)

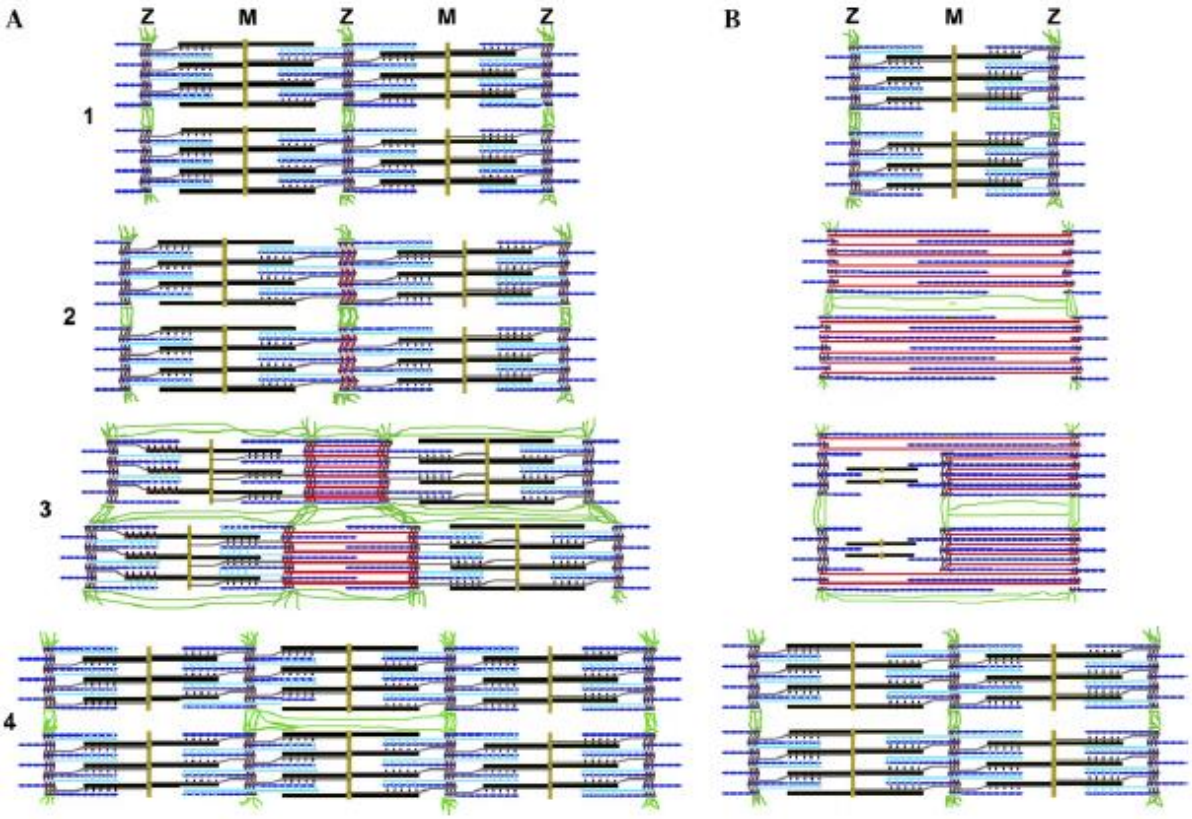


Figure 15 : Remodelage myofibrillaire, d'après Carlsson et al., 2007 (17)

Myosine (noir), actine (bleu foncé), titine (gris), nébuline (bleu clair), alpha-actinine (rouge foncé) desmine (vert) et myotiline (rouge) sont représentés

Les myofibrilles matures sont des structures dynamiques. Le renouvellement des différents constituants s'opère par un échange entre les protéines de la bande Z et les protéines du pool cytoplasmique et ne nécessite pas le désassemblage puis le réassemblage des sarcomères.

Cette myofibrillogenèse intervient également lors de la réparation des lésions des myofibrilles induites par l'exercice dans des muscles sains. La quantité de myotiline y est augmentée, ce qui en fait un marqueur du remodelage myofibrillaire. Les nouveaux sarcomères se forment soit par division d'un disque Z existant soit par réintégration d'alpha-actinine et des protéines du disque Z à l'intérieur d'un sarcomère élargi. (17) (Figure 15)

Ces échanges sont cependant moins importants qu'aux stades de corps Z, ce qui suggère qu'au fil de de la transition des corps Z aux stries Z, l'incorporation de nouvelles protéines et leurs interactions confèrent une certaine stabilité au sarcomère (14,15).

B. MUTATIONS DE LA MYOTILINE ET PATHOGENICITE

Ces données suggèrent que la myotiline joue un rôle important dans l'organisation et le maintien de l'intégrité des stries Z. Les mutations du gène de la myotiline sont impliquées dans la survenue de myopathies tardives que l'on regroupe sous le terme de myotilinopathies. Les myotilinopathies partagent les caractéristiques histologiques des dystrophies musculaires des ceintures et des myopathies myofibrillaires qui sont respectivement définies par la présence de lésions dystrophiques (associant nécrose et régénération) et d'agrégats myofibrillaires avec désorganisation des stries Z. Les mécanismes physiopathologiques des mutations de la myotiline sont complexes et ne sont pas entièrement élucidés.

1. Les mutations du gène de la myotiline

A ce jour, 11 variants faux-sens pathogènes du gène MYOT codant pour la myotiline ont été identifiés (Tableau 1). La majorité d'entre eux (sept) sont situés au niveau de la région riche en sérine (SRR) et en résidus hydrophobes (HRR) de l'exon 2 : Ser60Cys, Ser60Phe, Ser55Phe, Ser39Phe, Ser95Ile, Thr57Ile, Lys36Glu. Seul un variant est situé au niveau du domaine Ig-like de l'exon 9 : Arg405Lys. Ces mutations entraînent pour la plupart une substitution d'un résidu chargé en un résidu hydrophobe (8).

La transmission est autosomique dominante. Seul un cas de transmission récessive a été rapporté (18). Il existe des cas de novo, d'allure sporadique.

Tableau 1 : Mutations du gène de la myotiline

Séquence de la protéine	Séquence de l'ADN codant	Première description
p. Arg6His	c.17G>A	(19)
p. Arg6Gly	c.16C>G	(18)
p. Lys36Glu	c. 106A>G	(20)
p. Ser39Phe	c. 116C>T	(21–23)
p. Ser55Phe	c. 164 C>T	(24)
p. Thr57Ile	c. 170C>T	(25)
p. Ser60Cys	c. 179C>G	(26)
p. Ser60Phe	c. 179 C>T	(26)
p. Gln74Lys	c. 220C>A	(20)
p. Ser95Ile	c. 284G>T	(26)
p. Arg405Lys	c.1214G>A	(27)

2. Interactions protéiques

Sur le plan fonctionnel, les capacités de liaison de la myotiline mutée avec les protéines de la strie Z (notamment l'actine) sont conservées (5,8,15,25,28), nonobstant la mutation p. Arg405Lys, qui a été supposée être à l'origine d'un défaut d'homodimérisation et donc d'une diminution de l'interaction avec l'alpha actine (27) mais pour laquelle les données sont contradictoires (8).

3. Agrégats myofibrillaires

a) Composition

Les agrégats myofibrillaires sont composés de diverses protéines (29) : des protéines du disque Z en majorité (desmine, filamine C, αβ-cristalline et myotiline), des protéines du sarcolemme et de la matrice extracellulaire et des protéines de dégradation, dont les proportions diffèrent en fonction du sous-type de myopathie myofibrillaire. Le ratio myotiline / filamine C est supérieur à 0.3 dans les myotilinopathies comparativement aux desminopathies et filaminopathies (sensibilité de 100% et spécificité de 91%). (Figure 16 et 17)

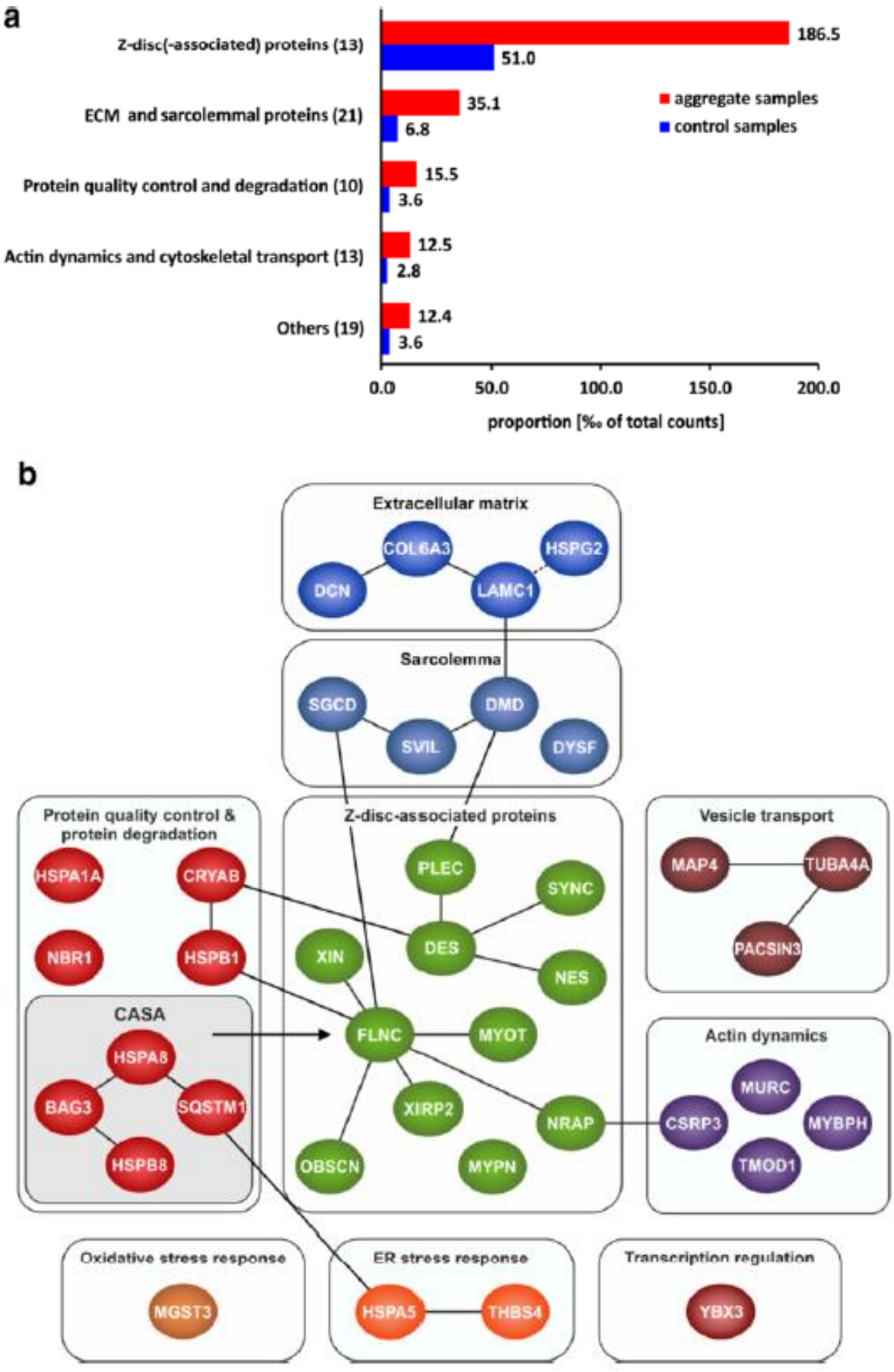


Figure 16 : Composition des agrégats, d'après Maerkens et al, 2016 (29)

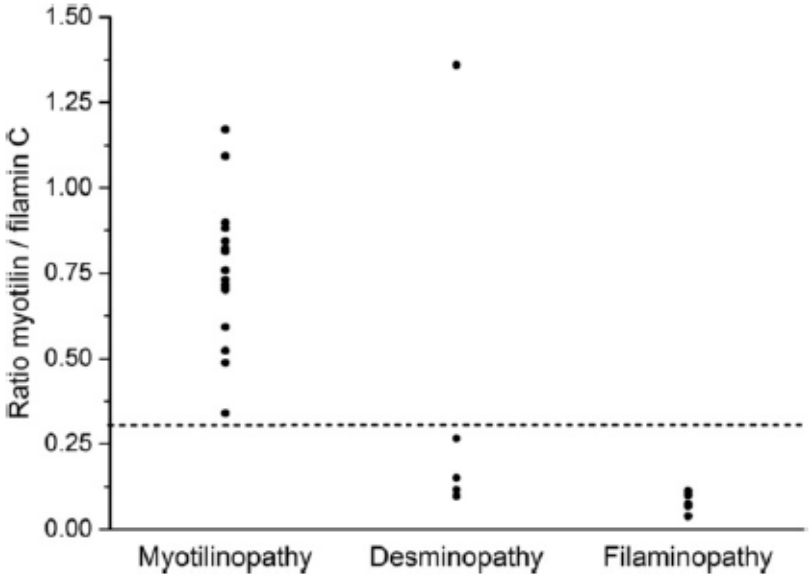


Figure 17 : Ratio myotiline / filamine C en fonction du type de myopathie myofibrillaire, d'après Maerkens et al, 2016 (29)

b) Formation

La formation d'agrégats protéiques est reproduite dans diverses conditions expérimentales.

In vivo, les protéines de myotiline mutées provoquent une agrégation accrue des protéines (30).

Sur le plan quantitatif, l'absence de myotiline n'altère ni l'ultrastructure musculaire ni la fonction contractile du muscle (31,32), du fait d'une compensation par les autres protéines sarcomériques. En revanche, la surexpression de la myotiline sauvage accroît la sévérité des lésions de dégénérescence musculaire avec une agrégation myofibrillaire plus importante et plus précoce (33). Cependant, il n'y a pas de modification du niveau d'expression global de la myotiline dans les myotilinopathies (25), mais plutôt un changement de distribution intracellulaire. On observe en effet une sur-représentation de myotiline au niveau des agrégats et une diminution de son expression en dehors des agrégats où des protéines impliquées dans la stabilisation, le remodelage et la réparation des myofibrilles s'accumulent, ce qui peut être interprété comme une tentative de réparation des myofibrilles perturbées par le déficit local en myotiline (29).

Sur le plan temporel, l'expression de la myotiline est étroitement régulée et survient tardivement au cours de la myofibrillogenèse (4). En cas d'expression trop précoce, on observe un empaquetage prématuré des filaments d'actine aboutissant à un désassemblage des sarcomères naissants et à l'accumulation d'agrégats de protéines myofibrillaires (7).

c) Défaut de dégradation

Ces agrégats résistent à la dégradation protéolytique (Figure 18 et 19).

La protéolyse de la myotiline est initiée par la calpaïne (34), protéase calcium-dépendante, puis par le système ubiquitine – protéasome (UPS). La première étape consiste en l'activation de l'ubiquitine par l'enzyme d'activation de l'ubiquitine E1. L'ubiquitine active est ensuite transférée à une enzyme de conjugaison de l'ubiquitine dépendante du substrat, E2. Enfin, l'ubiquitine est transférée à un membre de la famille des ubiquitine-ligases, E3 tel que MURF-1 (35). Il s'ensuit une poly-ubiquitination du substrat qui est ensuite dégradé par le protéasome. (Figure 20 et 21)

Dans les myotilinopathies, la voie UPS est activée comme en témoigne la forte immunoréactivité de l'ubiquitine au niveau des agrégats (30) et l'augmentation de l'expression et de l'activité peptidase du protéasome (36,37). Cependant le processus de dégradation n'aboutit pas, d'une part à cause de l'échec de l'entrée de larges agrégats de protéines ubiquitinées dans le barillet étroit du noyau protéolytique du protéasome (37), et d'autre part du fait de la présence d'une forme mutante d'ubiquitine UBB+1(38). L'ubiquitine mutée UBB+1 est engendrée par une erreur du cadre de lecture du fait d'une délétion de dinucléotide au niveau de l'ARNm aboutissant à une protéine ayant une extrémité C aberrante entraînant une perte de fonction (incapacité d'ubiquitiner). Il en découle une inhibition de la voie de dégradation par le protéasome.

L'autophagie sélective intervient lorsque les capacités de dégradation du protéasome sont dépassées. De grandes quantités de matériel cytosolique sont ainsi englobées dans des structures à double membrane (autophagosomes) qui fusionnent avec des lysosomes contenant des hydrolases acides pour former des autolysosomes (39). L'acheminement des protéines mal repliées vers les autophagosomes nécessite des adaptateurs spécifiques, tels que p62 qui possède au niveau de l'extrémité C un domaine associé à l'ubiquitine lui permettant d'interagir de manière non covalente avec

des chaînes d'ubiquitine ou de polyubiquitine. p62 séquestre donc les protéines mal repliées et ubiquitinées sous forme d'agrégats en vue de la clairance autophagique. (40)

Dans les myotilinopathies, les agrégats présentent aussi une forte immunoréactivité de la protéine p62 (29,38). Mais le dysfonctionnement de cette voie est supporté par l'accumulation de larges vacuoles d'autophagie.

Cette résistance à la dégradation peut être en partie expliquée par le stress oxydatif (41) (42) lié à l'excès de produits d'oxydation (glycoprotéines, lipides, protéines dont la desmine). De plus le stress oxydatif (via l'oxydation de la pyruvate kinase) contribue à l'altération de la fonction respiratoire mitochondriale, en sus des changements morphologiques, d'une localisation et d'une distribution anormales (42,43).

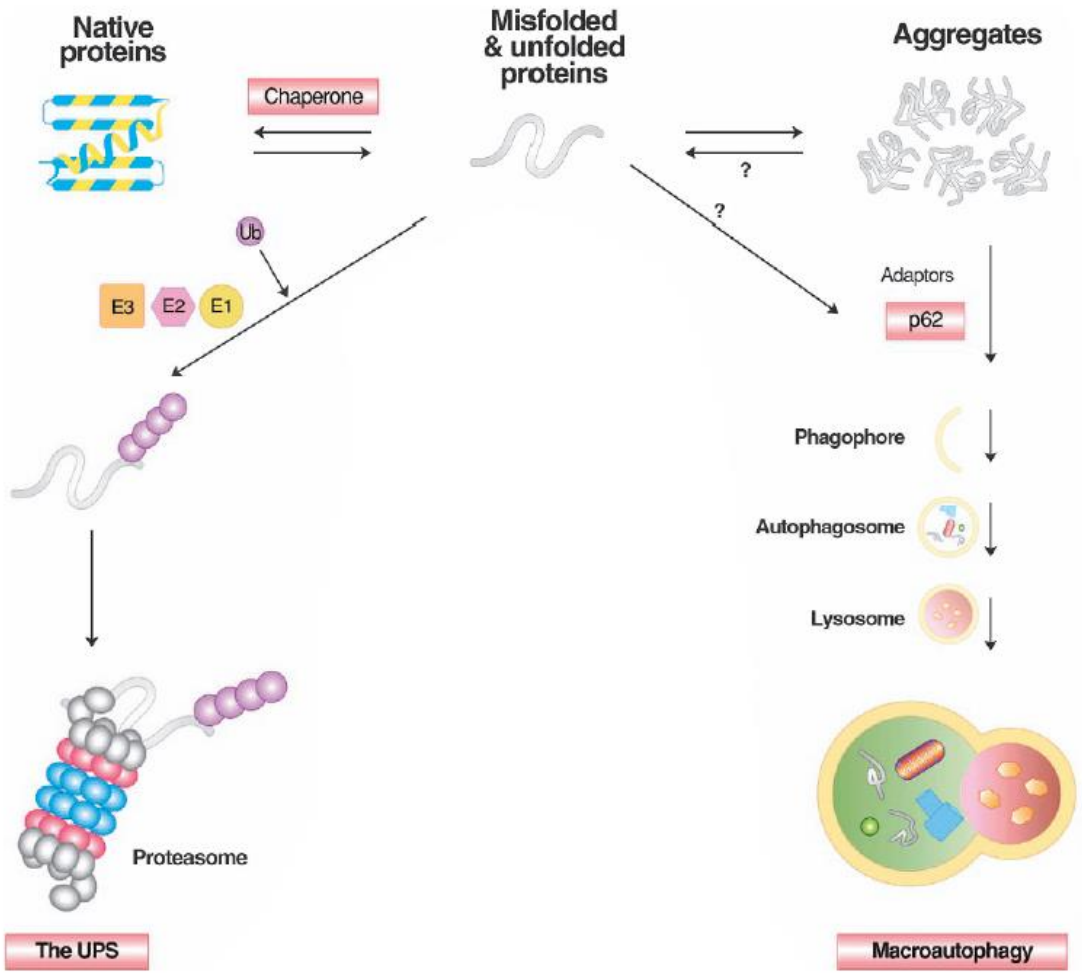


Figure 18 : Le système ubiquitine protéasome et la macroautophagie, d'après Ciechanover et Kwon, 2015 (39)

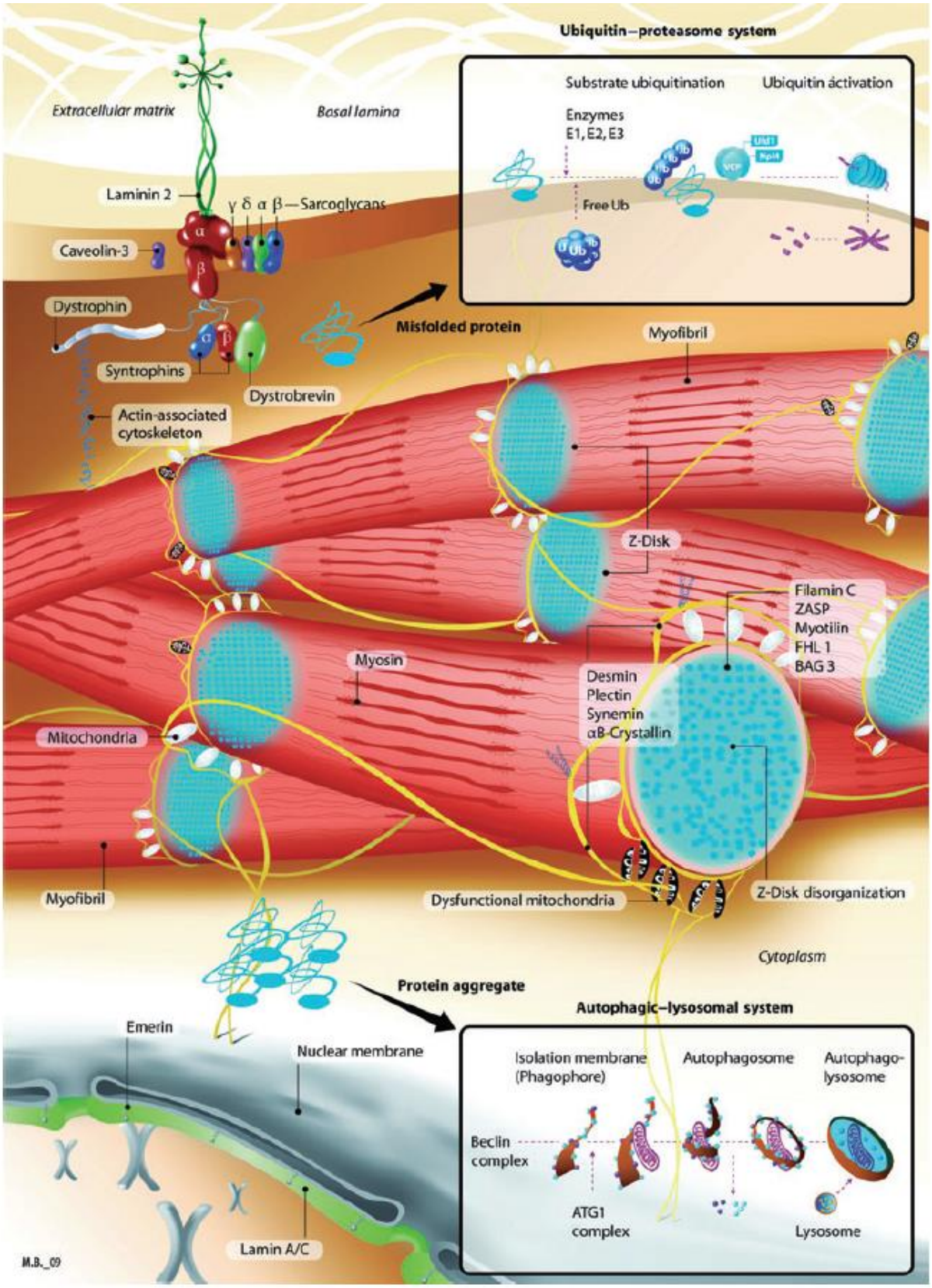


Figure 19 : Les voies de dégradation protéique dans les myopathies myofibrillaires, d'après Schröder et Schoser, 2009, (44)

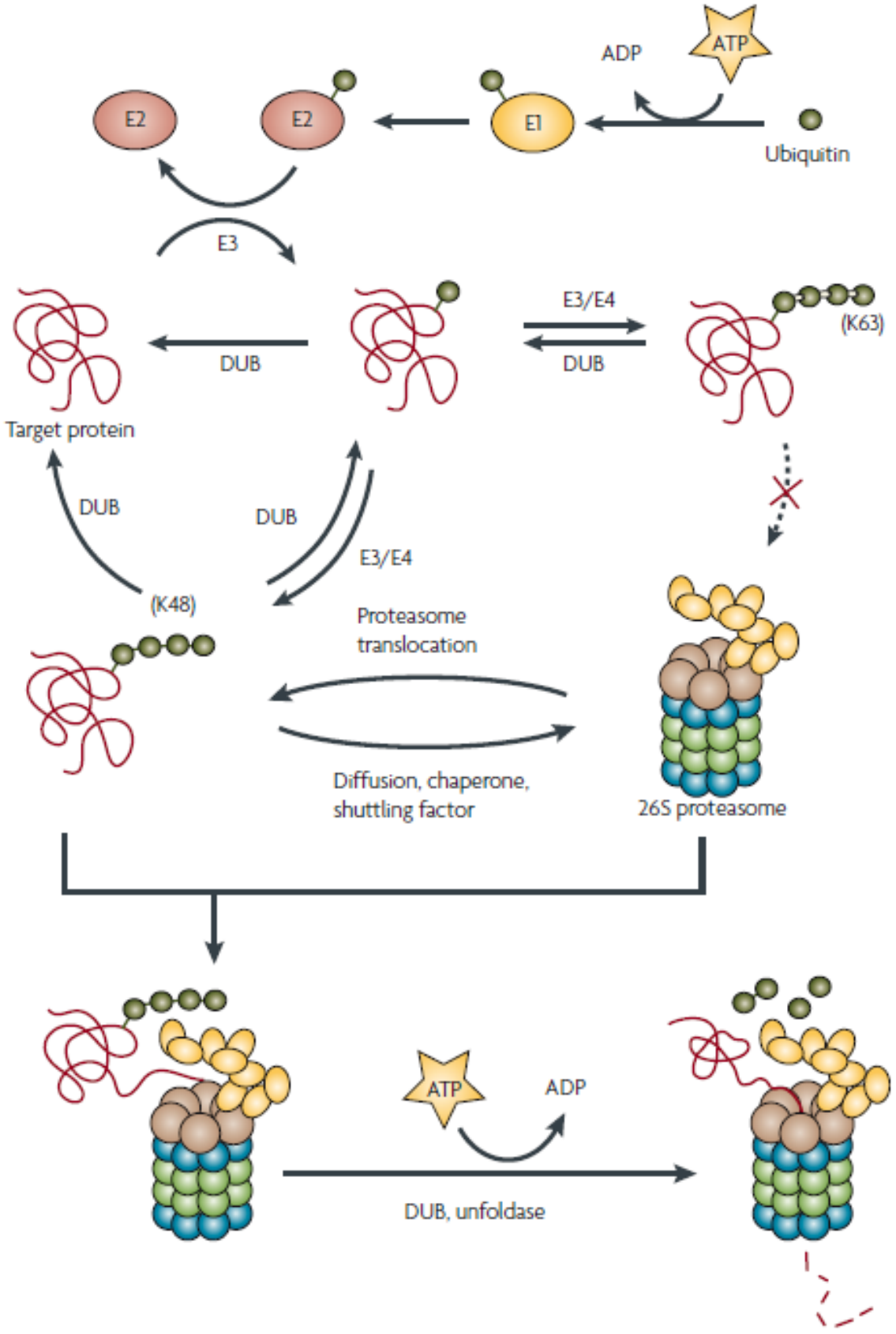


Figure 20 : Système ubiquitine – protéasome UPS, d'après Tai et Schuman, 2008 (45)

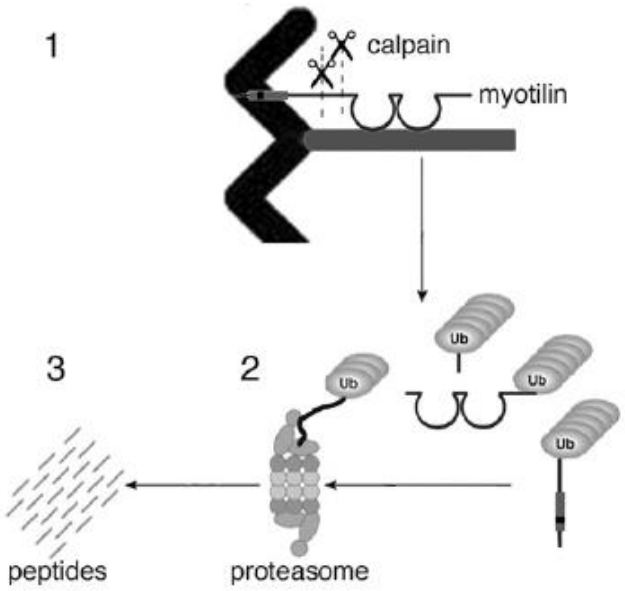


Figure 21 : Protéolyse de la myotiline médiée par la calpaïne et le système UPS, d'après Nandelstadh et al, 2011 (34)

C. LES MYOTILINOPATHIES

1. Concept de myotilinopathie

Historiquement, les myotilinopathies ont été rattachées à diverses entités anatomocliniques :

- Les dystrophies musculaires des ceintures (limb-girdle muscular dystrophy LGMD),
- Les myopathies myofibrillaires (MFM),
- Les myopathies à corps sphéroïdes, partageant les caractéristiques cliniques des dystrophies musculaires des ceintures et histologiques des myopathies myofibrillaires.

Les principales caractéristiques des dystrophies musculaires de ceintures et de myopathies myofibrillaires sont résumées ci-dessous.

Les dystrophies musculaires des ceintures résultent d'une dégénérescence primaire des fibres musculaires (46).

Leur classification est en constante évolution du fait de la découverte de nouvelles mutations (47). Les LGMD1 sont de transmission autosomique dominante et les LGMD2 sont de transmission autosomique récessive.

Cliniquement, elles se manifestent par une faiblesse musculaire touchant préférentiellement les ceintures pelviennes ou scapulaires, progressive. L'atteinte cardiaque et respiratoire sont fréquentes.

Les CK fréquemment élevées initialement, diminuent et peuvent se normaliser secondairement avec l'atrophie musculaire.

L'ENMG met en évidence un syndrome myogène.

L'imagerie musculaire permet d'identifier une amyotrophie et une dégénérescence adipeuse, dont la topographie peut orienter le diagnostic génétique.

Sur le plan histologique, elles sont définies par la présence de lésions dystrophiques où co-existent des fibres musculaires nécrosées et régénérées parfois accompagnées d'un infiltrat inflammatoire, avec un remplacement du tissu musculaire par du tissu fibreux et adipeux.

Les myopathies myofibrillaires résultent d'un processus de désintégration des myofibrilles matures débutant au niveau des stries Z (2,44,48,49).

Les principales mutations à l'origine des MFM concernent des protéines du disque Z : la desmine, l'αB-crystalline, la myotiline, ZASP et la filamine C. D'autres mutations ont été décrites (Bag3, FHL1, plectine, titine, VCP, alpha-actine, HSPB8, DNAJB6). La transmission est majoritairement autosomique dominante mais il existe des cas d'allure sporadique soit par mutation de novo soit par censure parentale. Des modes de transmission liés à l'X (FHL1) ou autosomique récessif (desmine) ont été plus rarement rapportés.

Cliniquement, il existe une grande variabilité. Elles sont caractérisées par une faiblesse musculaire, proximo-distale, proximale ou distale et plus rarement axiale, d'installation progressive, classiquement associée à une neuropathie périphérique et à une atteinte cardiaque (50) (insuffisance cardiaque, cardiomyopathie dilatée, hypertrophique ou restrictive, troubles du rythme et de la conduction) et respiratoire (insuffisance respiratoire restrictive).

L'ENMG met en évidence un syndrome myogène, parfois associé à un syndrome neurogène avec des anomalies de conduction nerveuse, mais la particularité électromyographique (51) est la détection d'activités de repos à l'insertion de l'aiguille (potentiels de fibrillation, ondes positives, décharges répétitives complexes et décharges myotoniques en majorité de type « waning-only », c'est-à-dire uniquement décroissant (par opposition au type « waxing and waning » qui croît et décroît) (52)

nécessitant pour les trouver d'explorer plusieurs muscles et qui signent une dysfonction de canaux ioniques membranaires entraînant une hyperexcitabilité avec une altération de la conductance membranaire. (Figure 22 et 23)

Les CK sont normales ou modérément augmentées.

Sur le plan radiologique (53–55), il existe des patterns d'atteinte musculaire permettant d'orienter vers la protéine mutée.

Sur le plan histologique (56), les MFM sont définies par une désorganisation des myofibrilles résultant d'une désintégration des stries Z puis de l'accumulation de produits de dégradation myofibrillaire avec formation d'agrégats contenant des protéines sarcomériques et ectopiques associées à des vacuoles autophagiques.

Au microscope optique (MO), on peut donc observer :

- Une variation anormale de taille des fibres,
- Des noyaux internalisés,
- Un « fiber splitting », c'est-à-dire une division des fibres
- Des dépôts amorphes, granulaires ou hyalins, de taille et de forme variables, bleu foncé ou bleu-rouge ou vert foncé à la coloration au trichrome de Gomori, pouvant être rouge à la coloration au rouge Congo, avec une diminution hétérogène de l'activité des enzymes oxydantes prenant un aspect de « rubbed-out fibers » ; ces agrégats sont composés de protéines caractérisées en immunohistochimie (desmine, αB-crystalline et autres chaperonnes, myotiline, filamine C, dystrophine, sarcoglycane, actine, TDP43, ubiquitine, UBB+1, p62, marqueurs de glyco-oxydation et lipo-oxydation, NOS, SOD…), dont le profil protéomique diffère subtilement entre les myotilinoapthies, les filaminoapthies et desminopathies. (57)
- Des vacuoles bordées ou non bordées contenant du matériel membraneux,
- Un infiltrat inflammatoire mononucléé endomysial ou périvasculaire (10% de la cohorte de la Mayo clinique),
- Des fibres nécrotiques et régénérées, de façon très inconstante,
- Un remplacement par du tissu fibro-adipeux,
- Des groupes de fibres atrophiques signant une dénervation.

Au microscope électronique (ME), on distingue (Figure 24) :

- Une désintégration des stries Z (« Z-line streaming »).
- Une accumulation de produits de dégradation filamenteux ayant un aspect différent en fonction de la protéine mutée (desmine, AB, ZAPS et myotoline). (57)
- Des vacuoles d'autophagie.

Figure 22 : Activités de repos

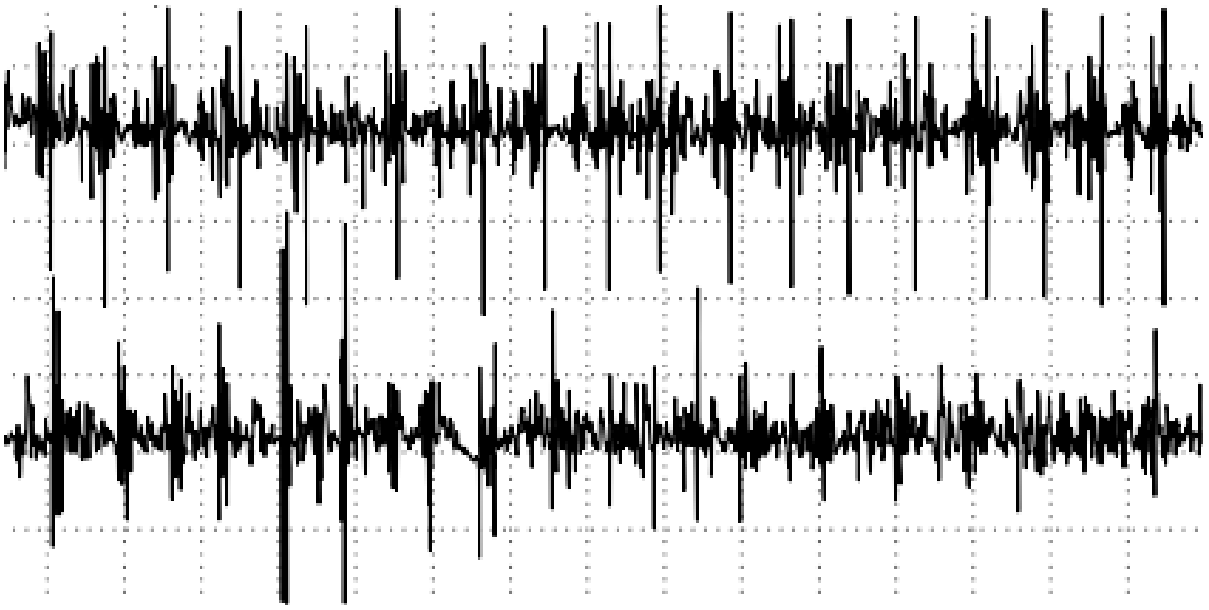


Figure 23 : Tracé myogène

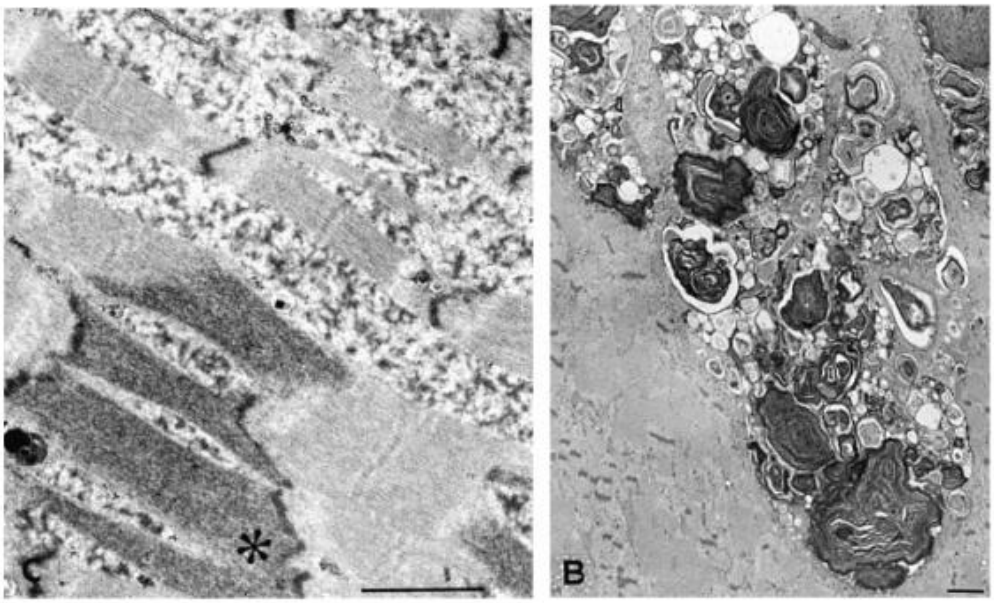


Figure 24 : Caractéristiques histologiques des MFM (56). Bars = 10 µm.
ME. Myofibrilles séparées par du matériel contenant des corps denses et désintégration des stries Z (*). Large vésicule autophagique contenant des structures myéloïdes et des débris.

Plutôt que de les séparer, il convient de considérer un continuum entre ces différents phénotypes cliniques et histologiques.

2. Caractéristiques électro-cliniques

Sur le plan clinique, les myotilinopathies s'expriment par une faiblesse musculaire d'installation progressive avec une grande hétérogénéité de la topographie et de la sévérité de l'atteinte, y compris au sein d'une même famille (58).

Les caractéristiques cliniques sont détaillées dans le tableau 2.

Les premiers symptômes apparaissent chez l'adulte d'âge moyen. Des cas infantiles ont été rapportés dans la seule famille (21–23).

Le déficit musculaire initial est proximal, distal ou mixte, associé à une amyotrophie (seul un cas de pseudo-hypertrophie rapporté (59)). Dans les formes à prédominance distale, le steppage est un des premiers symptômes, ainsi que l'impossibilité de marcher sur la pointe des pieds. Dans les formes à prédominance proximale, avec atteinte des ceintures scapulaires et pelviennes, les patients rapportent des difficultés à monter ou descendre les escaliers ou à se lever d'une chaise. Après plusieurs années d'évolution, le déficit moteur s'étend aux territoires proximaux et distaux.

Au niveau des cuisses l'atteinte prédomine sur le psoas et les muscles fessiers et le quadriceps est touché secondairement. Au niveau des jambes, les loges antérieures et postérieures sont touchées. Aux membres supérieurs l'atteinte prédomine sur le deltoïde, le biceps et le brachioradial. En distalité, les muscles déficitaires sont les extenseurs du poignet et des doigts. Il peut s'installer un déficit des muscles du cou (20,25). La face est rarement touchée (25).

La dysarthrie nasonnée est caractéristique mais inconstante et généralement associée aux formes proximales. Elle s'accompagne d'une dysphagie.

Outre la faiblesse musculaire, certains patients décrivent des myalgies avec une raideur musculaire (20,56,58,60).

Les réflexes ostéotendineux achilléens sont presque toujours abolis et l'hyporéflexie peut s'étendre à l'ensemble des membres inférieurs et plus rarement des membres supérieurs. Les tendons d'Achille sont fréquemment le siège de rétractions.

L'atteinte cardiaque est rare et se traduit par une cardiomyopathie (20,56). Un cas de syndrome de non compaction du ventricule gauche a été décrit (61).

L'atteinte respiratoire est tardive et peu fréquente. Deux cas ont présenté une insuffisance respiratoire inaugurale (20,21).

Sur le plan biologique, les CK sont normales ou modérément augmentées.

Sur le plan électroneuromyographique, la présence d'une polyneuropathie est évocatrice. En détection, on observe un syndrome myogène avec un tracé riche, polyphasique et bas volté. Au repos, on peut enregistrer des potentiels de fibrillation, des décharges myotoniques, et des décharges répétitives complexes.

3. Caractéristiques radiologiques

Sur le plan radiologique, **l'**involution adipeuse des muscles (Tableau 3, Figure 25, 26, 27 et 28) peut parfois être accompagnée d'un aspect œdémateux, notamment au niveau des muscles vastes, du grand adducteur et des muscles des jambes. (53,55).

Au niveau pelvien : le grand fessier est moins touché que le moyen et le petit fessier.

Au niveau de la cuisse : le grand adducteur, le biceps fémoral, le semi-membraneux sont les plus touchés, suivis du vaste médial et intermédiaire. Le vaste latéral, le droit fémoral, le gracile, le semi-tendineux et le sartorius sont relativement préservés. Le grand adducteur est plus atteint que le gracile, et le sartorius est au moins autant affecté que le semi-tendineux (sensibilité 90%, spécificité 93%).

Au niveau de la jambe : le soléaire puis le tibial antérieur et le gastrocnémien médial sont touchés. Les muscles fibulaires et gastrocnémien latéral sont relativement préservés (53).

Les muscles rhomboïdes et érecteurs du rachis sont fréquemment touchés (55).

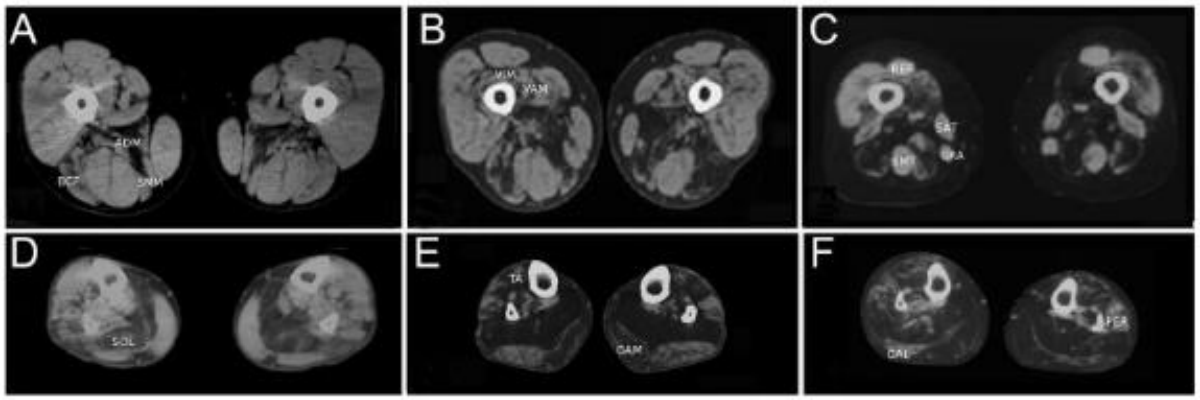


Figure 25 : Scanner musculaire dans les myotilinopathies allant d'une atteinte légère à sévère des cuisses (A-C) et des jambes (D-F), d'après Fischer et al, 2008 (53)

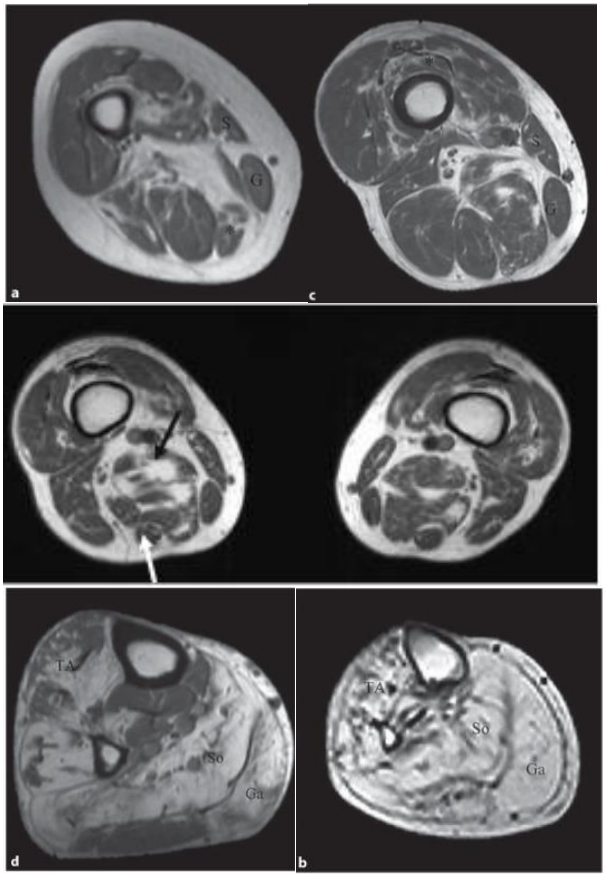


Figure 26 : IRM musculaire pondérée en T1 dans le cadre de myotilinopathies, d'après Mcneill et al et Schramm et al, 2008 (54,55)

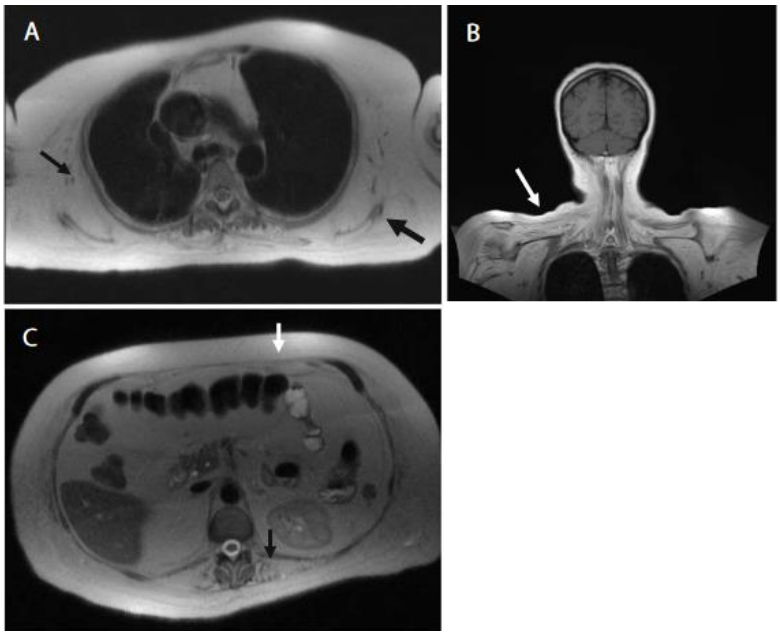


Figure 27 : IRM musculaire des membres supérieurs et du tronc (46)

A, atteinte des muscles des épaules et du dentelé antérieur
B, atteinte du trapèze
C, atteinte des érecteurs du rachis et du grand droit de l'abdomen

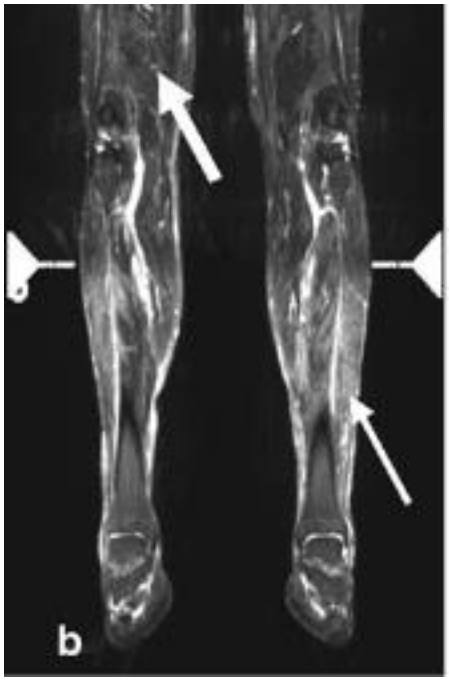


Figure 28 : IRM musculaire pondérée en STIR dans le cadre d'une myotilinopathie, (46)

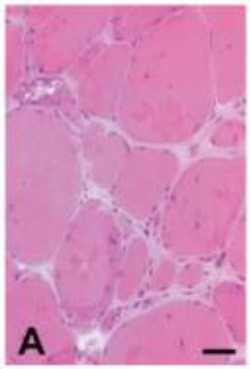
Œdème musculaire sévère au niveau des jambes et modéré au niveau de grand adducteur

4. Caractéristiques anatomopathologiques

Sur le plan histologique**,** on retrouve (Figure 29 et 30) :

- une désintégration de la strie Z conduisant à une désorganisation des myofibrilles,
- des agrégats protéiques (desmine, dystophine, alpha-actinine, ABC, myotiline, ZASP, ubiquitine…) sous-sarcolemmaux, intracytoplasmiques ou nucléaires, visibles en microscopie optique sous la forme de dépôts hyalins et correspondant à une accumulation de matériel granulo-filamenteux (paquets filamenteux et inclusions tubulo-filamenteuses) en microscopie électronique,

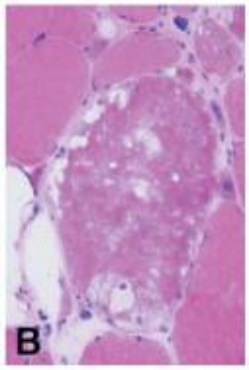
- des vacuoles bordées et moins souvent non bordées en microscopie optique correspondant à des vacuoles d'autophagie en microscopie électronique,
- des fibres nécrotiques et régénérées rarement (19,59,61),
- du tissu fibro-adipeux,
- un infiltrat inflammatoire mononucléé est possible (20,26,54,58,60,62).

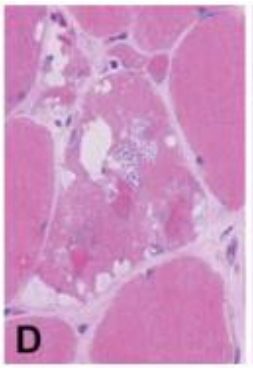


MO. Coloration HES.

Variation de taille des fibres et noyaux internalisés
Inclusions cytoplasmiques et sous le sarcolemme

(20)

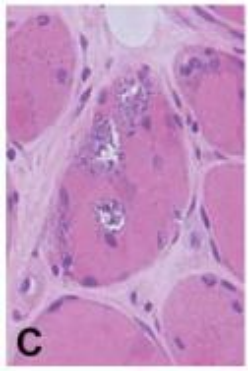




MO. Coloration HES.

Dépôts hyalins éosinophiles et vacuoles

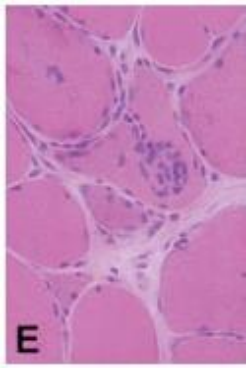
(20)



MO. Coloration HES.

Vacuoles bordées

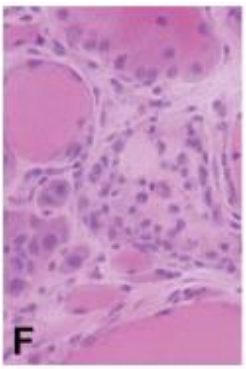
(20)



MO. Coloration HES.

Infiltrat mononucléé

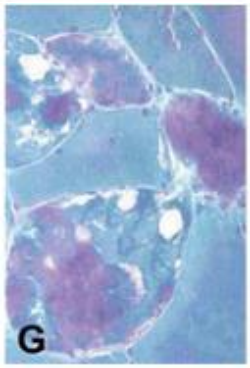
(20)



MO. Coloration HES.

Fibres en voie de nécrose et de régénération

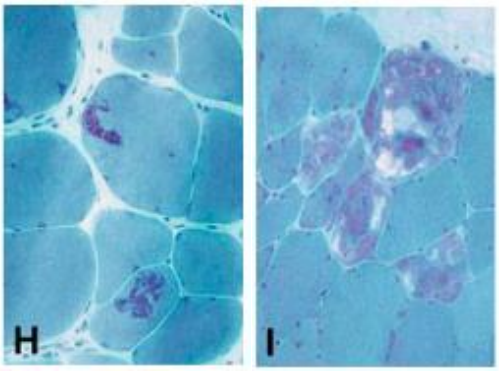
(20)



MO. Coloration Trichome de Gomori.

Dépôts amorphes (violet) et vacuoles

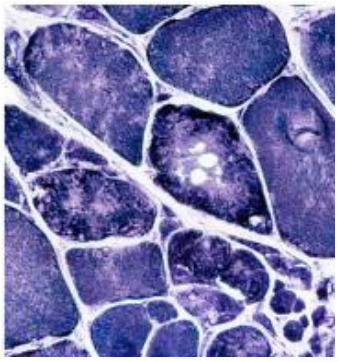
(20)



MO. Coloration Trichome de Gomori.

Dépôts de forme variable

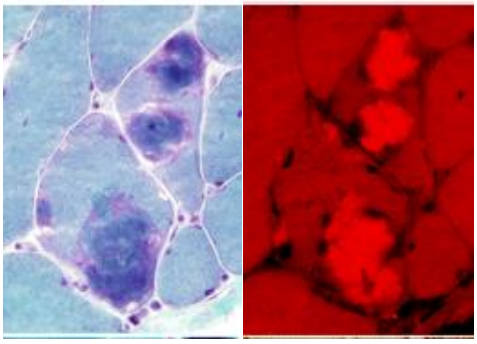
(20)



MO. NADH.

Déficit en activité enzymatique avec un aspect « rubbed-out fiber »

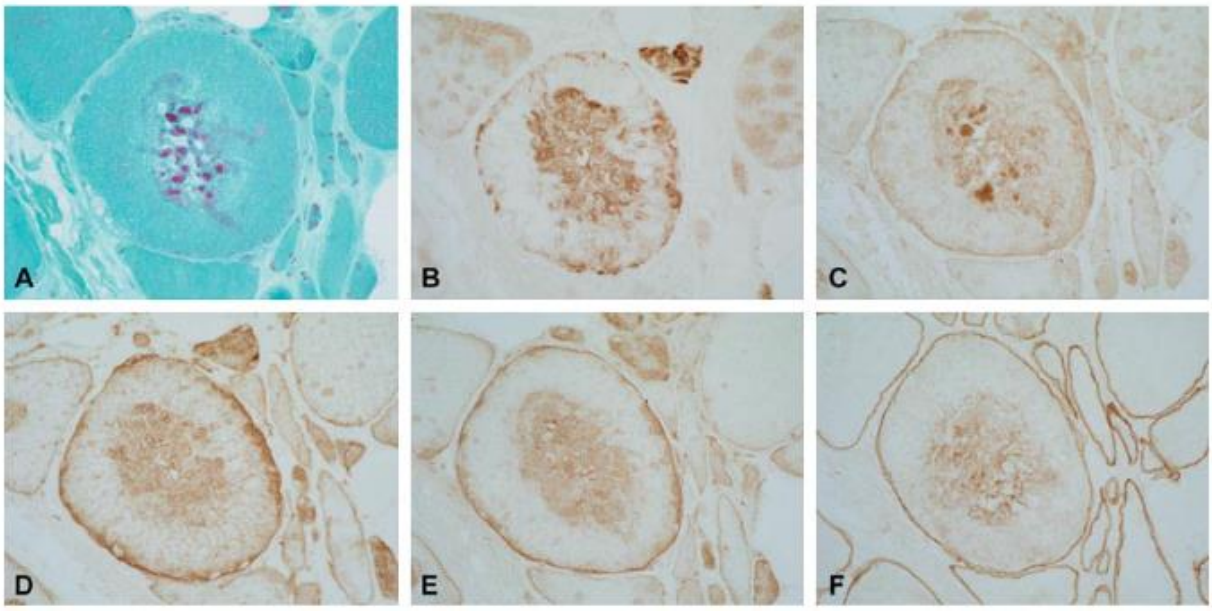
(58)



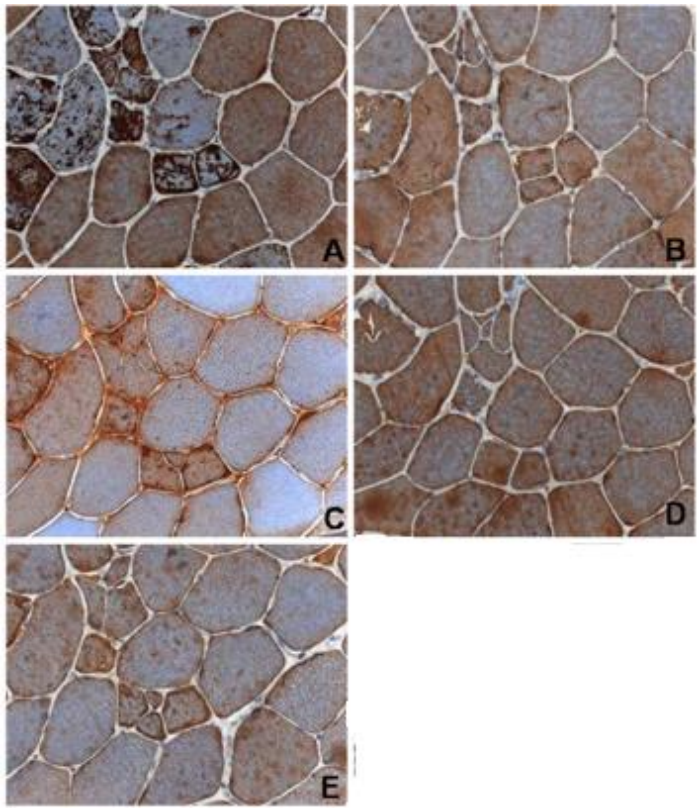
MO. Trichome de Gomori et Rouge Congo.

Dépôts congophiles

(49)

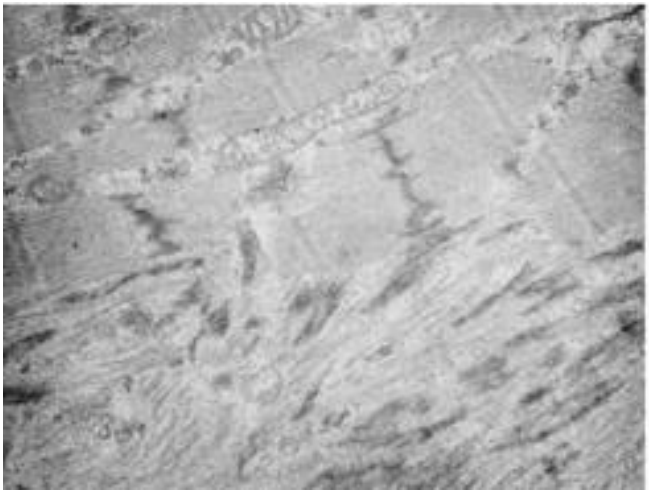


MO. Dépôt hyalin au trichrome de Gomori (A) et immunoréactivité pour la myotiline, l'ubiquitine, la desmine, l'αβ-cristalline et la dystrophine.(B-F) (20)



MO. Accumulation de (A) myotiline, (B) ZASP, (C) alpha-B-crystalline, (D) alpha-actine, (E) desmine, en immunohistochimie (58)

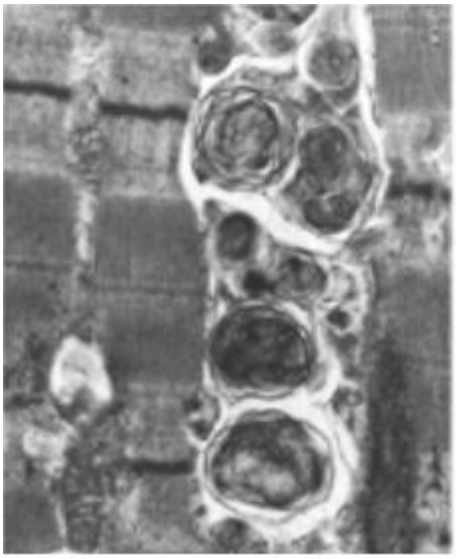
Figure 29 : Caractéristiques histologiques des myotilinopathies en microscopie optique



ME.

Désintégration des stries Z

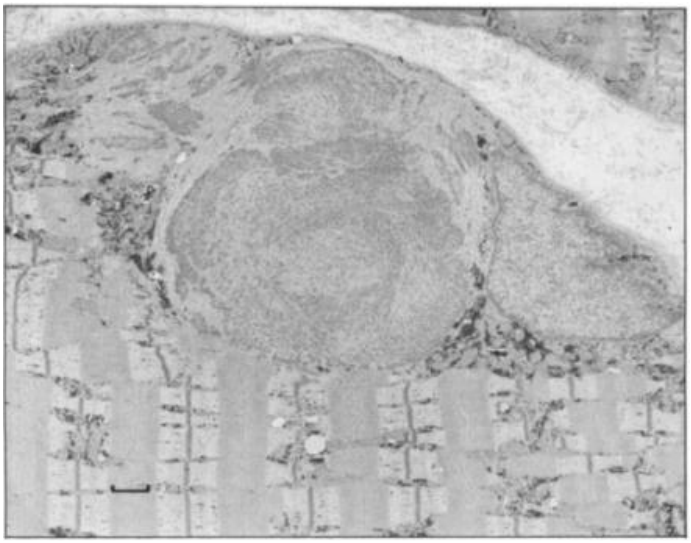
(20)



ME.

Vacuole autophagique

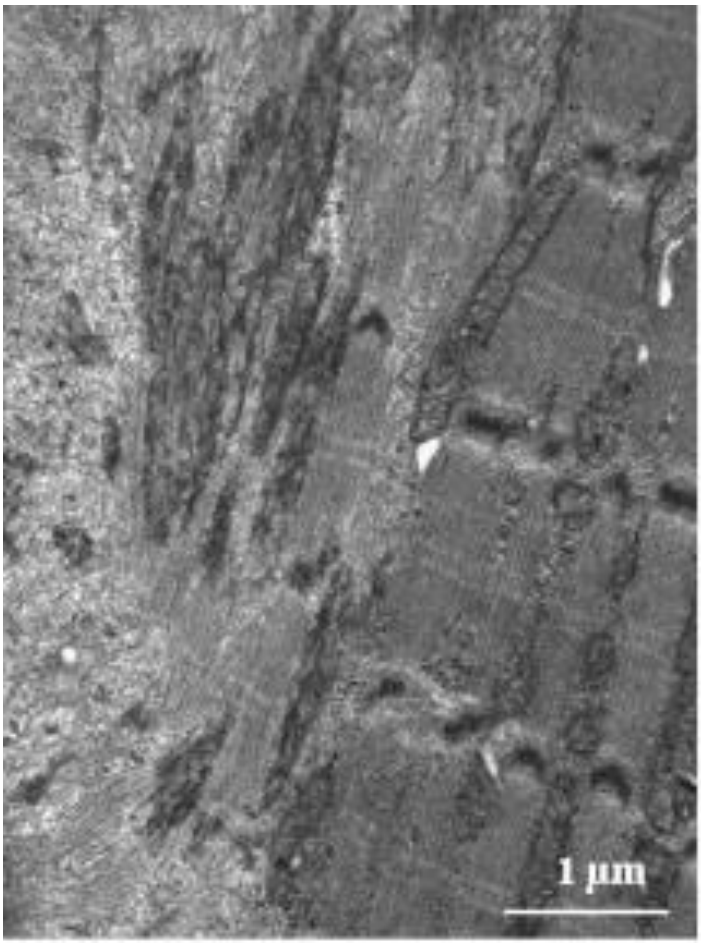
(25)



ME.

Corps sphéroïde

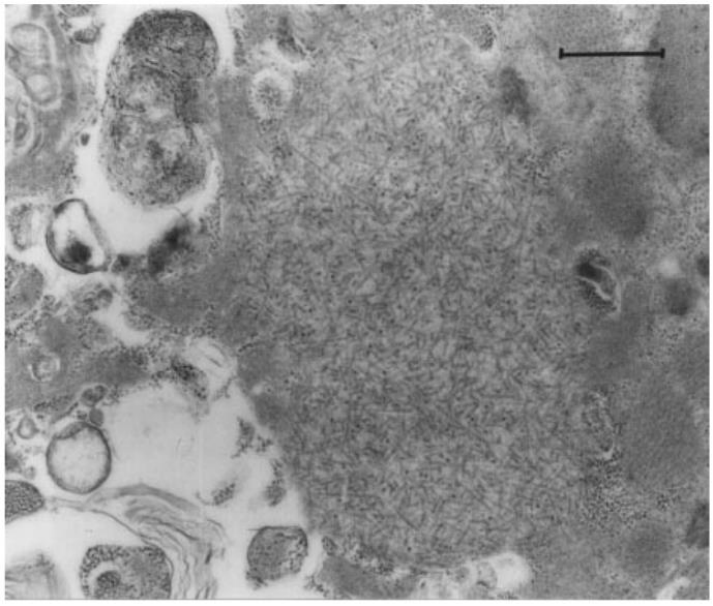
(22)



ME.

Paquets filamenteux

(57)



ME.

Inclusion tubulo-filamenteuse

(60)

Figure 30 : Désintégration des stries Z, vacuoles et accumulation de matériel granulo-filamenteux en microscopie électronique

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques, cliniques, électro-neuromyogrpahique, biologiques et histologiques des myotilinopathies

	N. de patients	Apparentés (n)	Origine géographique	Mutation (n)	Mode de transmission (n) – ATCD familial	Age de début (moyen)	Phénotype (n)	Muscles déficitaires
(25,63)	16	Oui (16)	États-Unis, originaire d'Allemagne	Thr57Ile	AD	18-35 (27)	PLL>DLL (13) + PUL>DUL (11) avec début proximal	-
(24)	4	Oui (4)	Argentine	Ser55Phe	AD	42-58	PLL>DLL + PUL>DUL avec début proximal	-
(26)	6	Non (6)	États-Unis	Ser60Cys (3)	Indéterminé – frère (1) Sporadique (2)	50-77 (60)	DLL>PLL (2)	-
				Ser60Phe (1)	Sporadique		PLL>DLL	
				Ser55Phe (1)	AD		DLL>PLL	
				Ser95Ile (1)	Inconnu		-	
(20)	13	Oui (famille 1 de 3 patients, famille 2 de 2 patients, famille 3 de 1 patient) Non (7)	Espagne	Ser55Phe (3S+F1) Ser60Phe (1S) Ser60Cys (1S+F2+F3) Lys36Glu (1S) Gln74Lys (1S)	AD (5, F1 et F2) Indéterminé – frère (1, F3) Sporadique (7)	42-77	DLL puis PDLL + PDUL (9) PDLL avec début PLL (2S) PDLL initial (1S) PLL + DUL avec début respiratoire (1 sporadique)	Muscle de la loge postérieure et antérieure des jambes ADD, IJ, ilio-psoas Deltoïde, extenseurs du poignet et des doigts Pectoral et SCM (atteinte respiratoire inaugurale)
(21–23)	19+5+4	Oui	États-Unis	Ser39Phe	AD	30-50 (40) + enfant	PLL (3) + PUL (2) ou isolé (1) PLL>DLL + PUL (1) PDLL + PUL (2) DLL (2) + PUL (1) ou isolé (1) Respiratoire (1)	Forme distale : TA atteint mais psoas, IJ, triceps sural préservés Autres formes : TA, quadriceps, IJ, fléchisseur du cou SCM dans la forme DLL+PUL
(58,60)	3	Oui (3)	France	Ser60Phe	AD	50-59 (55)	DLL>PLL + PUL>DUL (1) PLL (1) Paucisymptomatique	Distal : TA ; fessier, psoas et ADD > quadriceps ; deltoïde, biceps brachial et brachioradial > extenseurs des doigts et du poignet Proximal : psoas > fessier, puis quadriceps et ADD ; deltoïde et biceps brachial puis supraépineux et extenseur des doigts ; TA préservé Discret : triceps sural

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques, cliniques, électro-neuromyogrpahique, biologiques et histologiques des myotilinopathies (suite)

	N. de patients	Apparentés (n)	Origine géographique	Mutation (n)	Mode de transmission (n) – ATCD familial	Age de début (moyen)	Phénotype (n)	Muscles déficitaires
(62)	2	Oui (2)	Espagne	Ser55Phe	AD	50 et 53	DLL	TA et triceps sural > IJ, quadriceps, fessier, psoas
(59)	1	NA	Espagne	Ser55Phe	Indéterminé – frère	41	PDLL + PDUL	Deltoïde, biceps brachial, pectoraux, fléchisseurs et extenseur du cou, extenseurs du poignet et des doigts, IO Grand fessier, ilio-psoas, quadriceps, TA, fibulaires, extenseur des orteils
(64)	1	NA	Japon	Arg405Glu	AD	41	PLL	Fléchisseurs du cou Ilio-psoas, IJ, quadriceps
(19)	1	NA	Allemagne, originaire de Turquie	Arg6His	AD	40	PDLL + PDUL avec début proximal	Face ; fléchisseurs > extenseurs du cou ; muscles abdominaux Deltoïde > biceps et triceps brachiaux > extenseurs et fléchisseurs des doigts et du poignet Psoas et grand fessier, quadriceps, IJ > TA, triceps sural
(18)	1	NA	Allemagne	Arg6Gly	AR avec homozygotie	38	PLL	Quadriceps, iliopsoas, IJ, triceps sural
(65)	5	Oui (5)	France	Ser60Phe	AD avec homozygotie (4) et hétérozygotie (1)	40-67 (52)	PDLL + PDUL (2) DLL>PLL + PDUL (2) Normal (1)	DLL>PLL : grand fessier, quadriceps, IJ, triceps sural
(66)	1	NA	Espagne	Ser60Cys	AD	43	Normal	-
(67)	1	NA	Canada	Ser60Phe	Indéterminé – cousin	71	DLL	TA, fibulaires, triceps sural
(61)	1	NA	Autriche	Ser60Phe	Sporadique	60	PDLL	Grand fessier, quadriceps, IJ, triceps sural
(54)	8	Non (8)	Grande Bretagne	Ser60Phe	AD (4) Sporadique (1) Indéterminé (3)	40-76 (52)	PLL (2) dont PDUL (1) DLL (4) : isolé (1), DUL (2), PDUL (1) DLL>PLL (2)	TA et triceps sural Fléchisseur des doigts, extenseur des doigts, extenseurs du poignet, biceps brachial

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques cliniques, électro-neuromyogrpahique, biologiques et histologiques des myotilinopathies (suite)

	N. de patients	ENMG (n)	Neuropathie	CK	Dysarthrie	Atteinte cardiaque (n)	Atteinte respiratoire (n)	Sévérité
(25,63)	16	Myogène	Non	1.6-9N	Oui (4)	-	-	-
(24)	4	-	-	5-15N	Oui (2)	-	-	-
(26)	6	Myogène (5) Neurogène (4) Repos (4) : fibrillation (3), décharge myotonique (2)	Oui (6)	N-2N	Non	Oui (2)	-	-
(20)	13	Myogène (11) Repos (11)	Oui (1)	N-4N	Oui (2)	Oui (2)	Oui (3)	Fauteuil (4)
(21–23)	19+5+4	Myogène (4) Neurogène (2) Repos : décharge myotonique (1)	Non	-	Oui	Non	Oui (4)	Fauteuil (certains patients)
(58,60)	3	Myogène (3) Repos : fibrillation et décharge à haute fréquence (1)	Non	N-1.8N	Non	Non	Non	Canne (2/3) à 67 et 65 ans Perte de la marche (3) à 80 ans
(62)	2	Myogène (2)	Non	1,4-1,8N	-	Non	-	-
(59)	1	Myogène Repos : ondes positives, fibrillation, décharge répétitive complexe	Non	N	Non	-	-	-
(64)	1	-	-	1,9N	-	-	-	-
(19)	1	Myogène	Non	1,9N	Non	Non	Oui	Fauteuil à 50 ans
(18)	1	Myogène	Non	6N	-	Non	-	-
(65)	5	Myogène (1)	Non	N-1,7N (1,1N)	Non	Non	-	Canne à 59 ans (1) Fauteuil à 66 ans (1)
(66)	1	Myogène Repos : ondes positives, fibrillation	Non	1,6-4,6N	-	-	-	-
(67)	1	Myogène Repos : fibrillation, ondes positives	Oui	508	Non	-	-	-
(61)	1	-	Oui	200 - 500	Oui	Oui	-	-
(54)	8	Myogène (6) Neurogène (4)	-	N-3,9N (2,2N)	-	Non	Oui (1)	-

Abréviations : AD autosomique dominant : ADD adducteur ; AR autosomique récessif ; DLL distal lower limb ; DUL distal upper limb ; F famille ; IJ ischio-jambiers ; IO interosseux ; NA non applicable ; PDLL proximo-distal lower limb ; PDUL proximo-distal upper limb ; PLL proximal lower limb ; PUL proximal upper limb ; S sporadique ; SCM sterno-cléido-mastoïdien ; TA tibial antérieur

Tableau 3 : Caractéristiques radiologiques des myotilinopathies

	Mutation	N.	Imagerie	Phénotype clinique	Résultats de l'imagerie
(20)	Ser55Phe Ser60Phe Ser60Cys Lys36Glu Gln74Lys	7	TDM	Distal	Atteinte des muscles soléaire et gastrocnémien médial puis tibial antérieur et fibulaires et atteinte discrète des adducteurs des cuisses
				Proximal	Atteinte des muscles adducteurs, biceps fémoral, semi-membraneux, sartorius, mais pas d'atteinte des muscles du mollet
				Proximo-distal	Atteinte des muscles gastrocnémien médial, soléaire, adducteurs et biceps fémoral
				Avancé	Tous les muscles de la loge antérieure et postérieur de jambe
				-	Muscles relativement préservés : droit fémoral et vaste latéral
(58,60)	Ser60Phe	3	TDM	Distal > proximal	Loge antérieure et postérieure des jambes, muscles postérieurs de cuisse > quadriceps, et biceps brachial ; gracile préservé
				Proximal > distal	Atteinte de la loge postérieure de jambe
				Distal (discret)	Loges postérieures des membres inférieurs ; préservation du quadriceps et du tibial antérieur
(62)	Ser55Phe	12	IRM	Symptomatique	Atteinte sévère des quatre compartiments musculaires des membres inférieurs, avec préservation relative du compartiment postérieur profond ; atteinte sévère à modérée des fessiers, du biceps fémoral et du semi-membraneux, atteinte légère de la musculature intrinsèque du pied ; œdème 17/40 muscles mais pas de prise de contraste
				Asymptomatique	Atteinte légère à modérée du soléaire / Normal chez le plus jeune patient asymptomatique
(19)	Arg6His	1	IRM	Proximal > distal	Atteinte des muscles trapèze, SCM, presque tous les muscles de la ceinture scapulaires, des bras, muscles thoraciques et abdominaux Sévère : psoas, fessiers, muscles pelviens, quadriceps, gracile, sartorius, loge postérieure de cuisse, gastrocnémien médial et soléaire Modérée : fibulaires et tibial postérieur ; Discrète : tibial antérieur
(65)	Ser60Phe	4	IRM	DLL>PLL +PDUL	Sévère : fessier, vastes, soléaire, tibial antérieur Préservation : droit fémoral, semi-tendineux, gracile, sartorius, gastrocnémien latéral
				PDLL + PDUL	Sévère : ischio-jambiers, grand et long adducteurs, soléaire, gastrocnémien médial, loge antérieure de jambe
				DLL>PLL + PUL>DUL	Sévère : ischio-jambiers, grand adducteur, muscles des jambes épargnant les fibulaires et le gastrocnémien latéral droit
				Asymptomatique	Modérée : fessiers, biceps fémoral, semi-membraneux, grand adducteur (NB : jambes non évaluées)
(18)	Arg6Gly	1	IRM	Proximale	Muscles vastes
(67)	Ser60Phe	1	IRM	Distal	Atteinte infraclinique des muscles paraspinaux et pelvi-fémoraux (fessiers, muscles postérieurs latéraux des cuisses), atteinte marquée des muscles distaux des membres inférieurs
(59)	Ser55Phe	1	IRM	PDLL>PDUL	Atteinte sévère : vaste intermédiaire et médial, grand adducteur, semi-membraneux, biceps fémoral > vaste latéral Préservation : droit fémoral, gracile, semi-tendineux, sartorius Atteinte du tibial antérieur et du gastrocnémien latéral > gastrocnémien médial / Préservation : soléaire (cf. (68))
(61)	Ser60Phe	1	IRM	PDLL	Atteinte : vaste latéral, intermédiaire et médial, semi-membraneux, semi-tendineux, adducteurs / Préservation : gracile et sartorius
(66)	Ser60Cys	1	IRM	DLL	Soléaire et gastrocnémien médial
(54)	Ser60Phe	8	IRM	Proximal ou distal	Vaste intermédiaire, vaste médial, biceps fémoral, semi-membraneux, semi-tendineux / Préservation : vaste latéral, gracile, sartorius Soléaire, gastrocnémien médial , TA, long fibulaire, extenseur de l'hallux et des orteil / Préservation : gastrocnémien latéral, muscles poplités Atteinte distale > proximale

Abréviations : DLL distal lower limb, DUL distal upper limb, PDLL proximo-distal lower limb, PDUL proximo-distal upper limb, PLL proximal lower limb, PUL proximal upper limb

D. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Il convient de distinguer les myotilinopathies des autres myopathies d'apparition tardive chez l'adulte appartenant aux myopathies myofibrillaires ou aux dystrophies musculaires des ceintures, sur la base des indices cliniques, radiologiques et histologiques (44,46–49,56,57,69) .

1. Les myopathies myofibrillaires

Les desminopathies.

La desmine est un filament intermédiaire liant les myofibrilles au sarcolemme et à la membrane nucléaire dans les muscles squelettiques et le muscle cardiaque.

La transmission est principalement autosomique dominante mais il existe des formes récessives.

Les symptômes débutent chez l'adulte jeune ou dans l'enfance.

La faiblesse musculaire est plus souvent distale que proximale. Il existe une forme scapulo-péronéale. L'atteinte faciale avec dysarthrie et dysphagie est possible.

L'atteinte cardiaque est fréquente et se traduit par une cardiomyopathie (dilatée, hypertrophique ou restrictive) et des troubles du rythme et de conduction nécessitant la pose d'un pacemaker. L'atteinte respiratoire est possible.

A l'imagerie, au niveau pelvien, le grand fessier est plus touché que le moyen et le petit fessier et l'ilio-psoas est atteint. Au niveau des cuisses, le compartiment antérieur (droit fémoral, vaste latéral, intermédiaire et médial) est relativement préservé et au niveau du compartiment postérieur, le semi-tendineux, le sartorius et le gracile sont plus touchés que le semi-membraneux, le biceps fémoral et le grand adducteur. Au niveau des jambes, l'atteinte des muscles fibulaires est plus marquée que celle du tibial antérieur et des muscles de la loge postérieure de jambe (soléaire, gastrocnémien médial et latéral). L'atteinte est légèrement mais significativement plus importante au niveau des muscles distaux. Il est rapporté une atteinte au moins égale du semi-tendineux par rapport au biceps fémoral et des muscles fibulaires par rapport au tibial antérieur (sensibilité 100%, spécificité 95%). (Figure 31, 32, 33)

Sur le plan histologique, on retrouve les caractéristiques communes des myopathies myofibrillaires. En microscopie optique, les « rubbed-out fibers » sont plus nombreuses et les vacuoles bordées sont moins abondantes. En microscopie électronique, les agrégats granulo-filamenteux prennent une forme de sandwich.

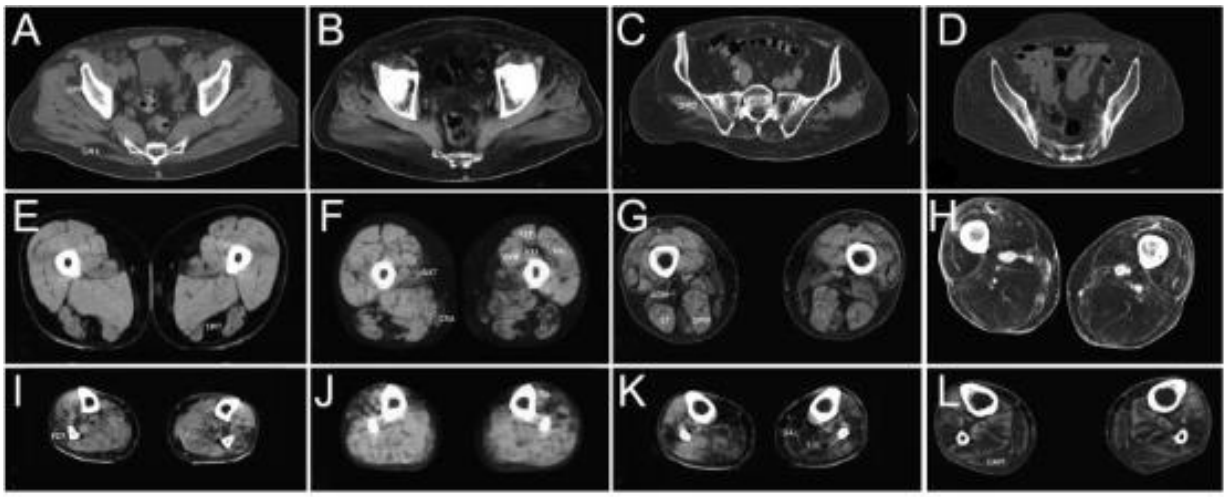


Figure 31 : TDM musculaire dans les desminopathies (53)

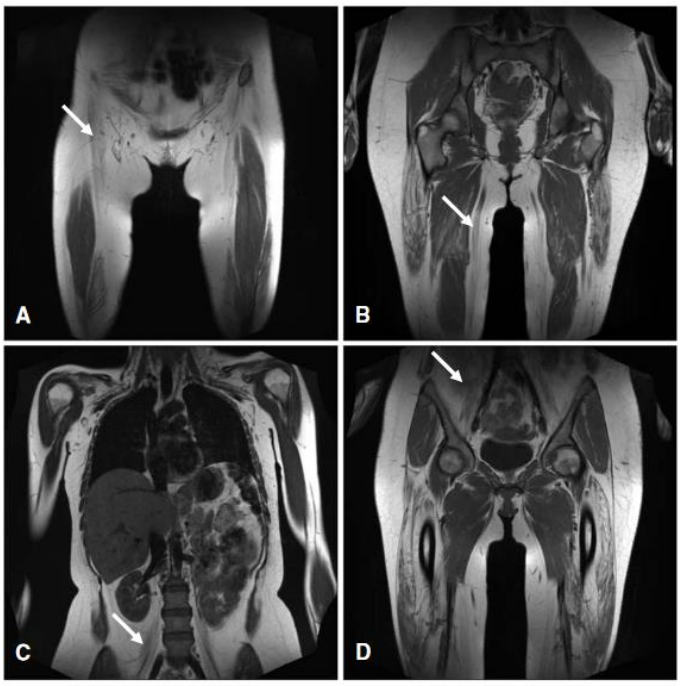


Figure 32 : IRM musculaire dans les desminopathies (55)

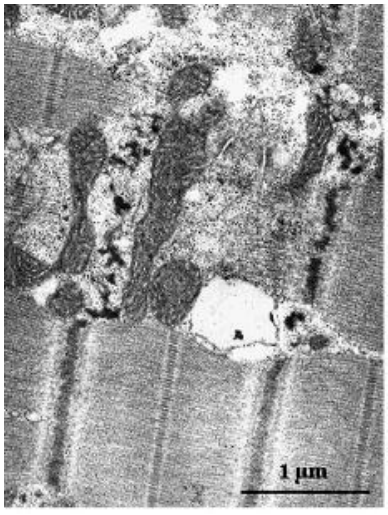


Figure 33 : Caractéristiques histologiques dans les desminopathies. (48)

Matériel granulo-filamenteux en sandwich

Les alpha-β crystallinopathies.

L'alpha-β crystalline est une protéine chaperonne qui se lie aux protéines mal repliées pour prévenir leur agrégation. Elle se lie aussi à la desmine et à l'actine.

La transmission est autosomique dominante.

Les symptômes débutent chez l'adulte jeune.

L'atteinte est plus souvent proximale que distale. L'atteinte faciale et bulbaire est possible.

L'atteinte cardiaque se traduit par une cardiomyopathie (dilatée, hypertrophique) avec des troubles du conduction. L'atteinte respiratoire est possible.

L'imagerie et l'histologie sont similaires aux desminopathies. La présence de corps pré-apoptotiques est une particularité histologique (Figure 34).

Il peut coexister une neuropathie.

Enfin, la présence d'une cataracte est évocatrice.

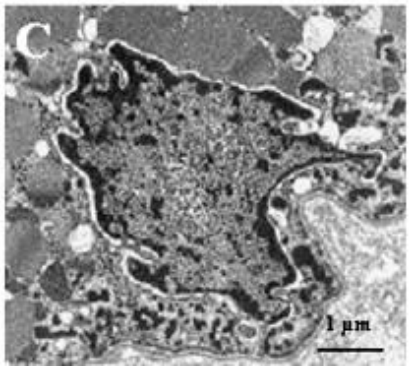


Figure 34 : Corps pré-apoptotique intranucléaire (57)

Les filaminopathies.

Les filamines se lient à l'actine, aux sarcoglycanes, aux β1 intégrines, à la myotiline, et à FATZ.

La transmission est autosomique dominante.

Les symptômes débutent chez l'adulte d'âge moyen vers 50 ans.

Le déficit moteur est plus souvent proximal que distal.

L'atteinte cardiaque se manifeste par une cardiomyopathie dilatée avec bloc de conduction. L'atteinte respiratoire est fréquente.

En imagerie (Figure 35), le semi-membraneux, le biceps fémoral, le grand adducteur, le vaste médial et intermédiaire sont les plus touchés. Le sartorius, le gracile et le droit fémoral sont relativement préservés. Le solaire et le gastrocnémien

médial sont plus touchés que le gastrocnémien latéral et les muscles fibulaires. Le biceps fémoral et le semi-tendineux sont au moins autant atteints que le sartorius, le gastrocnémien médial est plus touché que le latéral et le semi-membraneux est plus touché que le grand adducteur (sensibilité 88% et spécificité 96%).

En histologie, on observe du matériel granulo-filamenteux.

Il peut exister une neuropathie.

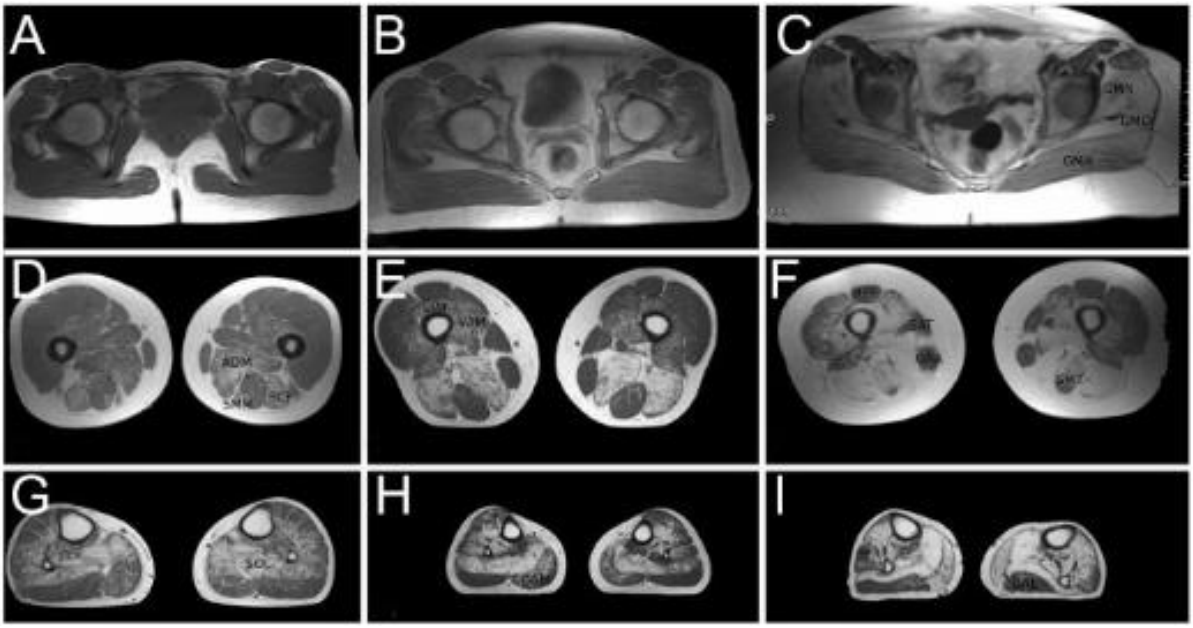


Figure 35 : IRM musculaire dans les filaminopathies (53)

Les ZASPopathies.

ZASP est une protéine sarcomérique se liant à l'actine, la filamine C, FATZ.

La transmission est autosomique dominante.

Les symptômes débutent chez l'adulte.

Le déficit moteur est plus souvent distal que proximal, avec une atteinte des mains.

L'imagerie (Figure 36) retrouve une atteinte du petit fessier. L'atteinte du biceps fémoral et du semi-membraneux est plus importante que celle du grand adducteur et du gracile qui sont relativement préservés. Au niveau jambier le soléaire est le plus touché.

Les données histologiques ressemblent à celles des myotilinopathies (Figure 37).

Il peut exister une neuropathie.

Au total, l'âge de début est plus précoce dans les desminopathies et les alpha-β-crystallinopathies. Le déficit prédomine en distalité dans les desminopathies et les ZASPopathies alors qu'il est plutôt proximal dans les alpha-β crystallinopathies et les filaminopathies. En imagerie, les muscles atteints dans les desminopathies et les alpha-β-cristallinopathies sont l'ilio-psoas, le grand fessier, le semi-tendineux, le sartorius et le gracile alors que le quadriceps est préservé et l'atteinte des muscles fibulaires est plus marquée que celle du tibial antérieur et des muscles de la loge postérieure de jambe. Inversement, le pattern radiologique est similaire à celui des myotilinopathies dans les filaminopathies et les ZASPopathies avec une atteinte du semi-membraneux, du biceps fémoral, du grand adducteur, du vaste médial et intermédiaire alors que le sartorius, le gracile et le droit fémoral sont relativement épargnés, et au niveau des jambes, le solaire et le gastrocnémien médial sont plus touchés que le gastrocnémien latéral et les muscles fibulaires.

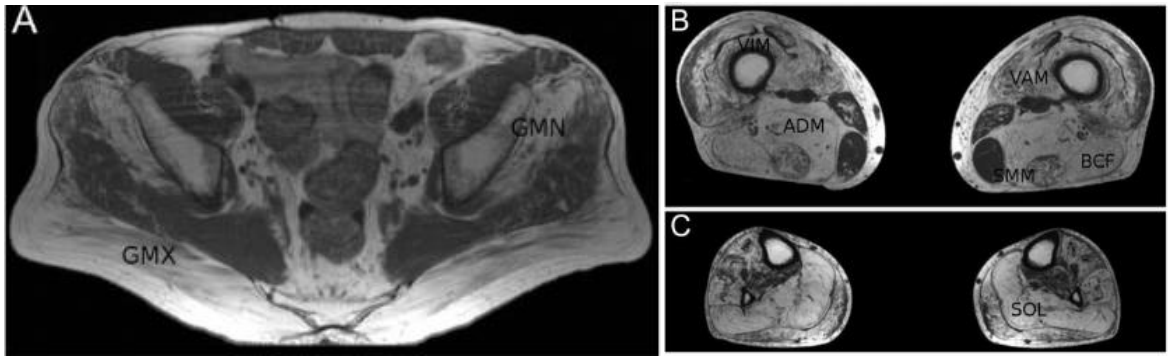


Figure 36 : IRM musculaire d'un patient ayant un ZASPopathie (53)

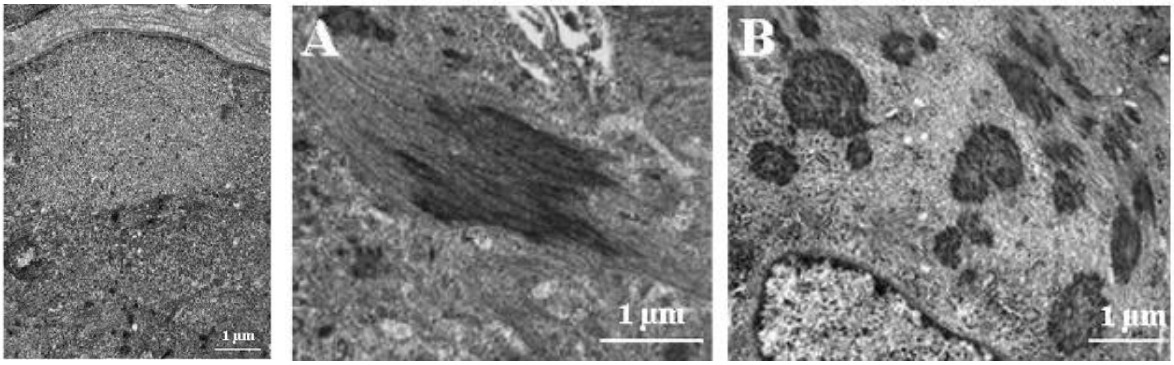


Figure 37 : Accumulation flocculaire de filaments fins et paquets filamenteux dans les ZASPopathies (48)

2. Les dystrophies musculaires des ceintures

Les dystrophies musculaires des ceintures sont de transmission autosomique dominante (LGMD1) ou récessive (LGMD2).

Les laminopathies (LGMD1B).

La lamine est un filament intermédiaire, rouage de l'échafaudage protéique.

La transmission est autosomique dominante.

Les symptômes débutent entre la deuxième à troisième décennie ;

La faiblesse musculaire est proximale touchant les membres inférieurs puis supérieurs, avec atteinte du biceps brachial, et des muscles paravertébraux.

L'atteinte cardiaque est fréquente : cardiomyopathie dilatée, troubles du rythme et de la conduction (bloc atrioventriculaire), parfois responsables de mort subite par tachycardie ventriculaire.

Les CK sont normales à modérément élevées (3N).

L'imagerie montre une atteinte des fessiers, du vaste médial et latéral et adducteurs de hanche, avec une préservation du droit fémoral, du sartorius et du gracile et une atteinte du gastrocnémien médial avec une préservation des muscles de la loge antérieure des jambes.

En histologie, on observe des anomalies dystrophiques peu abondantes et des vacuoles bordées.

Les calpaïnopathies (LGDM2A).

La calpaïne est une protéase non lysosomale Ca^{2+} dépendante.

La transmission est autosomique récessive.

Les symptômes débutent dans l'adolescence, typiquement entre 10 et 15 ans, par une faiblesse musculaire proximale avec atteinte du grand fessier et des adducteurs de cuisse mais préservation du quadriceps et au niveau de la ceinture scapulaire une atteinte du grand dorsal, du grand pectoral, du grand dentelé, du rhomboïde et du biceps brachial, puis dans un second temps du deltoïde, du triceps et des radiaux. La dissociation entre l'amyotrophie du biceps et la conservation du triceps est typique. La perte de la marche survient entre la troisième et la quatrième décennie. Il peut apparaître des rétractions des tendons d'Achille généralement peu sévères.

Il n'y a pas d'atteinte cardiaque et l'insuffisance respiratoire est peu fréquente.

Les CK sont très élevées (jusqu'à 20 N) puis décroissent avec l'atrophie musculaire.

Une hyperéosinophilie sanguine est fréquente.

En imagerie, on observe une atteinte précoce de la loge postérieure de cuisse avec préservation de la loge antérieure. Le vaste latéral, le sartorius et le gracile sont longtemps épargnés. Le soléaire et du gastrocnémien interne sont touchés alors que le gastrocnémien latéral est préservé. L'atteinte du biceps brachial avec préservation du triceps est évocatrice.

En histologie, on observe des lésions dystrophiques et un infiltrat inflammatoire à éosinophile. Le western blot montre une diminution de la calpaïne 3 dans 80 %.

Les dysferlinopathies (LGMD2B).

La dysferline est une protéine de la membrane plasmique impliquée dans la machinerie de réparation des membranes après lésion.

La transmission est autosomique récessive.

Les symptômes débutent dans la troisième décennie. Il existe des formes tardives ou au contraire très précoces. L'aggravation est parfois rapide.

La faiblesse musculaire est soit proximale (phénotype LGMD2B) soit distale (phénotype Miyoshi). Dans les formes distales, les premiers muscles touchés sont le gastrocnémien et soléaire conduisant à une aréflexie achilléenne précoce. Dans les formes de début proximal, le déficit débute par le grand fessier, le quadriceps et le psoas-iliaque. La ceinture scapulaire est habituellement atteinte dans un second temps. Même dans ces formes proximales, l'amyotrophie de la loge postérieure de jambe est très évocatrice de dysferlinopathie. Il existe une troisième présentation avec atteinte précoce du muscle tibial antérieur et préservation des muscles de la loge antéro-externe. La perte de la marche survient dans la quatrième décennie.

Il n'y a pas d'atteinte cardiaque et l'atteinte respiratoire est tardive.

Les CK sont très élevées (30 à 200 N).

L'imagerie (uniquement étudiée dans la forme distale de Miyoshi) met en évidence une atteinte des adducteurs, du soléaire et des gastrocnémiens, avec une relative préservation du sartorius, du gracile et du compartiment antérieur de la jambe.

L'immunomarquage de la dysferline est anormal. En western blot, la dysferline est absente ou diminuée.

Les titinopathies (LGMD2J).

La titine ou connectine stabilise les filaments de myosine. Elle produit une force supplémentaire lorsque les muscles sont préalablement étirés et résiste au sur-étirement protégeant ainsi le sarcomère.

Les symptômes débutent entre la deuxième et troisième décennie.

Il existe des formes distales touchant les membres inférieurs et des formes proximales touchant les ceintures avec perte de la marche 20 ans après le début des symptômes.

Il n'y a pas d'atteinte cardiaque.

Les CK sont normales ou modérément élevées (5N).

L'imagerie met en évidence une atteinte distale.

Anoctaminopathie 5 (LGMD2L).

Elle se manifestent par une faiblesse musculaire avec atteinte du quadriceps et des douleurs induites par l'exercice, débutant chez l'adulte.

Les CK sont augmentés en 5-20 N.

Il n'y a pas d'atteinte cardiaque ni respiratoire.

3. La myosite à inclusion (70)

La myosite à inclusion sporadique est la myopathie la plus fréquente après 50 ans (âge médian 67 ans).

Elle est d'installation lentement progressive et se manifeste par une faiblesse et une amyotrophie asymétrique prédominant du côté non dominant touchant les quadriceps et les fléchisseurs profonds des doigts et du poignet avec un aspect des avant-bras en « coupe de serpe ». Elle peut débuter par une atteinte distale des membres inférieurs touchant la loge antéro-externe des jambes avec un steppage. La dysphagie est un facteur de mortalité. Au niveau de la face, l'atteinte se caractérise par une inocclusion palpébrale.

Les CK sont modérément augmentées.

L'ENMG peut montrer une polyneuropathie sensitive infraclinique. En détection on détecte des fibrillations, des ondes lentes positives, des décharges répétitives complexes voire des décharges myotoniques. Les potentiels d'unité motrice sont d'aspect myogène, neurogène ou mixte.

L'IRM musculaire met en évidence une atteinte des fléchisseurs des doigts, du quadriceps avec un gradient disto-proximal touchant le vaste intermédiaire et médial puis du sartorius et du gracile de façon aléatoire, des gastrocnémiens médiaux et les muscles paravertébraux lombaires et abdominaux. Les muscles pelviens et adducteurs sont préservés. L'asymétrie est courante.

La biopsie musculaire retrouve un infiltrat inflammatoire endomysial de lymphocytes CD8 associé à une expression diffuse de HLA1, sans nécrose et des signes de dégénérescence musculaire avec des anomalies mitochrondriales (fibres COX négatives), des dépôts amyloïdes, des vacuoles bordées intracellulaires, des inclusions cytoplasmiques et nucléaires et des agrégats protéiques. L'immunomarquage de p62 est intense, rond ou angulaire, sous sarcolemnique, périnucléaire ou périvasculaire. La présence d'inclusion nucléaire et cytoplasmique et les vacuoles autophagiques ne sont pas spécifiques des myosites à inclusions.

Il existe des formes génétiques notamment liées à la mutation du gène GNE qui débutent chez l'adulte jeune et de l'adolescent. La loge antéro-externe des jambes est touchée mais le quadriceps est épargné. L'inflammation est rare sur la biopsie.

La mutation du gène VCP est responsable d'une myopathie à inclusion associée à une maladie de Paget osseuse et une dégénérescence lobaire fronto-temporale (IBMPFD pour inclusion body myopathy associated with Paget disease of the bone and frontotemporal dementia). L'âge de début est plus précoce (âge median de 42 ans). Les muscles atteints sont les mêmes que dans les myosites sporadiques.

E. OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude est de décrire le phénotype clinique, électromyographique, radiologique et histologique d'une cohorte de patients suivis dans les centres de référence des pathologies neuromusculaires de Toulouse et Bordeaux pour une myopathie liée à une mutation du gène MYOT et de comparer nos résultats avec les données de la littérature.

II. MATERIEL ET METHODE

A. CADRE DU PROTOCOLE

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive rétrospective multicentrique menée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse et de Bordeaux de novembre 2021 à octobre 2022.

Les services ayant participé à cette étude sont :

- Les centres de référence des maladies neuromusculaires du CHU de Toulouse et de Bordeaux pour le recrutement des patients.
- Le service de radiologie et imagerie médicale du CHU de Toulouse pour a réalisation et l'interprétation des IRM musculaires.
- Le service d'anatomie et cytologie pathologique du CHU de Toulouse pour le traitement et la lecture des biopsies musculaires.

L'exploitation des données a été réalisée conformément à la méthodologie de référence MR-004 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) respectant l'information aux personnes et la protection des données, sous la référence RnIPH 2022-75. Une note d'information a été transmise aux patients.

B. POPULATION

Ont été inclus dans cette étude les patients suivis dans les centres de référence de Toulouse et Bordeaux pour une myopathie liée à un mutation du gène MYOT, dont le diagnostic était basé sur un tableau clinique compatible et la mise en évidence d'un variant pathogène dans le gène MYOT par diagnostic moléculaire réalisé au laboratoire de Génétique Moléculaire (Dr Mireille COSSEE) du CHU de Montpellier, par le biais d'un panel des dystrophies musculaires.

C. DONNEES CLINIQUES

Les caractéristiques démographiques et cliniques ont été extraites à partir des dossiers informatisés du CHU de Toulouse et de Bordeaux.

Les données qui ont été recueillies sont :

- L'âge et le sexe
- L'origine géographique

- Les antécédents familiaux
- L'âge de début et la nature des premiers symptômes
- Les données du premier et du dernier examen clinique (force musculaire selon le score MRC Medical Research Council, rétraction tendineuse, réflexes ostéo-tendineux, dysarthrie)
- L'évolution avec la nécessité d'une aide technique pour le déplacement
- Le taux des CK
- Les données de l'ENMG
- La présence d'une atteinte cardiaque à l'échocardiographie transthoracique (ETT) et respiratoire sur les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)

D. DONNEES RADIOLOGIQUES

Les IRM musculaires corps entiers ont été acquises dans le plan axial en pondération T1, STIR, diffusion. Une IRM musculaire a été réalisée selon une acquisition grand champ en coupe axiale et coronale en pondération STIR, T1 TRA TSE centrées sur les cuisses et les mollets.

Nous avons relu ces IRM musculaires avec une radiologue spécialisée dans l'imagerie musculaire, afin de déterminer le degré de dégénérescence musculaire selon le score de Mercuri (71) :

- Stade 0 : apparence normale.
- Stade 1 (léger) : aspect mité précoce, avec de petites zones éparses de densité accrue sur la séquence T1
- Stade 2 (modéré) : aspect mité tardif, avec de nombreuses zones de densité augmentée (IRM) avec début de confluence
- Stade 3 (sévère) : aspect délavé, aspect flou dû à des zones confluentes de densité augmentée (IRM) avec du muscle encore présent à la périphérie
- Stade 4 (final) : muscle remplacé par du tissu conjonctif et de la graisse de densité élevée (IRM), avec seulement un bord de fascia et des structures neurovasculaires distinguables.

E. DONNEES HISTOLOGIQUES

Les données histologiques ont été extraites des comptes-rendus des biopsies musculaires traitées et analysées en microscopie optique et pour certains prélèvements en microscopie électronique au laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologique du CHU de Toulouse.

Nous nous sommes focalisés sur la description de groupements de fibres atrophiques, de variation de taille des fibres, de noyaux internalisés, de dépôts hyalins correspondant à l'accumulation de matériel granulo-filamenteux, de vacuoles d'autophagie, de nécrose, de régénération, de fibrose, d'inflammation, d'aspect hétérogène (« rubbed-out fibers ») au NADH, de fibre COX négative, de surexpression de l'HLA1, et de la désintégration de la strie Z.

D. ANALYSES STATISTIQUES

Nous avons effectué une analyse descriptive sur les données démographiques, cliniques et radiologiques. L'effectif et les pourcentages sont fournis pour les variables qualitatives et les moyennes avec les écarts-types sont fournis pour les variables quantitatives.

Pour estimer la relation entre les données IRM et les données cliniques nous avons utilisé la corrélation de Pearson.

III. RESULTATS

A. DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES

Parmi les 12 patients inclus, il y a 5 patients non apparentés et 3 familles de 2, 3 et 2 patients. Les résultats sont rapportés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques et cliniques

		n
Age (ans)	74,3 ± 7,7	12
Sexe (F/H)	4/8	12
Origine géographique		12
France (n)	10	
France et Espagne (n)	1	
Trinidad et Tobago (n)	1	
Age (ans)		12
- Début des symptômes	54,8 ± 8,5	
- Première consultation	66,8 ± 7,4	
- Dernière consultation	73,0 ± 7,5	
Délai entre le début et la première consultation (ans)	11,9 ± 7,9	
Durée de suivi (ans)	6,3 ± 3,0	
Premiers symptômes		
Faiblesse musculaire (n)	12	12
Myalgies (n)	4	6
Contracture ou raideur (n)	2	2
Examen clinique		
Steppage (n)	12	12
Impossibilité de se mettre sur la pointe des pieds (n)	10	10
Déficit axial (n)	4	11
Rétractions ostéotendineuses – achilléennes (n)	7	9
Abolition ou diminution des réflexes ostéotendineux (n)	4	6
- Achiléens (n)	4	
- Rotuliens (n)	2	
- ROT des membres supérieurs (n)	1	
Aide au déplacement	9 (82%)	11
Une canne	5	
Deux cannes ou un déambulateur	2	
Tierce personne	1	
Fauteuil roulant	1	
ENMG		12
Myogène	11 (92%)	
Neurogène	4 (33%)	
Salves para-myotoniques et/ou fibrillation	7 (58%)	
CK (U/L)	361	7
Atteinte cardiaque (1)	1	12
Atteinte respiratoire (2)	1	12

(1) Tachycardie avec trouble de conduction ayant nécessité la pose d'un pacemaker
(2) SNIP test diminué à 6kPa (68% de la valeur théorique) avec une diminution de la force des muscles inspiratoires (Pi max 58%) et expiratoires (Pe max 65%).

Le score MRC de chaque muscle évalué lors de la première et la dernière consultation est reporté dans les Figures 38 et 39. L'atteinte est symétrique.

Les muscles dont la force est conservée (score MRC à 5) sont le biceps brachial, le triceps brachial, les fléchisseurs des doigts, la pince pouce-index. Ceux dont la force est légèrement diminuée (score MRC ≥ 4) sont le deltoïde, les extenseurs des doigts, les interosseux, le psoas, le quadriceps et les ischio-jambiers. Les muscles les plus sévèrement déficitaires sont le tibial antérieur (score 3,0 ± 0,8 à la première consultation puis 1,6 ± 1,3 à la dernière consultation) et le triceps sural (score 3,5 ± 1,2 à la première consultation puis 3 ± 1,3 à la dernière consultation), avec un déficit et une aggravation du déficit plus marqués pour le tibial antérieur. De plus, un déficit axial est observé chez 4 patients, allant d'un déficit discret à l'effort contrarié à des anomalies de la statique rachidienne (cyphose, lordose) et au maximum à une camptocormie.

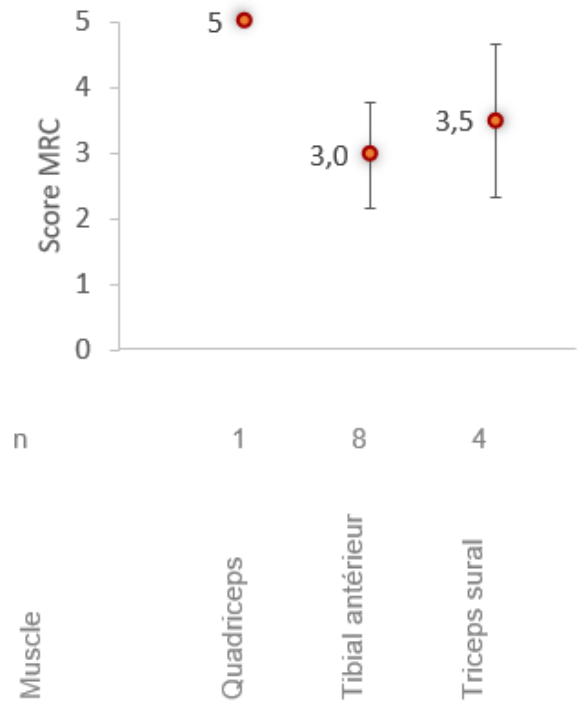


Figure 38 : Score MRC à la première consultation

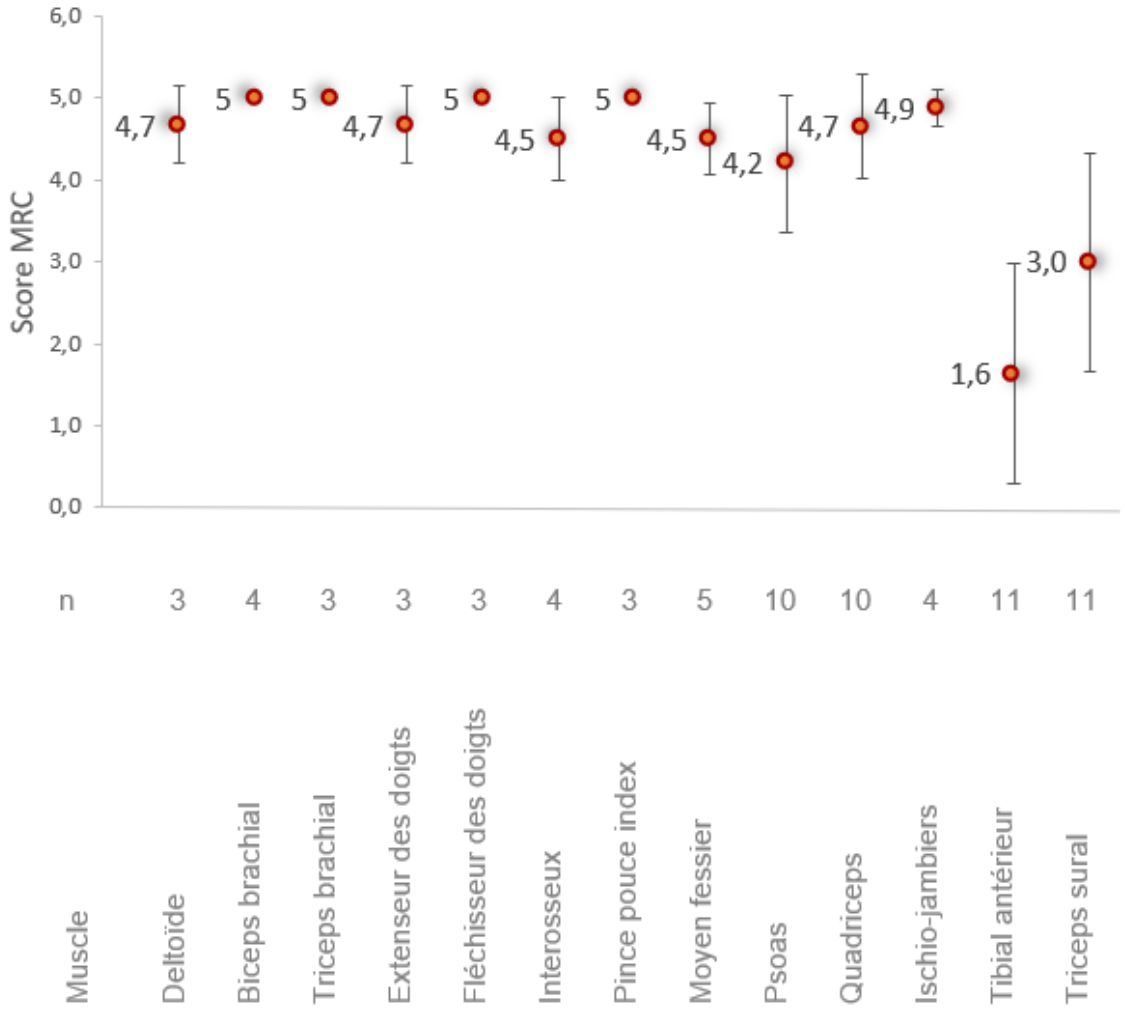


Figure 39 : Score MRC à la dernière consultation

Le coefficient de corrélation de Pearson entre le score MRC global de chaque patient et l'âge de début est de -0,545 avec intervalle de confiance (IC) à 95% de]-0,863 ; 0,081[.

Aucun patient ne présente de dysarthrie.

L'évolution du phénotype clinique de chaque patient entre la première et la dernière consultation est représentée dans la Figure 40.

Les caractéristiques cliniques et démographiques individuelles sont rapportées dans le tableau 5.

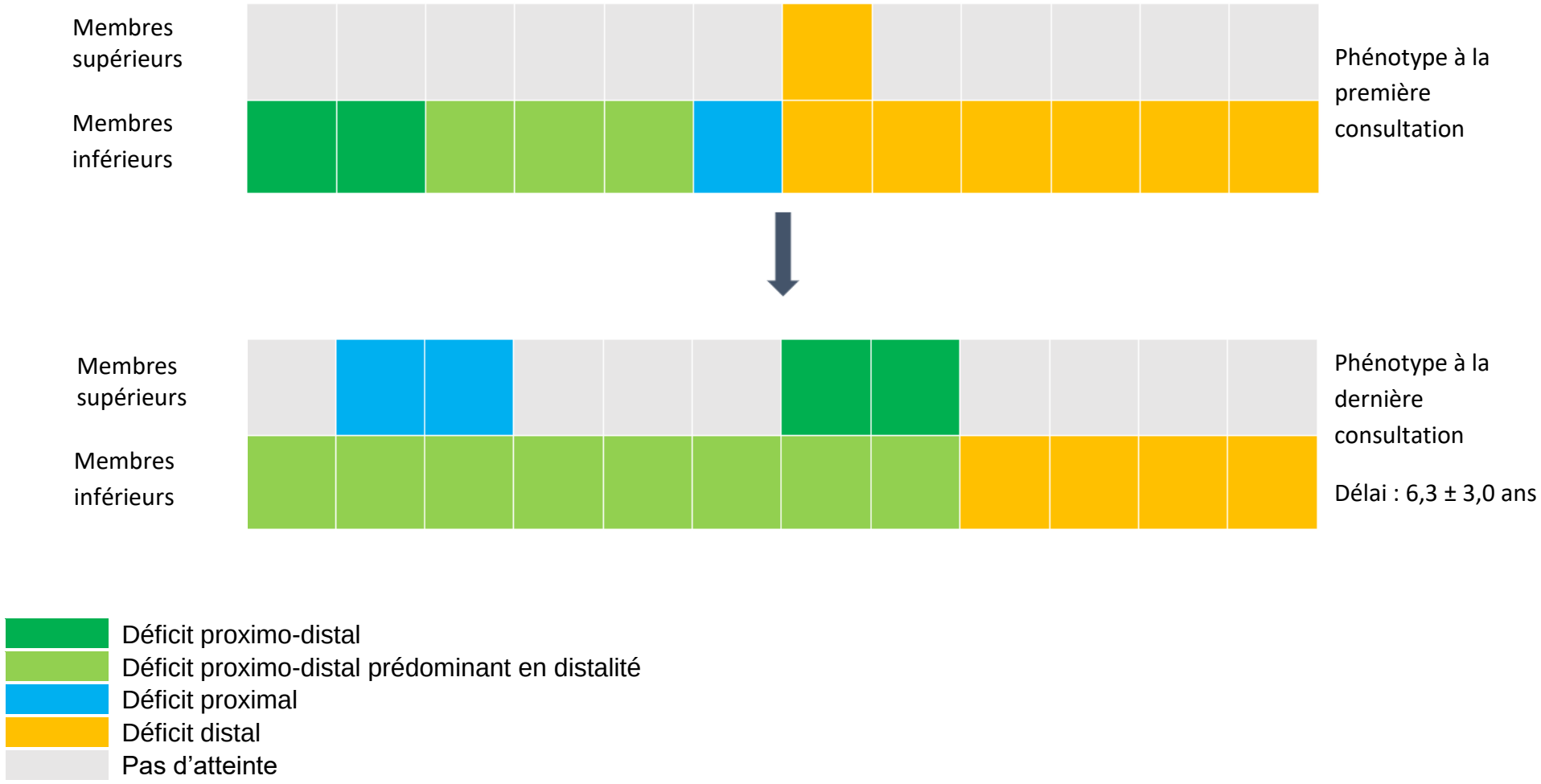


Figure 40 : Evolution du phénotype clinique entre la première et la dernière consultation pour chaque patient

Tableau 5 : Données démographiques et cliniques individuelles

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10	Patient 11	Patient 12
Age (ans)	82	69	81	71	84	61	63	73	73	77	84	74
Sexe	M	M	F	M	M	M	M	M	F	F	M	F
Origine	France	France	France	France	France	France	France Espagne	France	France	Trinidad et Tobago	France	France
Mutation	Ser60Cys	Ser60Cys	Ser60Cys	Ser60Cys	Ser60Cys	Ser60Cys	Ser55Phe	Ser60Cys	Ser60Cys	Ser60Cys	Ser60Cys	Ser60Cys
Age de début	66	50	55	56	66	50	45	65	40	48	60	57
1ère consultation	71	62	76	67	73	57	52	68	68	68	77	62
Dernière consultation	82	68	80	70	83	61	61	72	73	77	79	70
Clinique												
Faiblesse	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Douleur	-	Oui	Non	-	Oui	Oui	Non	-	Oui	-	-	-
Raideur / Contracture	-	-	-	-	-	-	-	Oui	-	Oui	-	-
Steppage	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Pointe des pieds	NF	NF	NF	NF	-	NF	NF	NF	NF	NF	-	NF
Déficit axial	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non	-	Oui	Non
Phénotype initial	DLL +DUL	PLL	DLL=PLL	DLL	DLL>PLL	DLL	DLL	DLL=PLL	DLL	DLL>PLL	DLL>PLL	DLL
Phénotype final	DLL>PLL +PDUL	DLL>PLL	DLLPLL +PUL	DLL	DLL>PLL +PUL	DLL	DLL	DLL>PLL	DLL>PLL +DUL	DLL>PLL	DLL>PLL	DLL
Aide	Canne	Canne	Humaine	2 cannes	Fauteuil	Non	Canne	Canne	Canne	Déambulateur	-	Non
Rétractions	A	A	Non	-	A + R	A	-	A	-	Equin	Oui	Non
Aréflexie	A	MI	-	A	-	MI>MS	-		Non	-	-	Non
ENMG												
Myogène	Oui	Oui		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Neurogène				Oui	Oui	Oui		Oui				
Salve		Oui	Oui			Oui	Oui	Oui			Oui	
Cardiaque	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non
Respiratoire	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non

A achiléenne ; DLL distal lower limb ; DUL distal upper limb ; F : féminin ; M : masculin ; MI membre inférieur ; MS membre supérieur ; NF non faisable ; PDUL proximo-distal upper limb ; PLL proximal lower limb ; PUL proximal upper limb ; R rotulienne

B. DONNEES IRM

8 patients ont bénéficié d'une IRM musculaire.

L'âge moyen lors de la réalisation de l'IRM musculaire est de 72,3 ± 7,3 ans soit au bout de 17,1 ± 8,7 ans d'évolution.

Nous avons déterminé la fréquence de l'atteinte de chaque muscle, en considérant comme « atteints », les muscles dont le score de Mercuri était supérieur ou égal à 2 (Figure 41).

Les muscles constamment atteints (100% des patients) sont : le moyen fessier, le petit fessier, le semi-membraneux, le tibial antérieur, le tibial postérieur, le gastrocnémien médial, le soléaire, et les paravertébraux dorsaux et lombaires.

Les muscles grand fessier, grand adducteur, biceps fémoral, semi-tendineux, vaste intermédiaire, vaste latéral, vaste médial, fibulaires et gastrocnémien latéral sont fréquemment touchés (50-88% des patients).

Les muscles les moins fréquemment touchés sont : les muscles abdominaux, le psoas, l'iliaque, l'obturateur interne, le long adducteur, le court adducteur, le gracile, le sartorius et le droit fémoral (0-38% des patients).

Nous avons analysé le degré de sévérité de l'involution graisseuse de chaque muscle selon le score de Mercuri (Figure 42).

Les muscles totalement remplacés par du tissu graisseux (score 4) sont : le petit fessier, le gastrocnémien médial et le soléaire.

Les muscles sévèrement touchés (score [3;4[) sont : le moyen fessier, le semi-membraneux, le biceps fémoral, le vaste intermédiaire, les fibulaires, le tibial antérieur et tibial postérieur, et les paravertébraux dorsaux.

Les muscles modérément à sévèrement touchés (score [2;3[) sont : le grand adducteur, le vaste latéral, le vaste médial, le gastrocnémien latéral, et les paravertébraux lombaires et cervicaux.

Les muscles légèrement à modérément touchés (score]1;2]) sont : le long et court adducteur, le grand fessier le sartorius et le semi-tendineux.

Les muscles épargnés (score ≤1) sont : les abdominaux, le psoas, l'iliaque, l'obturateur interne, le gracile et le droit fémoral.

Ainsi, le grand fessier (1,8 ± 1,1) est moins touché que le petit fessier (4 ± 0) et le moyen fessier (3,5 ± 0,7).

Le vaste intermédiaire (3,5 ± 1,0) est plus touché que le vaste médial (2,8 ± 1,4) qui est plus touché que le vaste latéral (2,1 ± 1,2).

Le soléaire (4 ± 0) et le gastrocnémien médial (4 ± 0) sont plus touchés que le gastrocnémien latéral (2,8 ± 1,2). Le soléaire et le gastrocnémien médial sont plus touchés que les fibulaires (3,6 ± 1,0) et le tibial antérieur (3,8 ± 0,7).

Le grand adducteur (2,8 ± 1,1) est le plus touché des adducteurs (court adducteur à 1,3 ± 0,7 et long adducteur à 1,6 ± 1,0).

Bien que relativement épargnés, le sartorius et le semi-tendineux sont plus touchés (respectivement 1,4 ± 0,9 et 1,6 ± 0,7) que le gracile et le droit fémoral (respectivement 0,5 ± 0,4 et 0,9 ± 0,6).

Les muscles des membres supérieurs sont relativement préservés. En fréquence et en sévérité l'atteinte prédomine sur le deltoïde, le dentelé antérieur, le supra et l'infra-épineux.

Le coefficient de corrélation de Pearson entre le score IRM global de chaque patient et l'âge de début est de 0,638 avec un intervalle de confiance de]-0,121 ; 0,926[.

Il existe une corrélation inverse significative entre le score IRM et MRC de -0,738 avec intervalle de confiance de]-0,949 ; -0,069[.

Les coupes d'IRM axiales pondérées en T1 des patients sont rapportées dans la figure. (Figure 43)

C. DONNEES HISTOLOGIQUES

9 patients ont bénéficié d'une biopsie musculaire.

L'âge moyen lors de la réalisation de la biopsie musculaire est de 66.8 ± 7.5 ans soit au bout de 13.4 ± 9.0 ans d'évolution.

Les résultats sont représentés dans le tableau 6.

D. DONNEES GENETIQUES

La mutation p. Ser60Cys est retrouvée chez 11 sujets (92%). Seul un sujet (8%) présente la mutation p. Ser55Phe.

La présence d'antécédents familiaux est retrouvée chez 10 patients (83%) et 2 cas sont d'allure sporadique.

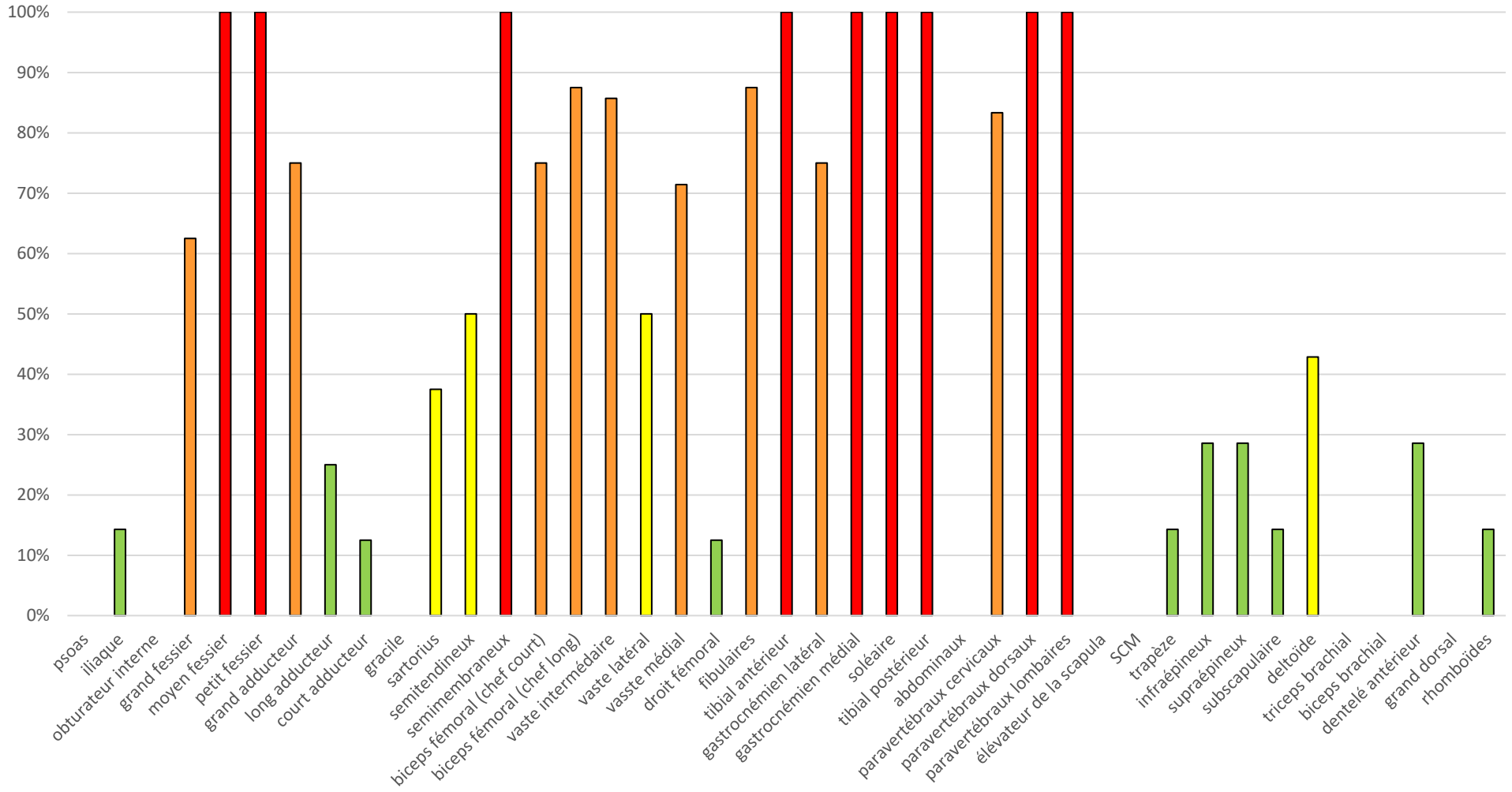


Figure 41 : Fréquence de l'atteinte de chaque muscle dans l'ensemble de la cohorte des myotilinopathies

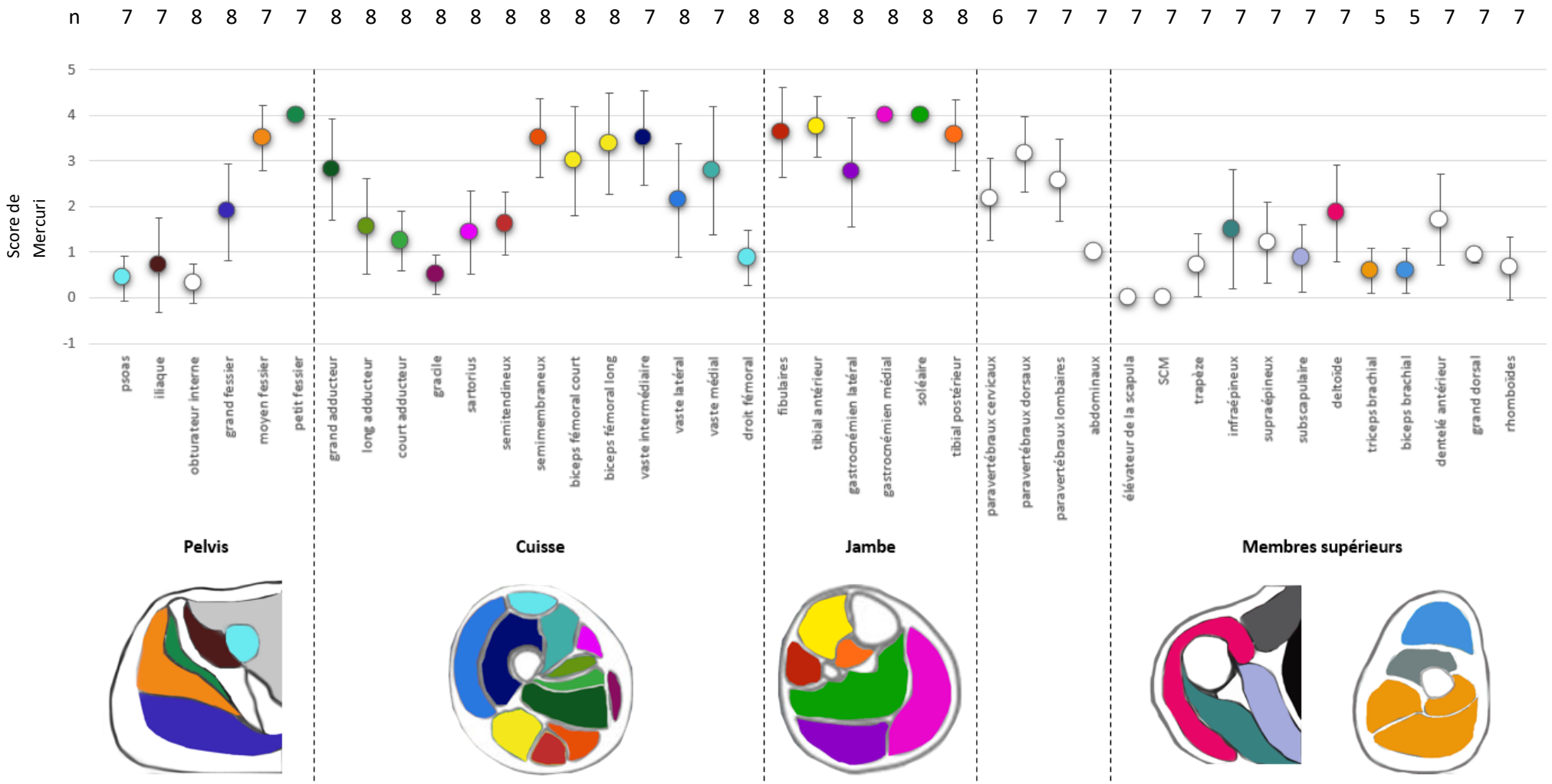
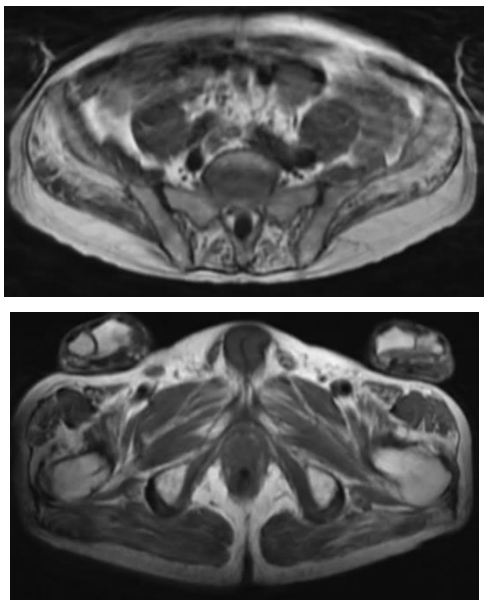
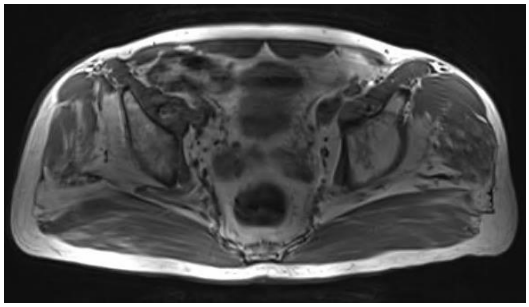
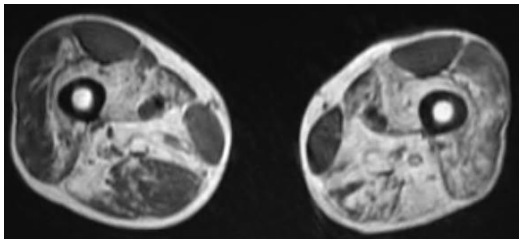
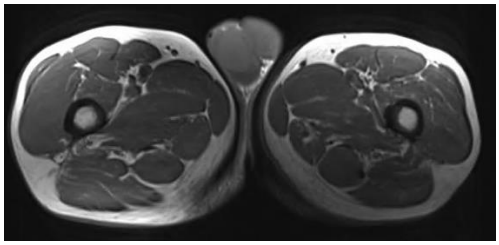
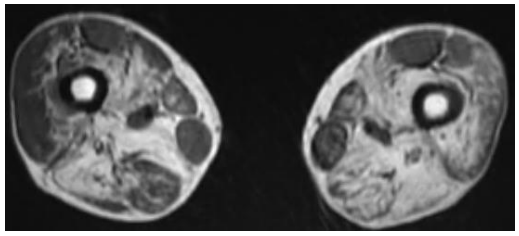
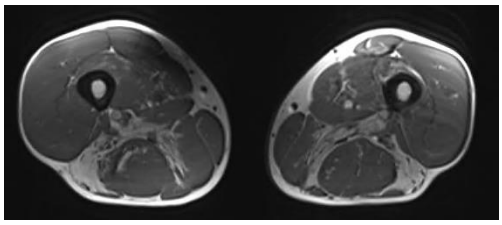
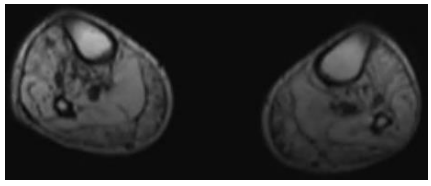
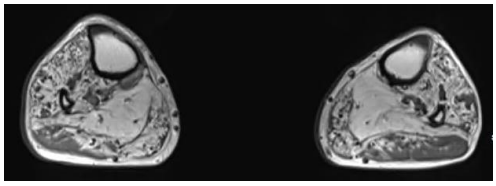
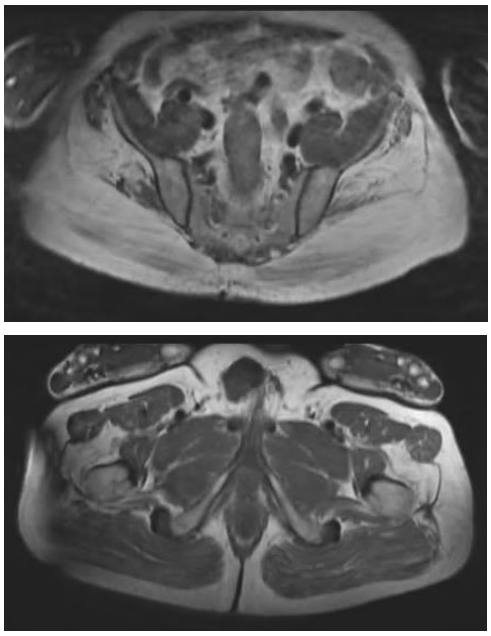
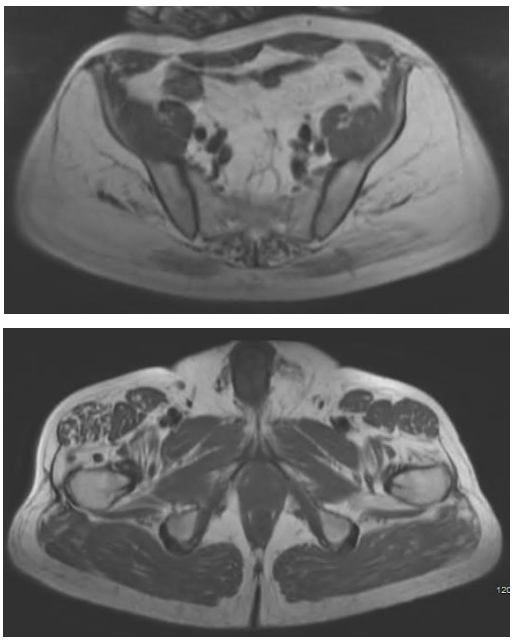
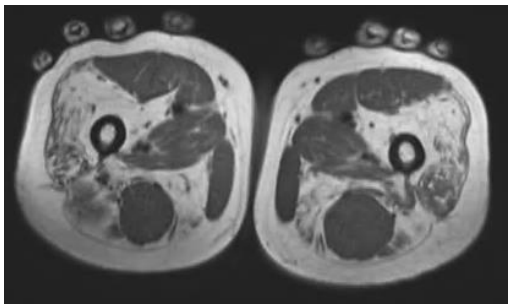
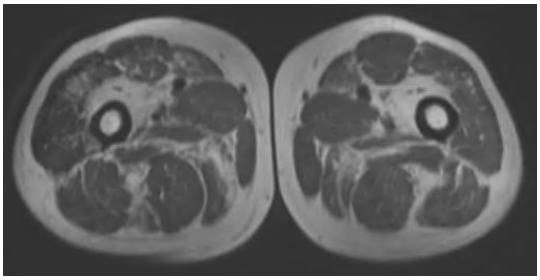
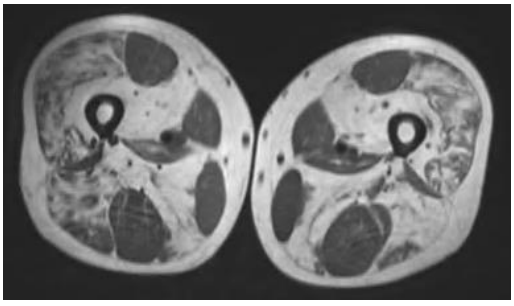
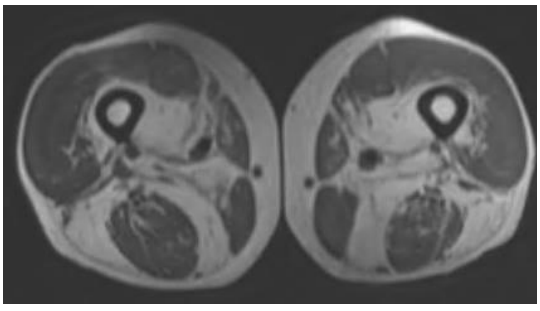
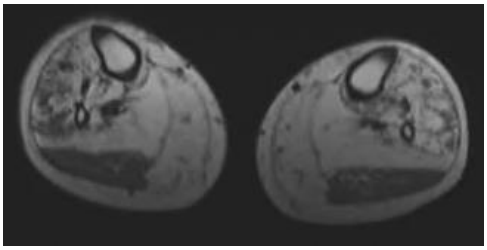
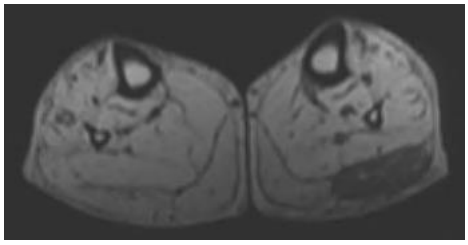
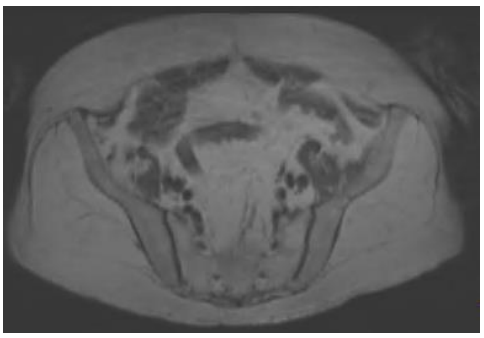
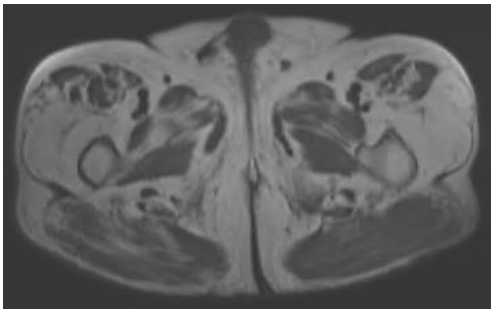
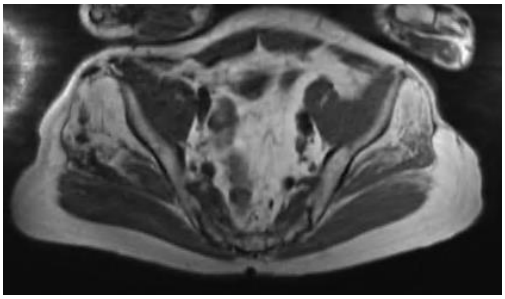
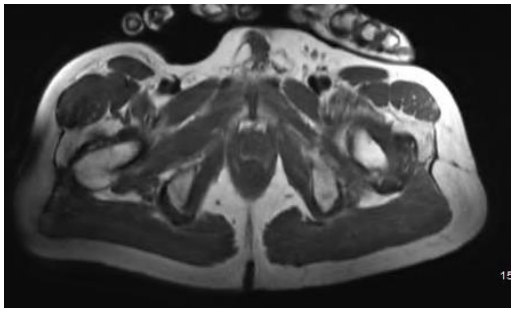
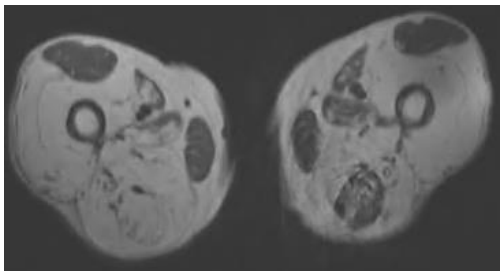
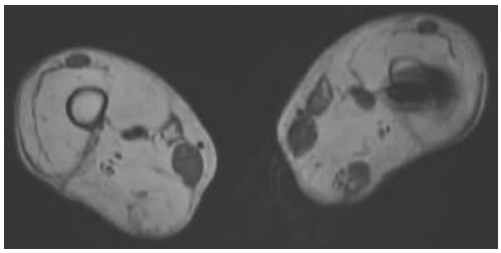
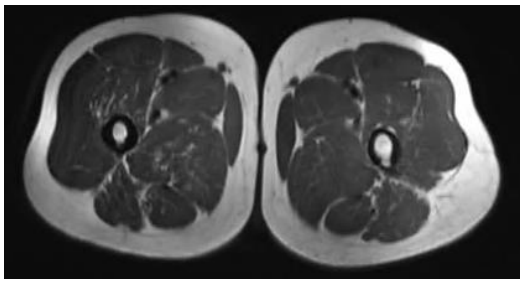
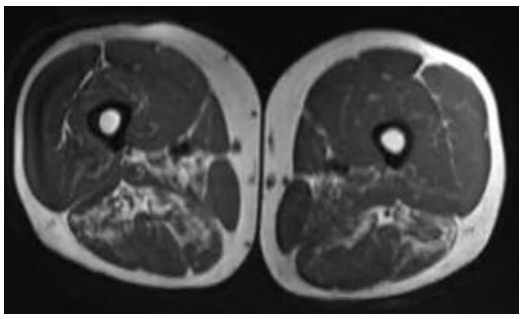
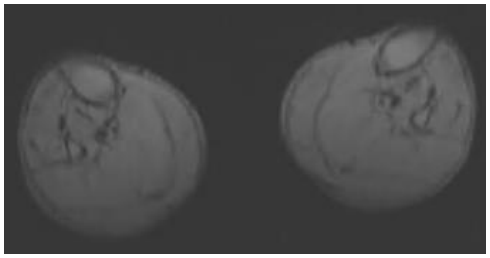
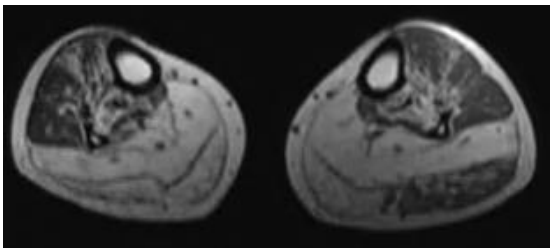


Figure 42 : Degré d''involution adipeuse de chaque muscle dans le cadre d'une myotilinopathie

	Patient 1	Patient 8
Pelvis		
Cuisse		
		
Jambe		

	Patient 2	Patient 4
Pelvis		
Cuisse		
		
Jambe		

	Patient 5	Patient 6
Pelvis	 	 
Cuisse	 	 
Jambe		

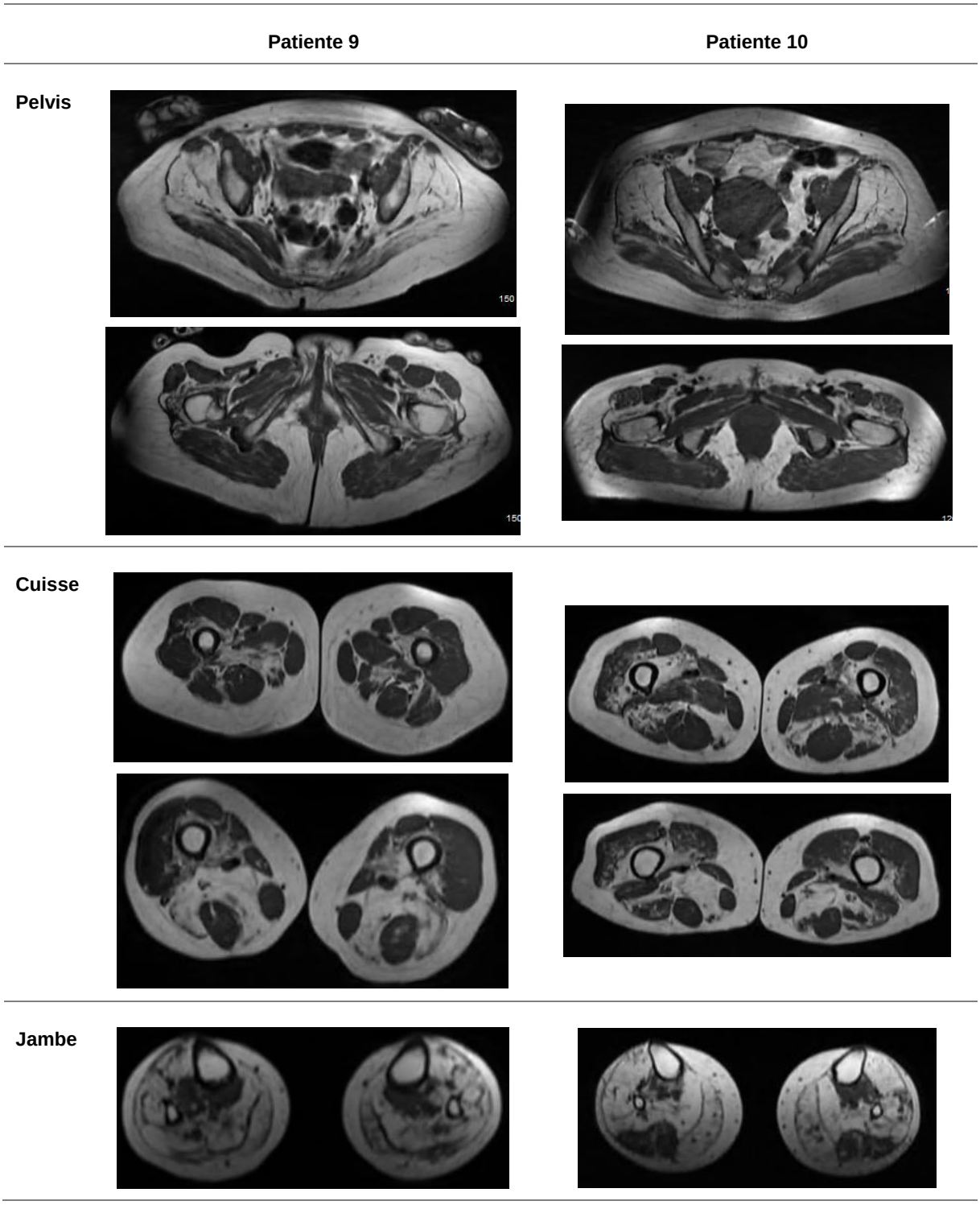


Figure 43 : IRM musculaire des 8 patients en coupe axiale pondérée en T1

Tableau 6 : Caractéristiques histologiques des myotilinopathies

Patients	1	2	4	6	7	8	9	10	11
Site		Quadriceps droit		Tibial antérieur droit	Tibial antérieur	Tibial antérieur droit	Quadriceps droit	Quadriceps droit	
Microscopie optique :									
Groupement de fibres atrophiques		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui		Oui	
Variation de taille des fibres			Oui	Oui	Oui	Oui	Oui		Oui
Noyaux internalisés		Physiologique	Non	Oui	Oui	Oui			Oui
Dépôts hyalins		Oui	Oui	Oui		Oui	Oui	Oui	Oui
Vacuoles		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
« Fiber splitting »						Oui			
Nécrose	Oui		Oui	Oui		Oui	Oui		
Régénération			Oui	Oui	Oui		Oui		
Fibrose		Non	Non	Oui	Oui	Oui	Non		Non
Inflammation	Oui	Non	Non	Non	Oui (L)	Oui (H)	Non	Oui (L et H)	Non
« Rubbed-out fibers » au NADH		Oui	Oui	Oui		Oui	Oui	Oui	Oui
Fibre COX négative		Non	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non
Surexpression HLA1		Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Microscopie électronique :									
Z-line streaming		Oui	Non	Oui					Non
Matériel granulo-filamenteux		Oui	Non	Oui					Non
Vacuoles d'autophagie		Oui							Non

Abréviations : H histiocytaire ; L lymphocytaire

II. DISCUSSION

C. UN PHENOTYPE CLINIQUE HETEROGENE

Notre cohorte comporte 12 patients, dont 5 non apparentés et 3 familles de 2, 3 et 2 patients.

L''âge de début des symptômes est de 54,8 ans en moyenne, ce qui concorde avec les données de la littérature notamment pour les patients porteurs des variants p. Ser55Phe, p. Ser60Phe et p. Ser60Cys.

Le premier symptôme est une faiblesse musculaire parfois associée à des myalgies ou une sensation de raideur ou de contracture.

La progression est lente. Ainsi lorsque la gêne fonctionnelle se fait ressentir (difficultés de marche, baisse des performances sportives), 11,9 ans en moyenne se sont écoulés entre les premiers symptômes et la première consultation en neurologie.

Au cours du suivi, nous avons identifié un déficit moteur des membres inférieurs :

- distal initialement (50%), qui reste distal (33%) ou qui s'étend en proximal avec une prédominance distale (17%),
- proximo-distal avec une prédominance distale (25%) ou non (17%), évoluant vers une forme proximo-distale à prédominance distale (42%),
- proximal chez un seul patient et qui a évolué vers un phénotype proximo-distal avec prédominance distale (8%).

Le phénotype à la dernière consultation (soit au bout 6,3 ans de suivi en moyenne) est donc caractérisé par une atteinte distale des membres inférieurs (33%) ou proximo-distale avec une prédominance distale (77%).

L'atteinte des membres supérieurs peut apparaître secondairement, soit distale, proximale, ou mixte, et elle est au second plan.

Dans la littérature, la topographie de l'atteinte est variable, avec des formes proximales, distales, mixtes avec une prédominance distale ou proximale.

L'examen de la force musculaire segmentaire selon l'échelle MRC chez nos patients montre une atteinte sévère du tibial antérieur et à moindre degré du triceps sural. Cette dernière doit être recherchée en faisant marcher les patients sur la pointe des pieds car l'examen au lit peut donner l'impression d'une apparente conservation sa force.

L’atteinte proximale est discrète dans notre cohorte. Elle concerne aux membres inférieurs, le quadriceps, le psoas et le moyen fessier et aux membres supérieurs, le deltoïde, les extenseurs des doigts et les interosseux.

En plus de ces mêmes muscles, on retrouve dans la littérature une atteinte des ischio-jambiers et du quadriceps.

D. UN PATTERN RADIOLOGIQUE SINGULIER, NON SPECIFIQUE

L’IRM musculaire permet de dessiner un pattern d’atteinte musculaire radiologique.

En termes de fréquence, les muscles les plus atteints le moyen fessier, le petit fessier, le semi-membraneux, le tibial antérieur, le tibial postérieur, le gastrocnémien médial, le soléaire, et les paravertébraux dorsaux et lombaires, puis les muscles grand fessier, grand adducteur, biceps fémoral, semi-tendineux, vaste intermédiaire, vaste latéral, vaste médial, fibulaires et gastrocnémien latéral. Cette répartition est sensiblement la même dans la cohorte de 5 patients décrite par Schramm et al., 2008 (46).

En termes de sévérité, les muscles les plus touchés sont : le petit puis le moyen puis le grand fessier ; le vaste intermédiaire puis le vaste médial et enfin le vaste latéral ; le soléaire et le gastrocnémien médial puis le gastrocnémien latéral ; le grand adducteur puis le long et le court adducteur. Au contraire, les muscles relativement épargnés sont l’ilio-psoas, le gracile et le droit fémoral et à moindre degré le sartorius et le semi-tendineux. Les muscles des membres supérieurs sont relativement préservés. En fréquence et en sévérité l’atteinte prédomine sur le deltoïde, le dentelé antérieur, le supra et l’infra-épineux.

Ceci rejoint les observations de Fischer et al., 2008 (53) dans une cohorte de 12 patients, de Olivé e al., 2005 (20) dans une cohorte de 7 patients et de plusieurs case reports (Tableau 3). La seule observation qui s’oppose est celle classiquement décrite concerne un patient présentant le variant p. Arg6His se manifestant par une faiblesse proximale des membres inférieurs puis supérieurs avec à l’IRM une atteinte des muscles des membres supérieurs (trapèze, SCM, presque tous les muscles de la ceinture scapulaire, et des bras), thoraciques et abdominaux et aux membres inférieurs une atteinte sévère du psoas, du gracile et du sartorius alors que le tibial antérieur et les fibulaires sont relativement épargnés (56).

Ce pattern radiologique est retrouvé dans les filaminopathies et les ZASPopathies avec une atteinte au niveau des cuisses du semi-membraneux, du biceps fémoral, du grand adducteur, du vaste médial et intermédiaire alors que le sartorius, le gracile et le droit fémoral sont relativement épargnés et au niveau des jambes plus importante du soléaire et du gastrocnémien médial comparativement au gastrocnémien latéral et aux fibulaires. En revanche il s'oppose au pattern radiologique observé dans les desminopathies et les alpha-β-cristallinopathies où les muscles atteints sont l'ilio-psoas, le grand fessier, le semi-tendineux, le sartorius et le gracile alors que le quadriceps est préservé et l'atteinte des muscles fibulaires est plus marquée que celle du tibial antérieur et des muscles de la loge postérieure de jambe. Enfin, dans les myosites à inclusion, il existe aussi une atteinte du vastes intermédiaire et médial, du gastrocnémien médial et des muscles paravertébraux lombaires, à laquelle s'ajoute une atteinte des fléchisseurs des doigts, de façon aléatoire du sartorius et du gracile.

E. CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES

Les caractéristiques histologiques ne sont pas spécifiques des myotilinopathies et sont décrites de façon générale dans les myopathies myofibrillaires (variation de taille des fibres, dépôts de matériel granulo-filamenteux, vacuoles d'autophagie) et ne sont pas retrouvées systématiquement sur les biopsies. De plus il peut exister un infiltrat de cellules inflammatoires (lymphocytes et/ou histiocytes).

F. CARACTERISTIQUES GENETIQUES

Les myotilinopathies s'expriment donc par des phénotypes anatomocliniques hétérogènes. Cette hétérogénéité et l'absence de spécificité ou de signe pathognomonique imposent de rechercher des diagnostics différentiels potentiels. De ce fait, le variant pathogène est mis en lumière par la réalisation d'un séquençage haut débit d'un panel de gènes.

Parmi les onze variants pathogènes identifiés, deux sont retrouvés dans notre cohorte : le variant p. Ser60Cys chez 10 patients et le variant p. Ser55Phe chez 1 patient dont le père est originaire d'Espagne. Il est intéressant de souligner qu'il s'agit des mutations les plus fréquentes et notamment en Espagne (48). De plus, la deuxième famille atteinte d'une myotilinopathie à avoir été décrite dans la littérature, originaire d'Argentine est porteuse du variant p. Ser55Phe (24).

Cette similitude génétique reflète de probables migrations de population. Plus particulièrement, le variant p. Ser55Phe trouve son origine dans la région de Murcia au sud de l'Espagne, d'où est partie une migration massive vers la Catalogne durant la deuxième moitié du XIXème siècle. On peut également supposer un lien entre la famille argentine et l'Espagne.

G. APPORTS

Notre étude sur les myotilinopathies porte sur 12 patients, ce qui en fait une des cohortes les plus grandes dans le cadre de cette myopathie génétique rare. De plus, notre cohorte est composée de 5 cas non apparentés et de 3 familles de 2, 3 et 2 patients contrairement aux larges cohortes issues d'une unique famille.

Nous avons analysé des données démographiques, cliniques, électromyographiques, radiologiques, là où la plupart des articles se focalisent sur un seul aspect (essentiellement radiologique ou histologique) de la pathologie, pour une vue d'ensemble plus globale.

Nous nous sommes attachés à décrire le phénotype clinique lors de la première consultation et de la dernière consultation en se basant sur le score MRC dans le but de mettre en évidence une évolutivité de l'atteinte clinique, plutôt que de décrire la topographie de l'atteinte de façon ponctuelle.

Les données radiologiques obtenues par IRM musculaire constituent le cœur de ce travail et ont fait l'objet d'une relecture avec une radiologue spécialisée.

Nous avons cherché à comparer les données cliniques et radiologiques. En effet, plusieurs études rapportent une corrélation entre l'atteinte clinique (MRC et fonctionnelle), l'atteinte IRM dans d'autres myopathies et la durée d'évolution (72–74).

H. LIMITES

La principale limite de cette étude est son caractère rétrospectif.

Nous avons par conséquent été confrontés à des données manquantes notamment sur la cotation MRC de l'analyse de la force musculaire segmentaire. De plus en faisant le choix de ne garder que les données clairement énoncées dans les comptes-rendus de consultation, dans le but d'éviter tout biais d'interprétation, nous n'avons pas pu minimiser le nombre de données manquantes.

Ce design soulève également un biais de mémorisation concernant le mode de début de la maladie.

Enfin, le manque de puissance découle de la petite taille de l'effectif.

D'autre part, les biopsies musculaires n'ont pas fait l'objet d'une relecture, c'est pourquoi certains aspects histologiques ne sont pas décrits de façon systématique. Il serait donc pertinent de relire ces lames sous la lumière de ce diagnostic.

Il serait intéressant donc de mener une étude prospective incluant des patients asymptomatiques (apparentés au cas index). Les données cliniques pourraient être standardisées avec une grille d'évaluation clinique, de même pour les analyses histologiques. Les examens d'IRM pourraient être réalisés à intervalle réguliers afin de rechercher un biomarqueur de l'évolutivité de la maladie et la modalité de cet examen pourrait être une IRM quantitative avec des séquences Dixon.

III. CONCLUSION

Dans le cadre des myotilinopathies, les descriptions successives des diverses caractéristiques électro-cliniques, radiologiques et histologiques ont révélé une grande hétérogénéité phénotypique. Dans notre cohorte, les premiers symptômes débutent vers 54,6 ans. La topographie de l'atteinte clinique est majoritairement distale ou proximo-distale avec cependant une prédominance distale. L'atteinte est plus sévère sur les loges antéro-externes et postérieures des jambes.

L'IRM musculaire révèle un pattern radiologique singulier. En effet, au niveau du bassin, les moyens et petits fessiers sont sévèrement atteints avec une épargne relative du grand fessier. Au niveau des cuisses, les muscles vastes, biceps fémoral, semi-membraneux sont les plus atteints avec une épargne relative des muscles graciles et droit fémoral et à moindre degré des muscles semi-tendineux et sartorius. Au niveau des jambes les muscles des loges postérieures et antérieures de jambe sont atteints de façon équivalente.

Sur le plan histologique, on retrouve les caractéristiques anatomopathologiques des myopathies myofibrillaires à savoir des variations de taille des fibres, des vacuoles bordées d'autophagie, des dépôts myofibrillaire formant des agrégats et une désorganisation de la strie Z.

Ces éléments issus de la description de notre cohorte permettent d'enrichir les connaissances sur le phénotype des myotilinopathies. L'essor récent des technologies d'analyse génétique a certes bouleversé le diagnostic des myopathies, mais l'analyse de la pathogénicité des nombreux variants identifiés par ces techniques nécessite plus que jamais la confrontation aux données phénotypiques complémentaires cliniques, histologiques et radiologiques.

Vu et permis d'imprimer
Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par délégation,
La Doyenne-Directrice
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical
Professeure Odile RAUZY

Pr Vincent LARRUE
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
N° RPPS : 10002864089
Neurologie CHU Toulouse - Hôpital Pierre-Paul Riquet
TSA 40031 - 31059 TOULOUSE CEDEX 9

IV. BIBLIOGRAPHIE

1. Wilmore JH, Costill DL, Kenney WL. Physiologie du sport et de l'exercice. 7e édition. deboeck; 2021. 680 p. (Sciences et pratiques du sport).

2. Ferrer I, Olivé M. Molecular pathology of myofibrillar myopathies. Expert Rev Mol Med. sept 2008;10:e25.

3. Salmikangas P. Myotilin, a novel sarcomeric protein with two Ig-like domains, is encoded by a candidate gene for limb-girdle muscular dystrophy. Hum Mol Genet. 1 juill 1999;8(7):1329-36.

4. Mologni L, Moza M, Lalowski MM, Carpén O. Characterization of mouse myotilin and its promoter. Biochem Biophys Res Commun. 15 avr 2005;329(3):1001-9.

5. von Nandelstadh P, Grönholm M, Moza M, Lamberg A, Savilahti H, Carpén O. Actin-organising properties of the muscular dystrophy protein myotilin. Exp Cell Res. oct 2005;310(1):131-9.

6. Puž V, Pavšič M, Lenarčič B, Djinović-Carugo K. Conformational plasticity and evolutionary analysis of the myotilin tandem Ig domains. Sci Rep. 21 juin 2017;7(1):3993.

7. Salmikangas P. Myotilin, the limb-girdle muscular dystrophy 1A (LGMD1A) protein, cross-links actin filaments and controls sarcomere assembly. Hum Mol Genet. 15 janv 2003;12(2):189-203.

8. Kostan J, Pavšič M, Puž V, Schwarz TC, Drepper F, Molt S, et al. Molecular basis of F-actin regulation and sarcomere assembly via myotilin. PLoS Biol. avr 2021;19(4):e3001148.

9. Lin X, Ruiz J, Bajraktari I, Ohman R, Banerjee S, Gribble K, et al. Z-disc-associated, alternatively spliced, PDZ motif-containing protein (ZASP) mutations in the actin-binding domain cause disruption of skeletal muscle actin filaments in myofibrillar myopathy. J Biol Chem. 9 mai 2014;289(19):13615-26.

10. Gontier Y, Taivainen A, Fontao L, Sonnenberg A, van der Flier A, Carpen O, et al. The Z-disc proteins myotilin and FATZ-1 interact with each other and are connected

to the sarcolemma via muscle-specific filamins. J Cell Sci. 15 août 2005;118(16):3739-49.

11. van der Ven PF, Wiesner S, Salmikangas P, Auerbach D, Himmel M, Kempa S, et al. Indications for a novel muscular dystrophy pathway. gamma-filamin, the muscle-specific filamin isoform, interacts with myotilin. J Cell Biol. 16 oct 2000;151(2):235-48.

12. Mologni L, Salmikangas P, Fougerousse F, Beckmann JS, Carpén O. Developmental expression of myotilin, a gene mutated in limb-girdle muscular dystrophy type 1A. Mech Dev. mai 2001;103(1-2):121-5.

13. Sanger JW, Kang S, Siebrands CC, Freeman N, Du A, Wang J, et al. How to build a myofibril. J Muscle Res Cell Motil. 29 juin 2006;26(6-8):343-54.

14. Sanger JW, Wang J, Holloway B, Du A, Sanger JM. Myofibrillogenesis in Skeletal Muscle Cells in Zebrafish. Cell Motil Cytoskeleton. août 2009;66(8):556-66.

15. Wang J, Shaner N, Mittal B, Zhou Q, Chen J, Sanger JM, et al. Dynamics of Z-band based proteins in developing skeletal muscle cells. Cell Motil Cytoskeleton. mai 2005;61(1):34-48.

16. Stout AL, Wang J, Sanger JM, Sanger JW. Tracking changes in Z-band organization during myofibrillogenesis with FRET imaging. Cell Motil Cytoskeleton. mai 2008;65(5):353-67.

17. Carlsson L, Yu JG, Moza M, Carpén O, Thornell LE. Myotilin: a prominent marker of myofibrillar remodelling. Neuromuscul Disord NMD. janv 2007;17(1):61-8.

18. Schessl J, Bach E, Rost S, Feldkirchner S, Kubny C, Müller S, et al. Novel recessive myotilin mutation causes severe myofibrillar myopathy. neurogenetics. août 2014;15(3):151-6.

19. Reilich P, Krause S, Schramm N, Klutzny U, Bulst S, Zehetmayer B, et al. A novel mutation in the myotilin gene (MYOT) causes a severe form of limb girdle muscular dystrophy 1A (LGMD1A). J Neurol. août 2011;258(8):1437-44.

20. Olivé M, Goldfarb LG, Shatunov A, Fischer D, Ferrer I. Myotilinopathy: refining the clinical and myopathological phenotype. Brain. 1 oct 2005;128(10):2315-26.

21. Foroud T, Pankratz N, Batchman AP, Pauciulo MW, Vidal R, Miravalle L, et al. A mutation in myotilin causes spheroid body myopathy. Neurology. 27 déc 2005;65(12):1936-40.

22. Goebel HH, Muller J, Gillen HW, Merritt AD. Autosomal dominant ?spheroid body myopathy? Muscle Nerve. janv 1978;1(1):14-26.

23. Goebel HH, D'Agostino AN, Wilson J, Cole G, Foroud T, Koller D, et al. Spheroid body myopathy revisited. Muscle Nerve. sept 1997;20(9):1127-36.

24. Hauser MA, Conde CB, Kowaljow V, Zeppa G, Taratuto AL, Torian UM, et al. myotilin Mutation Found in Second Pedigree with LGMD1A. Am J Hum Genet. déc 2002;71(6):1428-32.

25. Hauser MA, Horrigan SK, Salmikangas P, Torian UM, Viles KD, Dancel R, et al. Myotilin is mutated in limb girdle muscular dystrophy 1A. Hum Mol Genet. 1 sept 2000;9(14):2141-7.

26. Selcen D, Engel AG. Mutations in myotilin cause myofibrillar myopathy. Neurology. 27 avr 2004;62(8):1363-71.

27. Shalaby S, Mitsuhashi H, Matsuda C, Minami N, Noguchi S, Nonaka I, et al. Defective myotilin homodimerization caused by a novel mutation in MYOT exon 9 in the first Japanese limb girdle muscular dystrophy 1A patient. J Neuropathol Exp Neurol. juin 2009;68(6):701-7.

28. Wang J, Dube DK, Mittal B, Sanger JM, Sanger JW. Myotilin dynamics in cardiac and skeletal muscle cells. Cytoskelet Hoboken NJ. déc 2011;68(12):661-70.

29. Maerkens A, Olivé M, Schreiner A, Feldkirchner S, Schessl J, Uszkoreit J, et al. New insights into the protein aggregation pathology in myotilinopathy by combined proteomic and immunolocalization analyses. Acta Neuropathol Commun. 3 févr 2016;4:8.

30. Keduka E, Hayashi YK, Shalaby S, Mitsuhashi H, Noguchi S, Nonaka I, et al. In vivo characterization of mutant myotilins. Am J Pathol. avr 2012;180(4):1570-80.

31. Moza M, Mologni L, Trokovic R, Faulkner G, Partanen J, Carpén O. Targeted deletion of the muscular dystrophy gene myotilin does not perturb muscle structure or function in mice. Mol Cell Biol. janv 2007;27(1):244-52.

32. Ochala J, Carpén O, Larsson L. Maintenance of muscle mass, fiber size, and contractile function in mice lacking the Z-disc protein myotilin. Ups J Med Sci. 2009;114(4):235-41.

33. Garvey SM, Liu Y, Miller SE, Hauser MA. Myotilin overexpression enhances myopathology in the LGMD1A mouse model. Muscle Nerve. mai 2008;37(5):663-7.

34. von Nandelstadh P, Soliymani R, Baumann M, Carpen O. Analysis of myotilin turnover provides mechanistic insight into the role of myotilinopathy-causing mutations. Biochem J. 15 mai 2011;436(1):113-21.

35. Witt SH, Granzier H, Witt CC, Labeit S. MURF-1 and MURF-2 Target a Specific Subset of Myofibrillar Proteins Redundantly: Towards Understanding MURF-dependent Muscle Ubiquitination. J Mol Biol. juill 2005;350(4):713-22.

36. Ferrer I, Martín B, Castaño JG, Lucas JJ, Moreno D, Olivé M. Proteasomal expression, induction of immunoproteasome subunits, and local MHC class I presentation in myofibrillar myopathy and inclusion body myositis. J Neuropathol Exp Neurol. mai 2004;63(5):484-98.

37. Liu J, Chen Q, Huang W, Horak KM, Zheng H, Mestril R, et al. Impairment of the ubiquitin-proteasome system in desminopathy mouse hearts. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. févr 2006;20(2):362-4.

38. Olivé M, van Leeuwen FW, Janué A, Moreno D, Torrejón-Escribano B, Ferrer I. Expression of mutant ubiquitin (UBB+1) and p62 in myotilinopathies and desminopathies. Neuropathol Appl Neurobiol. févr 2008;34(1):76-87.

39. Ciechanover A, Kwon YT. Degradation of misfolded proteins in neurodegenerative diseases: therapeutic targets and strategies. Exp Mol Med. mars 2015;47(3):e147-e147.

40. Liu WJ, Ye L, Huang WF, Guo LJ, Xu ZG, Wu HL, et al. p62 links the autophagy pathway and the ubiqutin–proteasome system upon ubiquitinated protein degradation. Cell Mol Biol Lett. déc 2016;21(1):29.

41. Janué A, Olivé M, Ferrer I. Oxidative stress in desminopathies and myotilinopathies: a link between oxidative damage and abnormal protein aggregation. Brain Pathol Zurich Switz. oct 2007;17(4):377-88.

42. Janué A, Odena MA, Oliveira E, Olivé M, Ferrer I. Desmin is oxidized and nitrated in affected muscles in myotilinopathies and desminopathies. J Neuropathol Exp Neurol. août 2007;66(8):711-23.

43. Joshi PR, Hauburger A, Kley R, Claeys KG, Schneider I, Kress W, et al. Mitochondrial abnormalities in myofibrillar myopathies. Clin Neuropathol. 1 mars 2014;33(03):134-42.

44. Schröder R, Schoser B. Myofibrillar Myopathies: A Clinical and Myopathological Guide. Brain Pathol. juill 2009;19(3):483-92.

45. Tai HC, Schuman EM. Ubiquitin, the proteasome and protein degradation in neuronal function and dysfunction. Nat Rev Neurosci. nov 2008;9(11):826-38.

46. Solé G. Myopathies des ceintures. EMC - Neurol. janv 2010;7(4):1-15.

47. Nigro V, Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. 2014;12.

48. Olivé M, Odgerel Z, Martínez A, Poza JJ, Bragado FG, Zabalza RJ, et al. Clinical and myopathological evaluation of early- and late-onset subtypes of myofibrillar myopathy. Neuromuscul Disord. août 2011;21(8):533-42.

49. Selcen D. Myofibrillar myopathies. Neuromuscul Disord. mars 2011;21(3):161-71.

50. Wadmore K, Azad AJ, Gehmlich K. The Role of Z-disc Proteins in Myopathy and Cardiomyopathy. Int J Mol Sci. 17 mars 2021;22(6):3058.

51. Hanisch F, Kraya T, Kornhuber M, Zierz S. Diagnostic impact of myotonic discharges in myofibrillar myopathies: Myotonia in Myofibrillar Myopathy. Muscle Nerve. juin 2013;47(6):845-8.

52. Logigian EL, Ciafaloni E, Quinn LC, Dilek N, Pandya S, Moxley RT, et al. Severity, type, and distribution of myotonic discharges are different in type 1 and type 2 myotonic dystrophy. Muscle Nerve. avr 2007;35(4):479-85.

53. Fischer D, Kley RA, Strach K, Meyer C, Sommer T, Eger K, et al. Distinct muscle imaging patterns in myofibrillar myopathies. Neurology. 2 sept 2008;71(10):758-65.

54. McNeill A, Birchall D, Straub V, Goldfarb L, Reilich P, Walter MC, et al. Lower Limb Radiology of Distal Myopathy due to the S60F Myotilin Mutation. Eur Neurol. 2009;62(3):161-6.

55. Schramm N, Born C, Weckbach S, Reilich P, Walter MC, Reiser MF. Involvement patterns in myotilinopathy and desminopathy detected by a novel neuromuscular whole-body MRI protocol. Eur Radiol. déc 2008;18(12):2922-36.

56. Selcen D. Myofibrillar myopathy: clinical, morphological and genetic studies in 63 patients. Brain. 1 févr 2004;127(2):439-51.

57. Claeys KG, Fardeau M, Schröder R, Suominen T, Tolksdorf K, Behin A, et al. Electron microscopy in myofibrillar myopathies reveals clues to the mutated gene. Neuromuscul Disord. août 2008;18(8):656-66.

58. Pénisson-Besnier I, Talvinen K, Dumez C, Vihola A, Dubas F, Fardeau M, et al. Myotilinopathy in a family with late onset myopathy. Neuromuscul Disord. juill 2006;16(7):427-31.

59. Gamez J, Armstrong J, Shatunov A, Selva-O'Callaghan A, Dominguez-Oronoz R, Ortega A, et al. Generalized muscle pseudo-hypertrophy and stiffness associated with the myotilin Ser55Phe mutation: A novel myotilinopathy phenotype? J Neurol Sci. févr 2009;277(1-2):167-71.

60. Pénisson-Besnier I, Dumez C, Chateau D, Dubas F, Fardeau M. Autosomal dominant late adult onset distal leg myopathy. Neuromuscul Disord. oct 1998;8(7):459-66.

61. Finsterer J, Stöllberger C, Hasun M, Riedhammer K, Wagner M. Multisystem Myotilinopathy, including Myopathy and Left Ventricular Noncompaction, due to the *MYOT* Variant c.179C>T. Case Rep Cardiol. 14 mai 2020;2020:1-4.

62. Berciano J, Gallardo E, Dominguez-Perles R, Gallardo E, Garcia A, Garcia-Barredo R, et al. Autosomal-dominant distal myopathy with a myotilin S55F mutation: sorting out the phenotype. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1 févr 2008;79(2):205-8.

63. Gilchrist JM, Pericak-Vance M, Silverman L, Roses AD. Clinical and genetic investigation in autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy. Neurology. janv 1988;38(1):5-9.

64. Shalaby S, Mitsuhashi H, Matsuda C, Minami N, Noguchi S, Nonaka I, et al. Defective myotilin homodimerization caused by a novel mutation in MYOT exon 9 in the first Japanese limb girdle muscular dystrophy 1A patient. J Neuropathol Exp Neurol. juin 2009;68(6):701-7.

65. Rudolf G, Suominen T, Penttilä S, Hackman P, Evilä A, Lannes B, et al. Homozygosity of the Dominant Myotilin c.179C>T (p.Ser60Phe) Mutation Causes a More Severe and Proximal Muscular Dystrophy. J Neuromuscul Dis. 27 mai 2016;3(2):275-81.

66. Ramos-Fransi A, Martínez-Piñeiro A, Almendrote M, Lucente G, Carrato C, Ballester-Lopez A, et al. Myotilinopathy unmasked by statin treatment: A case report. Muscle Nerve. juin 2018;57(6):E138-40.

67. Bourque PR, Breiner A, Warman-Chardon J. Myofibrillar Myopathy Mimicking Polyneuropathy. Case Rep Neurol. 3 mars 2020;12(1):97-102.

68. Garvey SM, Miller SE, Claflin DR, Faulkner JA, Hauser MA. Transgenic mice expressing the myotilin T57I mutation unite the pathology associated with LGMD1A and MFM. Hum Mol Genet. 1 août 2006;15(15):2348-62.

69. Claeys KG, van der Ven PFM, Behin A, Stojkovic T, Eymard B, Dubourg O, et al. Differential involvement of sarcomeric proteins in myofibrillar myopathies: a morphological and immunohistochemical study. Acta Neuropathol (Berl). mars 2009;117(3):293-307.

70. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Myosite à inclusions - Argumentaire scientifique. 2021.

71. Mercuri E, Talim B, Moghadaszadeh B, Petit N, Brockington M, Counsell S, et al. Clinical and imaging findings in six cases of congenital muscular dystrophy with rigid spine syndrome linked to chromosome 1p (RSMD1). Neuromuscul Disord. oct 2002;12(7-8):631-8.

72. Diaz-Manera J, Fernandez-Torron R, LLauger J, James MK, Mayhew A, Smith FE, et al. Muscle MRI in patients with dysferlinopathy: pattern recognition and implications for clinical trials. J Neurol Neurosurg Psychiatry. oct 2018;89(10):1071-81.

73. Alonso-Jimenez A, Kroon RHMJM, Alejaldre-Monforte A, Nuñez-Peralta C, Horlings CGC, van Engelen BGM, et al. Muscle MRI in a large cohort of patients with oculopharyngeal muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. mai 2019;90(5):576-85.

74. Figueroa-Bonaparte S, Segovia S, Llauger J, Belmonte I, Pedrosa I, Alejaldre A, et al. Muscle MRI Findings in Childhood/Adult Onset Pompe Disease Correlate with Muscle Function. PloS One. 2016;11(10):e0163493.

VELIA Cécile 2022 TOU3 1683

MYOTILINOPATHIE : DESCRIPTION DU PHENOTYPE CLINIQUE, ELECTROMYOGRAPHIQUE, RADIOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE DANS UNE COHORTE DE 12 PATIENTS DU SUD-OUEST DE LA FRANCE

Introduction : Les myotilinopathies sont des myopathies génétiques rares dont le phénotype anatomoclinique est hétérogène. L'IRM musculaire permet de dégager un pattern radiologique de muscles atteints et épargnés qui peut orienter le diagnostic.
Méthodes : Nous avons réalisé une étude observationnelle descriptive rétrospective multicentrique, analysant les caractéristiques cliniques, électromyographiques, radiologiques et histologiques d'une cohorte de 12 patients suivis dans les centres de référence des pathologies neuromusculaires de Toulouse et de Bordeaux pour une myotilinopathie que nous avons comparées aux données de la littérature.
Résultats : Le phénotype clinique est hétérogène, mais l'évolution se fait irrémédiablement vers une atteinte distale ou proximo-distale avec une prédominance distale des membres inférieurs. Un pattern radiologique se distingue, concordant avec les données de la littérature avec une atteinte des muscles de la loge postérieure (soléaire, gastrocnémien médial) et antérieure (tibial antérieur, fibulaires) des jambes, des muscles de la loge antérieure (vaste intermédiaire, médial) et postérieure des cuisses, des muscles petit et moyen fessier et du grand adducteur, contrastant avec une préservation des muscles droit fémoral, semi-tendineux, gracile et sartorius.
Conclusion : La description de notre cohorte permet d'enrichir les connaissances sur les myotilinopathies. Ces données phénotypiques sont indispensables à l'analyse de la pathogénicité des variants identifiés par les nouvelles techniques d'analyse génétique.

TITRE EN ANGLAIS: MYOTILINOPATHY: DESCRIPTION OF THE CLINICAL, ELECTROMYOGRAPHIC, RADIOLOGICAL AND HISTOLOGICAL PHENOTYPE IN A COHORT OF 12 PATIENTS FROM SOUTHWESTERN FRANCE

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : myotilinopathie, myotiline, gène MYOT, myopathie myofibrillaire, dystrophie musculaire des ceintures, IRM musculaire

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Dr Vincent FABRY