

La deuxième École Balte de Neuromyologie

J. Andoni Urtizberea¹, Edoardo Malfatti²,
Pierre G. Carlier³

► La deuxième édition de l'École Balte de Neuromyologie s'est tenue du 26 au 27 août 2022 à Riga (Lettonie) dans une ambiance un peu particulière étant donné la situation internationale. Ce fut l'occasion pour les auteurs de mesurer le chemin parcouru par leurs homologues baltes tant dans le domaine du diagnostic que celui de la prise en charge des maladies neuromusculaires. Cette entreprise difficile mais couronnée de succès a conduit à l'intégration de trois centres de référence neuromusculaire baltes au sein de l'ERN (réseau européen des maladies rares) Euro-NMD. Au-delà de cette forme de consécration, et même si beaucoup reste à faire, au niveau de l'histopathologie musculaire notamment, les différentes équipes baltes ont présenté des travaux de recherche clinique tout à fait remarquables et utiles à l'ensemble de la communauté myologique. ◀



© DR

¹Institut de Myologie, Paris, France.

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

³Université Paris-Saclay, CEA, DRF, SHFJ Orsay, France.
andoni.urtizberea@gmail.com

En cet été 2022, au moment où le conflit russo-ukrainien continue de faire rage, les rues de la ville sont constellées de drapeaux bleus et jaunes et l'on continue symboliquement à déboulonner les quelques statues ou monuments datant de l'ère soviétique. Comme nous l'ont dit, gentiment mais fermement, nos interlocuteurs lettons, le souvenir des chars russes et des manières détestables de l'occupant est encore vivace dans les mémoires. Les habitants de Riga ne sont qu'à 200 kilomètres de la frontière avec la Russie au nord et à 300 km de l'enclave russe de Kaliningrad en se dirigeant vers le sud-ouest. Les Lettons redoutent à tout moment, à tort ou à raison, une invasion de la part de la part du pays voisin. De ce point de vue, le parapluie que leur offre l'OTAN, organisation à laquelle ils se sont empressés d'adhérer en 2004, est un atout majeur par rapport aux Ukrainiens.

Faut-il ostraciser pour autant la Russie toute entière et/ou les russophones qui comptent pour un bon tiers dans la population actuelle de la Lettonie ? Ce n'est certainement pas souhaitable, surtout dans le domaine scientifique et culturel, comme l'un d'entre nous l'a fait remarquer en préambule de son intervention.

C'est dans cette ambiance très particulière faite d'inquiétude mais aussi de grande convivialité, que s'est déroulée la deuxième École Balte de Neuromyologie dans une des salles de conférence de l'hôtel Radisson-Daugava de Riga les 26 et 27 août 2022 (Figure 1). Cet enseignement étalé sur deux jours est, pour une grande part, le produit de la *Summer School of Myology*, cette école internationale de myologie que nous organisons à Paris depuis 1997 et qui a depuis largement essaimé à travers le monde. Plusieurs élèves venant de Lettonie ont en effet assisté à la formation théorico-

Riga, la capitale de la Lettonie, n'est pas seulement une ville à taille humaine, bon marché, dotée d'une architecture art déco sans pareille, et où il fait généralement bon vivre. Elle est aussi un haut lieu du tourisme dit mémoriel. Tous les guides touristiques, amateurs ou professionnels, tiennent, à juste titre, à rappeler au visiteur de passage comment ce petit territoire de la Baltique, à l'instar de ses deux voisins baltes, la Lituanie et l'Estonie, s'est défait, quasiment à mains nues, de l'occupant soviétique au début des années 1990. L'ancien siège de la radio et de la télévision d'État en garde d'ailleurs les stigmates comme le prouvent les impacts de balles russes toujours visibles sur la façade de l'édifice. La ville s'est enrichie d'un musée consacré à toutes les occupations étrangères de ce petit pays peuplé d'à peine 1,8 million d'habitants, ravagé à maintes reprises par les invasions des uns et des autres : un bloc parallélépipédique d'allure sinistre jurant avec la magnifique architecture hanséatique du centre-ville avoisinant.

Vignette : Les drapeaux respectifs de la Lettonie, de la Lituanie et de l'Estonie.

pratique dispensée à l'Institut de Myologie dont Baiba Lace (promotion 2010), Viktorija Kenina (Figure 2) et Janis Stavusis (promotion 2015), Signe Setlere et Ieva Glazere (promotion 2017), cette dernière ayant même complété sa formation par un stage pratique de plusieurs mois dans l'unité de myologie du CHU Raymond Poincaré de Garches dirigée par Pascal Laforêt. Alternant cours théoriques et cas cliniques, dont certains en présence des patients eux-mêmes, l'École Balte de Neuromyologie a attiré cette année environ 100 personnes, très majoritairement issues des trois pays baltes (Lettonie, Lituanie, Estonie). Les jours précédant et ayant suivi l'École, ont eu lieu des formations complémentaires en imagerie musculaire réalisées sur site à Kaunas (Lituanie) et à Riga (Lettonie), et ce dans le cadre du programme d'échanges soutenu par l'ERN Euro-NMD. Le corps enseignant de l'École était, comme lors de la précédente édition, composé de locaux (à parts à peu près égales entre les trois pays baltes) mais aussi d'une forte délégation française (Pierre Carlier, Edoardo Malfatti et J. Andoni Urtizberea) pour les raisons évoquées plus haut. À celle-ci se sont agrégés des régionaux de l'étape comme Anna Rostedt-Punga, en provenance de la célèbre école suédoise d'électromyographie fondée par Erik Stalberg à Uppsala, et Bjarne Udd, le myologue finlandais bien connu et basé à Tampere. Antonio Toscano, neurologue de Messine et représentant la société européenne de neurologie, avait fait le voyage tout comme Giorgio Tasca, neurologue romain, qui a rejoint le groupe secondairement pour la formation en imagerie. Le thème central retenu pour la deuxième édition de l'École était celui des dystrophies musculaires des ceintures (LGMD pour *limb girdle muscular dystrophy*), un domaine de la pathologie neuromusculaire dans lequel les Lettons excellent. Après une série de présentations destinées à exposer les aspects historiques et les récentes avancées technologiques dans le diagnostic de ce groupe d'affections neuromusculaires génétiquement déterminées, nos collègues lettons nous ont fait part de leurs travaux sur les formes autosomiques dominantes, ou supposées telles, de calpainopathie (LGMD de type D4). Comme d'autres équipes dans le monde, ils ont été confrontés à quelques familles dans lesquelles, à un phénotype plutôt peu sévère et peu évolutif de LGMD correspondait un seul variant pathologique du gène *CAPN3*, la maladie semblant se transmettre de génération en génération. Ce variant était très souvent le p.del550A, celui-là même rapporté, à de très nombreuses reprises, en Europe de l'Est. La recherche d'une possible deuxième mutation les a amenés à identifier un second variant, qualifié d'hypomorphe, dans une région intronique du gène *CAPN3* généralement peu ou pas explorée par le NGS (*next-generation-sequencing*). Ces travaux ont d'ailleurs fait l'objet d'un article de très bon niveau [1]. Cette découverte originale permettrait, d'après les auteurs, de résoudre, pour partie, les cas de LGMD-R1 avec un seul variant pathogène retrouvé en NGS de routine mais, aussi curieux que cela puisse paraître, pour certains cas mimant une dystrophie musculaire de type facio-scapulo-huméral (FSHD).

Autre temps fort de la première journée de l'école consacrée aux LGMD, la confirmation d'une forte prévalence de cas de titinopathie en Estonie. Dans le cadre du consortium européen IDOLS-G (financement ERJP) coordonné par Bjarne Udd et auquel elle participe activement, Katrin Ounap, généticienne estonienne de l'Université de Tartu, a fait état d'une cohorte de plusieurs cas familiaux de titinopathie confirmés en biologie moléculaire et présentant soit un phénotype LGMD (LGMD-R10)

soit un phénotype de myopathie distale autosomique dominante. Comme attendu au vu de la proximité génétique ancestrale entre Estoniens et Finnois, la mutation FINMaj précédemment identifiée par Bjarne Udd en Finlande a été retrouvée chez seize patients étudiés à Tallinn, soit seule à l'état hétérozygote, soit en association avec le variant c.64672+2dup.

Les autres communications, plus généralistes, ont permis de mesurer le chemin parcouru par les équipes baltes tant dans le domaine du diagnostic des maladies neuromusculaires que celui de la prise en charge multidisciplinaire et des thérapies innovantes. Les trois pays disposent chacun d'un centre de référence neuromusculaire et ceux-ci ont été récemment intégrés au réseau d'excellence européen dédié aux maladies neuromusculaires (l'ERN Euro-NMD). Dans ce domaine, et comme dans d'autres secteurs économiques, industriels et financiers de la région, les progrès ont été très rapides et substantiels si l'on se réfère à la première École Balte de Neuromyologie qui s'était tenue, en notre présence, les 26 et 27 avril 2019. Les trois pays ont, à des degrés divers, accès au NGS mais aussi à un nombre croissant de molécules innovantes notamment pour l'amyotrophie spinale, même si la thérapie génique à base d'onesamnogène abeparvovec n'est pas encore disponible en routine. La grande diversité des pratiques alliée au fait que certaines familles baltes n'hésitent pas à migrer dans d'autres pays de l'Union Européenne pour avoir accès à ces traitements, nous a fait toucher du doigt la fragile et imparfaite unité entre les trois pays considérés. Entre une Estonie ethniquement et linguistiquement plus proche de la Finlande, une Lettonie qui doit gérer une importante minorité russophone (un tiers environ de sa population), et une Lituanie géographiquement et culturellement proche de la Pologne et la Biélorussie, les trois États Baltes doivent composer avec une équation politique, socio-économique, linguistique et culturelle propre à chacun d'entre eux. Reste le ferment d'unité que constitue leur attachement viscéral, et sans doute vital, aux valeurs défendues par l'Union Européenne et ses institutions.

Conclusion

Au vu du grand succès rencontré lors de cette deuxième édition, l'École Balte de Neuromyologie a de beaux jours devant elle. Elle gagnerait certainement à être plus connue des différents professionnels de la région, surtout ceux exerçant en Scandinavie, en Pologne ou encore en Biélorussie, et à être officiellement agréée par le réseau européen Euro-NMD et pourquoi pas par le réseau TREAT-NMD, deux objectifs facilement atteignables selon nous. ♦



Figure 1. Les participants et enseignants de la deuxième École Balte de Neuromyologie (Riga, août 2022) (droits réservés Viktorija Kenina).



Figure 2. Viktorija Kenina (au centre) lors de la remise de son diplôme de la Summer School of Myology 2015 (entourée, de gauche à droite, de Michel Fardeau, J. Andoni Urtizberea et Norma B. Romero).

SUMMARY

The Second Baltic School of Neuromyology

The second edition of the Baltic School of Neuromyology took place on August 26-27, 2022 in Riga (Latvia), in a somewhat peculiar atmosphere given the international situation. An opportunity for the authors to measure the accomplishments made by their Baltic counterparts in the diagnosis and management of neuromuscular disorders, a success-

ful although challenging venture, which led to the integration of three Baltic neuromuscular reference centers to the European Reference Network Euro-NMD. Beyond this form of consecration, and even though a lot remains to be achieved, notably in the field of muscle histopathology, various Baltic teams showed truly remarkable pieces of clinical research that will be useful to the whole myology community worldwide. ♦

REMERCIEMENTS

Nos remerciements vont en particulier à Viktorija Kenina, la cheville ouvrière de cette école, Baiba Lace, talentueuse généticienne clinicienne passée par le Canada et parlant français avec un accent québécois inimitable, ainsi qu'à toute l'équipe organisatrice de ces deux journées d'enseignement en myologie.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCE

1. Mroczek M, Inashkina A, Stavusis J, Zayakin P, Khrunin A, Micule I, et al. CAPN3 c.1746-20C>G variant is hypomorphic for LGMD R1. calpain 3-related. *Hum Mat* 2022 ; 43 : 1347-53.

TIRÉS À PART

J.A. Urtizberea

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

la Société Française de Myologie
www.sfmyologie.org



la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS
www.filnemus.fr

