

# Le Consortium Titine France : mieux comprendre pour mieux diagnostiquer

Aurélien Perrin, Gisèle Bonne, Mireille Cossée

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### LIENS D'INTÉRÊT

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

#### RÉFÉRENCES

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

**m/s**  
MUSCLES & SQUELETTE

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

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S  
CHAQUE JOUR / SUR [WWW.MEDECINESCIENCES.ORG](http://WWW.MEDECINESCIENCES.ORG)

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