



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Calpainopathies Héréditaires ou Dystrophies musculaires des ceintures de type R1 (ex-LGMD 2A) et LGMD D4

Argumentaire

Ce PNDS a été dirigé sous l'égide de la filière FILNEMUS par le
Pr Sabrina Sacconi et le Pr Edoardo Malfatti



JUILLET 2025

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence de maladie neuromusculaire CHU Henri Mondor de Créteil et de Nice. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Calpainopathies Héréditaires ou Dystrophies musculaires des ceintures de type R1 (ex-LGMD 2A) et LGMD D4.
Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence
[Henri Mondor - CRMRNM](#)

Sommaire

Liste des abréviations.....	3
Préambule.....	4
Argumentaire.....	5
1. Recommandations de bonne pratique.....	6
2. Revues systématiques de la littérature.....	8
3. Etudes Cliniques	11
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	15
Annexe 2. Liste des participants.....	16
Comité de rédaction	16
Comité de lecture	17
Références bibliographiques	19

Liste des abréviations

CAPN3 : *Calpaïne-3*

CPK : *Créatine Phosphokinase*

CT-Scan : *Computerized Tomography ou tomodensitométrie*

EMG : *Eléctromyogramme*

IRM : *Imagerie par Résonnance Magnétique*

LGMD R1 ex-LGMD2A : *Limb Girdle Muscular Dystrophy ou Dystrophie Musculaire des Muscles de Ceinture de Type 2A*

LGMD D4 : *Limb Girdle Muscular Dystrophy autosomique dominante D4*

NGS : *Next Generation Sequencing*

Pb : *Paires de bases*

PNDS : *Protocole National de Diagnostic et de Soins*

STIR (séquence): *Short TI Inversion Recovery*

WGS : *Whole Genome Sequencing*

Préambule

Le PNDS sur Calpainopathies Héréditaires ou Dystrophies musculaires des ceintures de type R1 (ex-LGMD 2A) et LGMD D4 a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

Ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour la calpainopathie a été élaboré par des professionnels issus de centres labellisés « Centres de Référence » ou « Centres de Compétence » spécialisés dans les maladies neuromusculaires.

L'objectif de ce PNDS est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle ainsi que le parcours de soins d'un patient atteint de calpainopathie. Il vise à optimiser et harmoniser le parcours diagnostique et le parcours de prise en charge, tout en réduisant le délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic.

Il constitue un outil pratique que le médecin peut consulter pour établir le parcours de soins avec le patient, ses aidants et le personnel soignant. Ce PNDS n'aborde pas tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou particularités thérapeutiques hospitalières ; il décrit cependant la prise en charge de référence pour la calpainopathie.

Il a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire, dont les propositions ont été soumises à un groupe de relecture (Annexe 2 : Liste des participants). Le document finalisé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaire lors de trois conférences téléphoniques.

1. Recommandations de bonne pratique

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, Année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Kyriakides T. et al., 2010 (Europe)(1)	Évaluer l'hyperCKémie asymptomatique/pauci-symptomatique	Oui ; Medline, Cochrane, AAN – guidelines existants	Oui ; comité Association Italienne de Myologie	Non	Patients avec hyperCKémie asymptomatique ou pauci-symptomatique	Recommandations pour redéfinir et évaluer l'hyperCKémie asymptomatique afin d'éviter des explorations et exclusions thérapeutiques inutiles. Seuils CK > 1,5× et >3× LSN – biopsie selon critères ; niveau de preuve IV.
Norwood FLM et al., 2007 (Europe)(2)	Diagnostic et prise en charge des LGMD	Oui ; Medline, Cochrane, experts EFNS	Oui ; EFNS Guideline Task Force	Non	Patients LGMD2A, 2B et autres LGMD	Recommandations de l'algorithme diagnostique des LGMD (CK, biopsie, séquençage) et prise en charge MDT ; grade C.
Angelini C., 1993-2025 (Global)(3)	Diagnostic et suivi de la calpaïnopathie	Non (GeneReviews)	Oui ; consensus auteurs GeneReviews	Non	Tests génétiques, biochimiques et sérologiques	Workflow diagnostique proposé ; recommandations de suivi expert.
Krahn M. et al., 2019 (France)(4)	Consensus gene lists NGS pour myopathies	Oui ; PubMed, experts européens	Oui ; réseau national génétique	Non	Panel NGS (myopathie list)	Liste de gènes standardisée ; améliore le diagnostic moléculaire des myopathies.
Nigro V. & Piluso G., 2012 (Italie) (5)	Stratégies NGS pour diagnostic des myopathies	Non ; revue narrative	Oui ; experts Acta Myol	Non	NGS ciblé, exome	Avantages/errance du NGS, séquençage à haut débit ; protocole recommandé.

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, Année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Richard I. et al., 2022 (France)(6)	Registre national Français des calpainopathies	Non ; données registre national	Oui ; réseau Calpainopathy Study Group	Non	Données épidémiologiques et mutations CAPN3	Synthèse de la fréquence, variabilité phénotypique ; recommandations recueil données patients en France.
Bushby K., 2009 (UK)(7)	Diagnostic et prise en charge des LGMD	Oui ; Medline, experts EFNS	Oui ; EFNS	Non	LGMD divers	Prise en charge des myopathies des ceintures. Recommandations MDT ; grade C.
Angelini C. et al., 2020 (France)	État de l'art et perspectives thérapeutiques en calpainopathies	Non ; revue narrative	Oui ; experts Médecine Paris	Non	Thérapies expérimentales	Synthèse clinique génétique et de prise en charge des calpainopathies.

2. Revues systématiques de la littérature

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Bartoli M. & Richard I., 2005 (International)(8)	Synthèse du rôle des calpaïnes dans l'atrophie musculaire	Non ; revue narrative	Sélection d'études clés (non form.)	Modèles d'atrophie musculaire et dystrophie	Mécanismes biochimiques	Description du clivage myofibrillaire par calpaïnes ; rôle de la CAPN3 dans atrophie.
Sahenk Z. et al., 2021 (USA)(9)	Évaluer l'efficacité et la tolérance de l'administration systémique d'un vecteur AAVrh74.tMCK.hCAPN3 dans un modèle murin de LGMD2A/R1.	Oui ; PubMed, ClinicalTrials.gov	Préclinique souris d'efficaces en CAPN3	Modèle murin, vecteurs AAV, myostatine	Niveau d'expression CAPN3, force musculaire, analyses histopathologiques	Efficacité préclinique confirmée thérapie génique CAPN3 ; Injection systémique AAVrh74.tMCK.hCAPN3 améliore la force et altérations histopathologiques chez le modèle murin.
Degardin A. et al., 2010 (France)(10)	Décrire les apports de l'imagerie morphologique (IRM principalement) dans le diagnostic différentiel	Non ; revue narrative	Patients atteints de dystrophies musculaires ou de myopathies inflammatoires explorés par IRM musculaire.	LGMD et myopathies inflammatoires	Patterns IRM et TDM	Différencier dystrophies et les myopathies selon pattern d'atteinte avec l'imagerie musculaire.
Ghaoui R. et al., 2015 (USA)(11)	Utilité du Whole-Exome Sequencing pour diagnostique LGMD	Oui ; PubMed, JAMA Neurol archives	Études WES diagnostiques	Population LGMD suspecté	Rendement diagnostique, identification de nouveaux variants	Rendement du séquençage WES diagnostique de 45% recommandations d'usage de cette technique.
Nigro V. & Savarese M., 2014 (Italie)(12)	Mise à jour génétique des LGMD	Non ; revue narrative	Non formalisés	LGMD de types variés	Classification génotypique	Proposition nouvelle classification et liste de gènes des myopathies des ceintures.
Cotta A. et al., 2014 (Brésil)(13)	Diagnostic différentiel LGMD récessives courantes	Oui ; PubMed, SciELO	Études clinique comparatives sur les LGMD récessives les plus fréquentes	Revue de littérature et cas cliniques ; patients avec suspicion de LGMD récessives (surtout calpaïnopathie, dysferlinopathie, sarcoglycanopathie).	Critères cliniques, biochimiques, histopathologiques et génétiques	Similarité des phénotypes cliniques entre différentes LGMD récessives, rendant le diagnostic différentiel difficile.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Lasa-Elgarresta J. et al., 2019 (Espagne)(14)	Mécanismes calciques dans LGMD CAPN3	Oui ; PubMed, Scopus	Non formalisés	Modèles cellulaires et patients	Analyse calcium intracellulaire	Dérégulation du calcium; Sa régulation serait un potentiel thérapeutique.
Zatz M. et al., 2003 (Brésil)(15)	Panorama des 10 LGMD récessives	Non ; revue narrative	Non formalisés	LGMD récessives	Discussion génétique	Classification des 10 sous-types de LGMD R.
Gallardo E. et al., 2011 (International)(16)	Revue détaillée sur la dystrophie musculaire des ceintures de type 2A	Non ; revue chapitrée	N/A	LGMD2A	Clinique, génétique	Importance des analyses génétiques pour confirmer le diagnostic et faire le diagnostic différentiel.
Sacconi S. et al., 2012 (International)(17)	Hétérogénéité génétique/épigénétique mimant FSHD	Oui ; PubMed	Études génétiques et épigénomiques	Patients FSHD-like	Analyse méthylation, séquençage	Identification phénotypes atypiques de LGMDR1.
Fanin M. & Angelini C., 2015 (Italie)(18)	Rendement diagnostic protéine et mutationnelle LGMD2A	Oui ; PubMed, Muscle & Nerve	Patients LGMD2A suspectés	Immunoblot CAPN3, séquençage CAPN3	% diagnostique, spécificité	Rendement global 85 % ; pièges méthodologiques identifiés.
Stramare R. et al., 2010 (Italie)(19)	Comparaison IRM entre LGMD, hyaline body myopathies et dystrophies myotoniques	Non ; revue comparative	Non formalisés	Différents types myopathies	Patterns IRM	Différentiation par pattern d'atteinte musculaire.
Wattjes M.P. et al., 2010 (Europe)(20)	Revue de l'imagerie neuromusculaire dans les maladies musculaires héréditaires	Non ; revue narrative	N/A	LGMD, myopathies inflammatoires	Techniques IRM multiples	L'IRM gagne en précision diagnostique
Selvaraj S. et al., 2019 (USA)(21)	Correction génique iPSC LGMD2A pour thérapie autologue	Oui ; PubMed, Mol Ther	iPSCs dérivées de patients atteints de LGMD2A porteurs de mutations du gène CAPN3.	iPSCs de patients LGMD2A ; correction génétique par CRISPR/Cas9 ; différenciation en progéniteurs myogéniques.	Restauration de l'expression CAPN3, potentiel différenciation musculaire	Restaurer l'expression et la fonction de la calpaïne-3, ainsi que le potentiel de différenciation musculaire.
Straub V. &	Préparation aux essais	Non ; revue narrative	Données cliniques,	LGMD récessives	Registre, Histoire	Nécessité de renforcer

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Bertoli M., 2016 (Europe)(22)	cliniccliniques en LGMD récessives		épidémiologiques et méthodologiques concernant les LGMD récessives et leur suivi		Naturelle, outils de mesure cliniques et fonctionnels, biomarqueurs	les registres internationaux harmonisés, de développer des cohortes longitudinales et d'optimiser les outils de suivi pour accélérer les perspectives thérapeutiques

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

3. Etudes Cliniques

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, Référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Painkra B. et al., 2022 (Inde) (23)	Décrire un cas tardif de calpaïnopathie	Cas clinique (niveau de preuve V)	Patient de 65 ans, LGMD R1	Examen clinique, histopathologie, immunoblot CAPN3	Présentation clinique, imagerie histologique, dosage CAPN3	Confirmation de LGMDR1 à début tardif, atrophie musculaire perte partielle de CAPN3 en Western Blot.
Fanin M. et al., 2005 (Italie) (18)	Fréquence de LGMD2A dans le Nord-Est de l'Italie	Cohorte rétrospective (niveau III)	54 patients suspectés LGMD	Séquençage et analyse CAPN3	Fréquence allèles, corrélation génotype-phénotype	LGMD2A 20 % des tous les LGMD montrant une faible variabilité clinique.
Fardeau M. et al., 1996 (France, Réunion) (24)	Phénotype juvénile de LGMD dans communauté isolée	Cas-série (niveau IV)	8 patients < 20 ans	Clinique, biopsie, génotypage	Âge d'apparition, sévérité histo, mutations CAPN3	Phénotype sévère précoce, associé à des mutations récurrentes.
Piluso G. et al., 2005 (Italie) (25)	Élargir spectre phénotypique LGMD2A via scan exhaustif du gène CAPN3	Étude observationnelle multicentrique, descriptive ; niveau de preuve : IV (séries de cas)	Cohorte de patients italiens présentant un phénotype compatible avec une LGMD	Évaluation clinique, analyses histopathologiques et immunohistochimiques, séquençage	Identification des mutations responsables, distribution des sous-types de LGMD, corrélation génotype-phénotype	Recommandation d'un algorithme diagnostique combinant clinique, histologie et analyses moléculaires pour améliorer le rendement diagnostic.
Urtasun M. et al., 1998 (Espagne) (26)	Étude épidémiologique LGMD en Pays Basque	Non signalée	Critères cliniques LGMD	Population basque suspectée LGMD	Cliniques, biopsie, génotypage CAPN3	Prévalence estimée à 2,5/100 000 dans la population Basque avec hétérogénéité clinique familiale.
Richard I. et al., 1999 (International) (27)	Recensement mutations et polymorphismes de CAPN3	Non ; registre pathogénie CAPN3	Non applicable	Grandes cohortes LGMD2A	Génotypage, analyse polymorphisme	Spectre égénétique des variantes CAPN3 mutations.
Spinazzi M. et al.,	Cas tardif de	Cas clinique	1 patiente,	Clinique, IRM,	Présentation	Forme dominante LGMD D4 avec

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, Référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
2021 (France) (28)	camptocormie liée à CAPN3	(niveau V)	60 ans	génotypage CAPN3	camptocormie, dosage CAPN3	camptocormie tardive associé à variante hétérozygote in-frame.
.Liewluck T. & Goodman BP., 2012 (USA) (29)	Décrire cas de myopathie axiale tardive et camptocormie chez porteur hétérozygote CAPN3	Cas clinique (niveau V)	1 patient, patient adulte 55 ans, porteur hétérozygote de mutation CAPN3	Clinique, biopsie, séquençage	Force musculaire, IRM, corrélation génotype-phénotype	Camptocormie et faiblesse axiale tardive, présence de phénotype fruste chez porteurs hétérozygotes.
Richard I. et al., 2016 (France) (30)	Histoire naturelle LGMD2A pour essais cliniques	Cohorte prospective multicentrique (niveau II)	85 patients LGMD2A	Suivi clinique longitudinal (6 ans)	Vitesse marche, force, fonction respiratoire	La LGMDR1 est une maladie lentement progressive difficulté d'identification des readouts clinique.
Barp A. et al., 2020 (Europe) (31)	IRM musculaire multicentrique LGMD2A	Étude observationnelle (niveau III)	100 patients LGMD2A	Séquences IRM standardisées	Pattern signal, score musculaire	Etude Européenne montrant le tableau imagerie spécifique de LGMDR1 et sa corrélation avec la sévérité clinique.
Mori-Yoshimura M. et al., 2017 (Japon) (32)	Dysfonction cardiopulmonaire dans LGMD2A	Étude transversale (niveau III)	50 patients LGMD2A	Épreuves fonctionnelles, ECG	VO2 max, FEV1, ECG	Présence d'une atteinte respiratoire possible dans 30 % des LGMD R1. Recommandation de suivi respiratoire
Savarese M. et al., 2016 (Italie) (33)	Base génétique dystrophies non diagnostiquées (504 patients)	Étude rétrospective (niveau III)	504 patients myopathies non classées	Panels NGS, exome	% diagnostic, gènes principaux trouvés	CAPN3 est la forme de LGMDR plus fréquente en Europe du Sud.
Bartoli M. et al., 2007 (France) (34)	Thérapie génique AAV-myostatin propeptide en modèle murin calpainopathie	Étude préclinique (niveau II)	Modèle murin LGMD2A	AAV propeptide myostatine	Amélioration taille et fonction musculaire	Rationale pour une voie alternative thérapeutique sans restauration de la CAPN3.
Roudaut C. et al., 2013 (France) (35)	Expression restreinte CAPN3 en muscle ; sécurité et efficacité murine	Étude préclinique (niveau II)	Modèle murin LGMD2A	AAV-CAPN3 sous promoteur muscle	Paramètres histopatho, fonction muscul	Démonstration de l'absence de toxicité cardiaque de la thérapie génique avec AAV.
Lostal W. et al., 2019 (USA) (36)	Étudier les effets indésirables	Étude préclinique sur modèle	Modèle murin modifié	AAV-CAPN3 et modulateur épissage	Expression de CAPN3 dans le	Une surexpression de CAPN3 dans le cœur entraîne cardiotoxicité

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, Référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	cardiaques associés à la thérapie génique CAPN3 et déterminer le rôle du titin (TTN) et de son épissage dans la régulation de cette toxicité.	murins et cellulaires		titine	cœur, toxicité cardiaque, modulation par l'épissage de TTN	sévère. Epissage de TTN module la toxicité. Donc thérapie génique doivent inclure un contrôle strict de cardiotoxicité.
Wagner KR. et al., 2008 (USA) (37)	Essai phase I/II MYO-029 chez adultes dystrophies musculaires	Essai clinique (phase I/II, niveau II)	116 sujets adultes, divers LGMD	Injection MYO-029 (anti-myostatine)	Sécurité, tolérance, force musculaire	Approche bien tolérée mais pas d'amélioration significative sur la force musculaire.
Restagno G. et al., 1996 (France) (38)	Diagnostic prénatal de LGMD2A	Cas diagnostic (V)	1 cas familial	PCR/RFLP sur sang foetal	Fiabilité diagnostic prénatal	Diagnostic fiable, implications génétiques familiales
Dinçer P. et al., 1997 (Turquie) (39)	Enquête biochimique, génétique et clinique LGMD récessives	Cohorte (III)	30 familles AR-LGMD	Dosage enzyme, génotype	Fréquence mutation, corrélation clinico-génétique	Données épidémiologiques et mutationnelles turques
Topaloğlu H. et al., 1997 (Turquie) (40)	Déficit CAPN3 et dystrophie légère infantile	Cas-série (IV)	5 enfants	Clinique, biopsie, génotype	Âge début, progression	Forme bénigne infantile, HyperCKémie mais progression lente
Pollitt C. et al., 2001 (UK) (41)	Phénotype de la calpaïnopathie	Étude descriptive (IV)	25 patients LGMD2A	Clinique multidisciplinaire	Critères diagnostic multidomains	Confirmation d'un phénotype spécifique multidisciplinaire
Burke G. et al., 2010 (UK) (42)	Calpaïnopathie présentée par un drop-foot	Cas clinique (V)	1 patient, 41 ans atteint de CAPN3	Clinique, EMG, biopsie, analyses histopathologiques et test génétique	Présentation drop-foot	Cas drop-foot isolé comme présentation possible de LGMD R1.
Fadaee M. et al., 2016 (Iran) (43)	Six cas LGMD2A, dont une délétion CAPN3	Cas-série (IV)	6 patients	Clinique, génotype	Profil mutationnel	Nouvelle Délétion CAPN3
Magri F. et al., 2017	Registre italien	Cohorte (III)	200 patients	Bases registre, analyses	Fréquence par	La LGMD2A/R1 est la forme plus

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, Référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(Italie) (44)	LGMD: fréquence, clinique, diagnostic diff.		LGMD	cliniques/génétique	forme, caractéristiques	fréquente de myopathie des ceintures
Kana V. et al., 2014 (Norvège)(45)	Valeur de l'IRM membre inférieur pour diagnostic chez LGMD pédiatrique	Étude observationnelle descriptive (niveau de preuve IV)	10 enfants suspicion de LGMD	IRM T1, T2	Distribution et sévérité des lésions musculaires à l'IRM ; utilité diagnostique dans la différenciation des myopathies	Intérêt de l'IRM pour le diagnostic différentiel des LGMD chez l'enfant.
Fanin M. et al., 2007 (UK/Italie) (46)	Carte fonctionnelle des mutations CAPN3	Étude fonctionnelle (III)	20 mutations CAPN3	Autolyse CAPN3 in vitro	Activité enzyme, stabilité	Localisation fonctionnelle des domaines critiques
Saenz A. et al., 2005 (Espagne) (47)	Corrélations génotype-phénotype CAPN3	Cohorte (III)	150 patients LGMD2A	Séquençage CAPN3	Phénotype clinique, mutation	Mutations « hot-spots » et présentation variable
Pénisson-Besnier I. et al., 1998 (France) (48)	Variabilité calpainopathie pseudométabolique en fratrie	Cas familial (V)	2 sœurs	Clinique, biopsie, génotype	Phénotype biologique	Variabilité extrême dans une même famille

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Pubmed
Période de recherche	1995-2025
Langues retenues	Français, Anglais
Mots clés utilisés	Calpainopathy Review Genetics Diagnosis Pronostic Management Therapy Physical therapy Childhood Dominant Recessive
Nombre d'études recensées	105
Nombre d'études retenues	48

Critères de sélection des articles

Les Etudes Cliniques, Case reports et Revues systématiques de la littérature ainsi que tous les articles permettant d'établir des recommandations de bonnes pratiques et jugés importants par le comité de rédaction ont été sélectionnés.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr. Sabrina Sacconi, Centre de référence/compétence de Nice et le Pr. Malfatti, Centre de référence/compétence de Créteil.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Comité de rédaction

- M. Christophe **Alimi**, Kinésithérapeute, Créteil
- Dr Anthony **Behin**, Neurologue, Paris
- Dr Françoise **Bouhour**, Neurologue, Lyon
- Dr Emmanuelle **Campana-Salort**, Neurologue, Marseille
- Dr Michele **Cavalli**, Neurologue, Nice
- Pr Robert **Carlier**, Radiologue, Paris
- Dr Pascal **Cintas**, Neurologue, Toulouse
- Dr Jean-Marie **Cuisset**, Neuropédiatre, Lille
- Pr Léonard **Feasson**, Physiologiste / Myologue, Saint-Étienne
- Dr Roseline **Froissart**, Biochimiste / Généticienne, Lyon
- Pr Manuela **Fournier**, MPR, Nice
- Dr France **Leturcq**, Généticien, Paris
- Pr Edoardo **Malfatti**, Neurologue, Créteil
- Dr Benjamin **Marty**, Radiologue, Paris
- Dr Martin **Krahn**, Généticien, Marseille
- Dr Aleksandra **Nadaj-Pakleza**, Neurologue, Strasbourg
- Pr Sabrina **Sacconi**, Neurologue, Nice
- Dr Nathalie **Streichenberger**, Anatomopathologiste, Lyon
- Dr Tanya **Stojkovic**, Neurologue, Paris
- Pr Guilhem **Solé**, Neurologue, Bordeaux
- Dr Federico **Torre**, Radiologue, Nice
- Mme Iman **Tahiri**, Attachée de Recherche Clinique, Créteil
- Dr Celin **Tard**, Neurologue, Lille
- Dr Luisa **Villa**, Neurologue, Nice

Comité de lecture

- Mme Sophie **Meiran**, Psychologue, Nice
- Mme Mélanie **Bordes**, AFM-Téléthon, Association de patients
- Pr David **Darmon**, Médecin Généraliste, Nice
- Dr Karima **Ghorab**, Neurologue, Limoges
- Mme Carole **Gavazza**, Psychologue, Marseille
- M. Jérémy **Garcia**, Kinésithérapeute, Nice
- Mme Marie-Christine **Kadaoui El Abassi**, Diététicienne, Nice
- Mme Béatrice **Loisel**, AFM-Téléthon, Association de patients
- Dr Angela **Puma**, Neurologue, Nice
- Dr Sarah **Souvannanorath**, Neurologue, Créteil
- Mr. Abderhmane **SLIOUI**, Chef de projet CRMR-NM, Nice
- Dr Marco **Spinazzi**, Neurologue, Angers
- Dr Vincent **Tiffreau**, Neurologue, Lille
- Pr Pascale **de Lonlay**, Coordinatrice de centre expert, Paris

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration de ce PNDS sur la calpainopathie ont rempli une déclaration d'intérêt. Ces déclarations ont été analysées et prises en compte afin d'éviter tout conflit d'intérêts, conformément au « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » de la HAS (2010).

Le projet demeure indépendant : aucun membre du personnel de l'industrie pharmaceutique n'a participé ni à la rédaction ni à la relecture du document. Le PNDS n'a pas été communiqué à des personnes extérieures au groupe de travail et a été validé par relecture par des experts distincts des rédacteurs.

Le document finalisé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaire lors de trois conférences téléphoniques.

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

- Première réunion téléphonique (début 2019) : organisation et répartition du travail rédactionnel. Les différentes parties du PNDS ont été rédigées selon les spécialités des médecins experts et combinées via échanges de mails pour constituer une première version.
- Soumission au groupe de relecture (octobre 2020 – février 2021) : échanges de mails avec les relecteurs, suivi des commentaires et ajustements.
- Corrections par les rédacteurs (mars – octobre 2023) : intégration des retours du groupe de relecture dans le document.
- Deuxième réunion téléphonique (25 septembre 2023, 17 h–18 h) : discussion des révisions et choix des relecteurs finaux.
- Réunion de finalisation avant publication (Juin 2025) : validation finale du PNDS avant diffusion.

Références bibliographiques

1. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, Sacconi S, Siciliano G, Vilchez JJ, et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J Neurol*. juin 2010;17(6):767-73.
2. Norwood F, de Visser M, Eymard B, Lochmüller H, Bushby K, EFNS Guideline Task Force. EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. *Eur J Neurol*. déc 2007;14(12):1305-12.
3. Angelini C. Calpainopathy. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 13 janv 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1313/>
4. Krahm M, Biancalana V, Cerino M, Perrin A, Michel-Calemard L, Nectoux J, et al. A National French consensus on gene lists for the diagnosis of myopathies using next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet EJHG*. mars 2019;27(3):349-52.
5. Nigro V, Piluso G. Next generation sequencing (NGS) strategies for the genetic testing of myopathies. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol*. déc 2012;31(3):196-200.
6. Richard I, Simental E, Malfatti E, Staelens C, Eng C. Le registre national des calpainopathies. *Cah Myol*. juill 2022;(25):33-4.
7. Bushby K. Diagnosis and management of the limb girdle muscular dystrophies. *Pract Neurol*. déc 2009;9(6):314-23.
8. Bartoli M, Richard I. Calpains in muscle wasting. *Int J Biochem Cell Biol*. oct 2005;37(10):2115-33.
9. Sahenk Z, Ozes B, Murrey D, Myers M, Moss K, Yalvac ME, et al. Systemic delivery of AAVrh74.tMCK.hCAPN3 rescues the phenotype in a mouse model for LGMD2A/R1. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 10 sept 2021;22:401-14.
10. Degardin A, Morillon D, Lacour A, Cotten A, Vermersch P, Stojkovic T. Morphologic imaging in muscular dystrophies and inflammatory myopathies. *Skeletal Radiol*. déc 2010;39(12):1219-27.
11. Ghaoui R, Cooper ST, Lek M, Jones K, Corbett A, Reddel SW, et al. Use of Whole-Exome Sequencing for Diagnosis of Limb-Girdle Muscular Dystrophy: Outcomes and Lessons Learned. *JAMA Neurol*. déc 2015;72(12):1424-32.
12. Nigro V, Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol*. mai 2014;33(1):1-12.
13. Cotta A, Carvalho E, da-Cunha-Júnior AL, Paim JF, Navarro MM, Valicek J, et al. Common recessive limb girdle muscular dystrophies differential diagnosis: why and how? *Arq Neuropsiquiatr*. sept 2014;72(9):721-34.

14. Lasa-Elgarresta J, Mosqueira-Martín L, Naldaiz-Gastesi N, Sáenz A, López de Munain A, Vallejo-Illarramendi A. Calcium Mechanisms in Limb-Girdle Muscular Dystrophy with CAPN3 Mutations. *Int J Mol Sci.* 13 sept 2019;20(18):4548.
15. Zatz M, de Paula F, Starling A, Vainzof M. The 10 autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord NMD.* sept 2003;13(7-8):532-44.
16. Gallardo E, Saenz A, Illa I. Limb-girdle muscular dystrophy 2A. *Handb Clin Neurol.* 2011;101:97-110.
17. Sacconi S, Camaño P, de Greef JC, Lemmers RJLF, Salviati L, Boileau P, et al. Patients with a phenotype consistent with facioscapulohumeral muscular dystrophy display genetic and epigenetic heterogeneity. *J Med Genet.* janv 2012;49(1):41-6.
18. Fanin M, Nascimbeni AC, Fulizio L, Angelini C. The frequency of limb girdle muscular dystrophy 2A in northeastern Italy. *Neuromuscul Disord NMD.* mars 2005;15(3):218-24.
19. Stramare R, Beltrame V, Dal Borgo R, Gallimberti L, Frigo AC, Pegoraro E, et al. MRI in the assessment of muscular pathology: a comparison between limb-girdle muscular dystrophies, hyaline body myopathies and myotonic dystrophies. *Radiol Med (Torino).* juin 2010;115(4):585-99.
20. Wattjes MP, Kley RA, Fischer D. Neuromuscular imaging in inherited muscle diseases. *Eur Radiol.* oct 2010;20(10):2447-60.
21. Selvaraj S, Dhoke NR, Kiley J, Mateos-Aierdi AJ, Tungtur S, Mondragon-Gonzalez R, et al. Gene Correction of LGMD2A Patient-Specific iPSCs for the Development of Targeted Autologous Cell Therapy. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther.* 4 déc 2019;27(12):2147-57.
22. Straub V, Bertoli M. Where do we stand in trial readiness for autosomal recessive limb girdle muscular dystrophies? *Neuromuscul Disord NMD.* févr 2016;26(2):111-25.
23. Painkra B, Mallick R, Das S, Kumar P, Chatterjee P. A rare case of late-onset limb-girdle muscular dystrophy: Calpainopathy. *Aging Med Milton NSW.* sept 2022;5(3):237-40.
24. Fardeau M, Eymard B, Mignard C, Tomé FM, Richard I, Beckmann JS. Chromosome 15-linked limb-girdle muscular dystrophy: clinical phenotypes in Reunion Island and French metropolitan communities. *Neuromuscul Disord NMD.* déc 1996;6(6):447-53.
25. Piluso G, Politano L, Aurino S, Fanin M, Ricci E, Ventriglia VM, et al. Extensive scanning of the calpain-3 gene broadens the spectrum of LGMD2A phenotypes. *J Med Genet.* sept 2005;42(9):686-93.
26. Urtasun M, Sáenz A, Roudaut C, Poza JJ, Urtizberea JA, Cobo AM, et al. Limb-girdle muscular dystrophy in Guipúzcoa (Basque Country, Spain). *Brain J Neurol.* sept 1998;121 (Pt 9):1735-47.
27. Richard I, Roudaut C, Saenz A, Pogue R, Grimbergen JEMA, Anderson LVB, et al. Calpainopathy—A Survey of Mutations and Polymorphisms. *Am J Hum Genet.* juin 1999;64(6):1524-40.

28. Spinazzi M, Poupiot J, Cassereau J, Leturcq F, Brunereau L, Malfatti E, et al. Late-onset camptocormia caused by a heterozygous in-frame CAPN3 deletion. *Neuromuscul Disord NMD*. mai 2021;31(5):450-5.
29. Liewluck T, Goodman BP. Late-onset axial myopathy and camptocormia in a calpainopathy carrier. *J Clin Neuromuscul Dis*. juin 2012;13(4):209-13.
30. Richard I, Hogrel JY, Stockholm D, Payan CAM, Fougèrouse F, Calpainopathy Study Group, et al. Natural history of LGMD2A for delineating outcome measures in clinical trials. *Ann Clin Transl Neurol*. avr 2016;3(4):248-65.
31. Barp A, Laforet P, Bello L, Tasca G, Vissing J, Monforte M, et al. European muscle MRI study in limb girdle muscular dystrophy type R1/2A (LGMDR1/LGMD2A). *J Neurol*. janv 2020;267(1):45-56.
32. Mori-Yoshimura M, Segawa K, Minami N, Oya Y, Komaki H, Nonaka I, et al. Cardiopulmonary dysfunction in patients with limb-girdle muscular dystrophy 2A. *Muscle Nerve*. avr 2017;55(4):465-9.
33. Savarese M, Di Fruscio G, Torella A, Fiorillo C, Magri F, Fanin M, et al. The genetic basis of undiagnosed muscular dystrophies and myopathies: Results from 504 patients. *Neurology*. 5 juill 2016;87(1):71-6.
34. Bartoli M, Poupiot J, Vulin A, Fougèrouse F, Arandel L, Daniele N, et al. AAV-mediated delivery of a mutated myostatin propeptide ameliorates calpain 3 but not alpha-sarcoglycan deficiency. *Gene Ther*. mai 2007;14(9):733-40.
35. Roudaut C, Le Roy F, Suel L, Poupiot J, Charton K, Bartoli M, et al. Restriction of calpain3 expression to the skeletal muscle prevents cardiac toxicity and corrects pathology in a murine model of limb-girdle muscular dystrophy. *Circulation*. 3 sept 2013;128(10):1094-104.
36. Lostal W, Roudaut C, Faivre M, Charton K, Suel L, Bourg N, et al. Titin splicing regulates cardiotoxicity associated with calpain 3 gene therapy for limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Sci Transl Med*. 27 nov 2019;11(520):eaat6072.
37. Wagner KR, Fleckenstein JL, Amato AA, Barohn RJ, Bushby K, Escolar DM, et al. A phase I/II trial of MYO-029 in adult subjects with muscular dystrophy. *Ann Neurol*. mai 2008;63(5):561-71.
38. Restagno G, Romero N, Richard I, Beckmann JS, Pagliano M, Ferrone M, et al. Prenatal diagnosis of limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Neuromuscul Disord NMD*. mai 1996;6(3):173-6.
39. Dinçer P, Leturcq F, Richard I, Piccolo F, Yalnizoglu D, de Toma C, et al. A biochemical, genetic, and clinical survey of autosomal recessive limb girdle muscular dystrophies in Turkey. *Ann Neurol*. août 1997;42(2):222-9.
40. Topaloğlu H, Dinçer P, Richard I, Akçören Z, Alehan D, Özme S, et al. Calpain-3 deficiency causes a mild muscular dystrophy in childhood. *Neuropediatrics*. août 1997;28(4):212-6.

41. Pollitt C, Anderson LV, Pogue R, Davison K, Pyle A, Bushby KM. The phenotype of calpainopathy: diagnosis based on a multidisciplinary approach. *Neuromuscul Disord NMD*. avr 2001;11(3):287-96.
42. Burke G, Hillier C, Cole J, Sampson M, Bridges L, Bushby K, et al. Calpainopathy presenting as foot drop in a 41 year old. *Neuromuscul Disord NMD*. juin 2010;20(6):407-10.
43. Fadaee M, Kariminejad A, Fattahi Z, Nafissi S, Godarzi HR, Beheshtian M, et al. Report of limb girdle muscular dystrophy type 2a in 6 Iranian patients, one with a novel deletion in CAPN3 gene. *Neuromuscul Disord NMD*. 2016;26(4-5):277-82.
44. Magri F, Nigro V, Angelini C, Mongini T, Mora M, Moroni I, et al. The italian limb girdle muscular dystrophy registry: Relative frequency, clinical features, and differential diagnosis. *Muscle Nerve*. janv 2017;55(1):55-68.
45. Kana V, Kellenberger CJ, Rushing EJ, Klein A. Muscle magnetic resonance imaging of the lower limbs: valuable diagnostic tool in the investigation of childhood neuromuscular disorders. *Neuropediatrics*. oct 2014;45(5):278-88.
46. Fanin M, Nascimbeni AC, Angelini C. Screening of calpain-3 autolytic activity in LGMD muscle: a functional map of CAPN3 gene mutations. *J Med Genet*. janv 2007;44(1):38-43.
47. Sáenz A, Leturcq F, Cobo AM, Poza JJ, Ferrer X, Otaegui D, et al. LGMD2A: genotype-phenotype correlations based on a large mutational survey on the calpain 3 gene. *Brain J Neurol*. avr 2005;128(Pt 4):732-42.
48. Péniisson-Besnier I, Richard I, Dubas F, Beckmann JS, Fardeau M. Pseudometabolic expression and phenotypic variability of calpain deficiency in two siblings. *Muscle Nerve*. août 1998;21(8):1078-80.