

## MYOPATHIE A BATONNETS (NEMALINE MYOPATHIE)

**Autres appellations :** myopathie congénitale à bâtonnets, némaline myopathie, myopathie à némaline

**Mise à jour :** juin 2006, Tuy Nga Brignol, (M.D.) ; validation J.Andoni Urtizbera, (M.D.) ; copyright AFM

### **Qu'est-ce que la myopathie à bâtonnets ?**

La myopathie à bâtonnets ou "nemaline myopathie" est une maladie musculaire le plus souvent d'origine génétique. C'est une maladie congénitale (présente dès la naissance), qui peut, pourtant, se révéler plus tardivement, même à l'âge adulte. Dans la grande majorité des cas, la myopathie à bâtonnets est une maladie génétique héréditaire qui comporte plusieurs formes, selon le mode de transmission et l'âge d'apparition :

- les formes à transmission autosomique récessive (dont une forme néonatale sévère) ;
- les formes à transmission autosomique dominante (dont des formes tardives).

Certaines formes de l'adulte et s'associant à une anomalie immunologique (gammopathie monoclonale) ne sont pas d'origine génétique.

### **Comment se manifeste-t-elle ?**

La myopathie à bâtonnets se traduit de façon différente selon l'âge de début de la maladie. Dans les formes les plus sévères, elle se manifeste, dès la naissance, par une hypotonie généralisée (enfant mou), des rétractions (raccourcissement du tendon - structure qui attache le muscle au squelette - entraînant une limitation du mouvement), d'importantes déformations articulaires, une atteinte de la déglutition et de la fonction respiratoire. Dans les formes tardives, la myopathie à bâtonnets peut se traduire par des capacités sportives réduites et des déformations des pieds et de la colonne vertébrale (cyphoscoliose).

### **Comment évolue-t-elle ?**

Comme pour les autres myopathies congénitales, il n'y a pas d'évolutivité propre à la maladie. Il s'agit d'une affection constitutionnelle du muscle et non un processus dégénératif. En général, plus la maladie est apparue tôt, plus elle peut mettre en jeu le pronostic vital surtout en cas d'atteinte des muscles respiratoires. Une amélioration n'est toutefois pas exclue.

Chez les enfants plus grands et les adultes, elle est en général beaucoup moins invalidante.

### **Comment fait-on le diagnostic ?**

Le diagnostic est actuellement affirmé sur les données histologiques. Le prélèvement de quelques fragments de muscle (biopsie musculaire) permet d'observer dans l'intérieur même de la cellule musculaire des formations anormales, appelées bâtonnets, souvent regroupées en amas. Il existe parfois de tels éléments dans le noyau de la fibre musculaire aussi. En théorie, la preuve formelle devrait venir de tests génétiques mais ceux-ci sont de réalisation délicate dans cette affection étant donné la grande hétérogénéité génétique.

### **Que peut-on faire ?**

Les formes néonatales sévères imposent une prise en charge avec réanimation immédiate et ventilation assistée dans les cas les plus graves.

Dans les formes d'apparition plus tardive, la kinésithérapie permet de prévenir l'installation des rétractions en maintenant les muscles dans le meilleur état possible, de lutter contre les déformations. Une assistance ventilatoire peut être envisagée même si la personne atteinte continue à marcher.

Les patients sont invités à rester aussi actifs que possible et à surveiller leur poids, pour limiter la charge imposée aux muscles.

## À quoi est-elle due et où en est la recherche ?

La myopathie à bâtonnets présente une large hétérogénéité génétique, ce qui rend très délicat tout conseil génétique dans cette maladie. En effet six gènes différents y sont associés, tous codant des protéines liées au sarcomère :

- certaines formes sont dues à une anomalie génétique située sur le chromosome 2 (région 2q21.2-q22) ; le gène en cause est celui de la nébuline ;
- d'autres formes sont dues à une anomalie génétique située sur le chromosome 1 (région 1q21-q23) ; le gène en cause est celui de la tropomyosine 3 (TPM-3) ;
- d'autres formes sont dues à une anomalie génétique située sur le chromosome 1 (région 1q42.1), dans le gène de l'alpha-actine (ACTA1). Plusieurs mutations dans le gène de l'alpha-actine ont été trouvées.
- une autre forme est due à une anomalie localisée sur le chromosome 9 (région 9p13.2-p13.1) ; le gène en cause est celui de la tropomyosine 2 (TPM2) ;
- une autre forme encore est due à une anomalie localisée sur le chromosome 19 (région 19q13.4) dans le gène de la troponine T (TNNT1). Elle semble très fréquente chez les Amish (1 cas sur 500 naissances).

La troponine et la tropomyosine 2 sont toutes les deux des protéines associées aux filaments fins de la fibre musculaire striée.

une forme autosomique dominante est due à une anomalie située sur le chromosome 15 (en 15q21-24), là où est localisé le gène TPM1 de la cardiomyopathie hypertrophique.

Nébuline, tropomyosines 2 et 3, alpha-actine et troponine sont des protéines des cellules musculaires qui interviennent dans la contraction musculaire.

Une équipe britannique a publié (2004) une étude montrant que la mutation du gène ACTA1 aboutissant au remplacement d'un acide aminé par un autre dans la protéine alpha actine, empêche la polymérisation de celle-ci. La conséquence est une altération des filaments fins.

D'après une étude réalisée par un consortium international (2004), chez les patients portant des mutations dans NEB, le degré de gravité et l'évolution de la maladie étaient en général plus modérés que chez ceux ayant des mutations dans ACTA1.

Cependant, les mutations de chaque gène étaient associées à une grande variabilité du phénotype.

Une équipe australienne a analysé (2004) l'effet de la mutation de l'alpha tropomyosine chez une souris modèle de myopathie à némaline. Les résultats montrent que la mutation accentue le déficit musculaire dû à une immobilisation forcée. Par contre, des exercices d'endurance permettent d'inverser le processus et d'atténuer l'atrophie musculaire. Les analyses histologiques révèlent que la densité des corps à némaline est corrélée avec le déficit musculaire. Deux mécanismes de réparation des fibres musculaires chez cette souris ont été identifiés : une régénérescence sans la présence de noyaux centraux et une réparation sarcomérique sans les signes classiques de régénération.

Actuellement, 5 gènes impliqués dans la myopathie à némaline ont été identifiés dont le gène NEB codant la nébuline. Une équipe américaine a découvert (2004) une nouvelle mutation homozygote dans le gène de la nébuline chez 5 patients atteints de myopathie à némaline appartenant à la population juive ashkénaze. Dans un deuxième temps, 4 090 individus issus de la population juive ashkénaze ont fait l'objet d'un screening systématique pour cette mutation. Une personne sur 108 était porteuse de la mutation à l'état hétérozygote, soit une fréquence non négligeable de porteurs sains (1%). Ceci pourrait déboucher à terme sur un dépistage néonatal dans cette population cible.