

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE

Année : 1995



THESE N° : 133

**LES MYOPATHIES A BATONNETS :  
ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES  
A PROPOS D'UN CAS**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 2 Juin 1995

Par

**Catherine DENANOT**

**Née le 16 Juin 1964 à Saint-Junien**

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

<b>Monsieur le Professeur BOUQUIER Jean-José</b>	<b>: Président</b>
<b>Monsieur le Professeur HUGON Jacques</b>	<b>: Juge</b>
<b>Monsieur le Professeur DE LUMLEY-WOODYEAR Lionel</b>	<b>: Juge</b>
<b>Monsieur le Professeur MOULIES Dominique</b>	<b>: Juge</b>

ex: 2

zibil:

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE

Année : 1995



THESE N° : 133

**LES MYOPATHIES A BATONNETS :  
ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES  
A PROPOS D'UN CAS**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 2 Juin 1995

Par

**Catherine DENANOT**

**Née le 16 Juin 1964 à Saint-Junien**

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

<b>Monsieur le Professeur BOUQUIER Jean-José</b>	<b>: Président</b>
<b>Monsieur le Professeur HUGON Jacques</b>	<b>: Juge</b>
<b>Monsieur le Professeur DE LUMLEY-WOODYEAR Lionel</b>	<b>: Juge</b>
<b>Monsieur le Professeur MOULIES Dominique</b>	<b>: Juge</b>

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE**

**DOYEN DE LA FACULTE :** Monsieur le Professeur PIVA Claude  
**ASSESEURS :** Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude  
Monsieur le Professeur DENIS François

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :**

<b>ADENIS Jean-Paul (C.S.)*</b>	<b>Ophthalmologie</b>
<b>ALAIN Luc (C.S.)</b>	<b>Chirurgie Infantile</b>
<b>ALDIGIER Jean-Claude</b>	<b>Néphrologie</b>
<b>ARCHAMBEAUD Françoise</b>	<b>Médecine Interne B</b>
<b>ARNAUD Jean-Paul (C.S.)</b>	<b>Chirurgie Orthopédique et Traumatologique</b>
<b>BARTHE Dominique (C.S)</b>	<b>Histologie Embryologie Cytogénétique</b>
<b>BAUDET Jean (C.S.)</b>	<b>Clinique Obstétricale et Gynécologie</b>
<b>BENSAID Julien (C.S.)</b>	<b>Clinique Médicale Cardiologique</b>
<b>BERNARD Philippe</b>	<b>Dermatologie</b>
<b>BESSEDE Jean-Pierre</b>	<b>Oto-Rhino-Laryngologie</b>
<b>BONNAUD François (C.S.)</b>	<b>Pneumologie</b>
<b>BONNETBLANC Jean-Marie (C.S.)</b>	<b>Dermatologie</b>
<b>BORDESSOULE Dominique</b>	<b>Hématologie et Transfusion</b>
<b>BOULESTEIX Jean (C.S.)</b>	<b>Pédiatrie</b>
<b>BOUQUIER Jean-José</b>	<b>Clinique de Pédiatrie</b>
<b>BOUTROS-TONI Fernand</b>	<b>Biostatistique et Informatique Médicale</b>
<b>BRETON Jean-Christian (C.S.)</b>	<b>Biochimie et Biologie Moléculaire</b>
<b>CAIX Michel</b>	<b>Anatomie</b>
<b>CATANZANO Gilbert (C.S.)</b>	<b>Anatomie Pathologique</b>
<b>CHASSAIN Albert</b>	<b>Physiologie</b>
<b>CHRISTIDES Constantin</b>	<b>Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire</b>
<b>COGNE Michel</b>	<b>Immunologie</b>
<b>COLOMBEAU Pierre (C.S.)</b>	<b>Urologie</b>
<b>CUBERTAFOND Pierre (C.S.)</b>	<b>Clinique de Chirurgie Digestive</b>
<b>DARDE Marie-Laure (C.S.)</b>	<b>Parasitologie</b>
<b>DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S.)</b>	<b>Pédiatrie</b>
<b>DENIS François (C.S.)</b>	<b>Bactériologie-Virologie</b>

<b>DESCOTTES Bernard (C.S.)</b>	<b>Anatomie</b>
<b>DUDOGNON Pierre</b>	<b>Rééducation Fonctionnelle</b>
<b>DUMAS Jean-Philippe</b>	<b>Urologie</b>
<b>DUMAS Michel (C.S.)</b>	<b>Neurologie</b>
<b>DUMONT Daniel</b>	<b>Médecine du Travail</b>
<b>DUPUY Jean-Paul (C.S.)</b>	<b>Radiologie et Imagerie Médicale</b>
<b>FEISS Pierre (C.S.)</b>	<b>Anesthésiologie et Réanimation</b>
	<b>Chirurgicale</b>
<b>GAINANT Alain</b>	<b>Chirurgie Digestive</b>
<b>GAROUX Roger (C.S.)</b>	<b>Pédopsychiatrie</b>
<b>GASTINNE Hervé</b>	<b>Réanimation Médicale</b>
<b>GAY Roger (C.S.)</b>	<b>Réanimation Médicale</b>
<b>GERMOUTY Jean</b>	<b>Pathologie Médicale et Respiratoire</b>
<b>HUGON Jacques</b>	<b>Histologie Embryologie Cytogénétique</b>
<b>LABROUSSE Claude (C.S.)</b>	<b>Rééducation Fonctionnelle</b>
<b>LABROUSSE François</b>	<b>Anatomie Pathologique</b>
<b>LASKAR Marc (C.S.)</b>	<b>Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire</b>
<b>LAUBIE Bernard (C.S.)</b>	<b>Endocrinologie et Maladies Métaboliques</b>
<b>LEGER Jean-Marie (C.S.)</b>	<b>Psychiatrie d'Adultes</b>
<b>LEROUX-ROBERT Claude (C.S.)</b>	<b>Néphrologie</b>
<b>LIOZON Frédéric</b>	<b>Clinique Médicale A</b>
<b>MELLONI Boris</b>	<b>Pneumologie</b>
<b>MENIER Robert (C.S.)</b>	<b>Physiologie</b>
<b>MERLE Louis</b>	<b>Pharmacologie</b>
<b>MOREAU Jean-Jacques (C.S.)</b>	<b>Neurochirurgie</b>
<b>MOULIES Dominique</b>	<b>Chirurgie Infantile</b>
<b>OUTREQUIN Gérard</b>	<b>Anatomie</b>
<b>PECOUT Claude (C.S.)</b>	<b>Chirurgie Orthopédique et</b>
	<b>Traumatologique</b>
<b>PERDRISOT Rémi</b>	<b>Biophysique et Traitement de l'Image</b>
<b>PILLEGAND Bernard (C.S.)</b>	<b>Hépto-Gastro-Entérologie</b>
<b>PIVA Claude (C.S.)</b>	<b>Médecine Légale</b>
<b>PRALORAN Vincent (C.S.)</b>	<b>Hématologie et Transfusion</b>
<b>RAVON Robert (C.S.)</b>	<b>Neurochirurgie</b>
<b>RIGAUD Michel</b>	<b>Biochimie et Biologie Moléculaire</b>
<b>ROUSSEAU Jacques (C.S.)</b>	<b>Radiologie et Imagerie Médicale</b>
<b>SAUTEREAU Denis</b>	<b>Hépto-Gastro-Entérologie</b>
<b>SAUVAGE Jean-Pierre (C.S.)</b>	<b>Oto-Rhino-Laryngologie</b>

<b>TABASTE Jean-Louis (C.S.)</b>	<b>Gynécologie Obstétrique</b>
<b>TREVES Richard (C.S.)</b>	<b>Thérapeutique</b>
<b>VALLAT Jean-Michel</b>	<b>Neurologie</b>
<b>VALLEIX Denis</b>	<b>Anatomie</b>
<b>VANDROUX Jean-Claude (C.S.)</b>	<b>Biophysique et Traitement de l'Image</b>
<b>VIDAL Elisabeth (C.S.)</b>	<b>Médecine Interne</b>
<b>WEINBRECK Pierre</b>	<b>Maladies Infectieuses</b>

**PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS**

**MOULIN Jean-Louis**                      **3ème Cycle de Médecine Générale**

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES  
ADMINISTRATIFS**

**POMMARET Maryse**

**\* C.S. = Chef de Service**

**A NOTRE PRESIDENT DU JURY**

**Monsieur le Professeur BOUQUIER**

Professeur des Universités

Pédiatrie

Médecin des Hôpitaux

Vous avez accepté avec bienveillance la présidence de ce jury.

Votre accueil fut toujours cordial et chaleureux.

Votre aide fut précieuse.

Nous vous remercions et vous témoignons notre respectueuse considération.

**A Monsieur le Professeur HUGON**

Professeur des Universités  
Histologie, Embryologie, Cytogénétique

Nous vous remercions de votre gentillesse et de votre très grande disponibilité en dépit des circonstances difficiles.

C'est un honneur pour nous que vous ayez accepté de juger cette thèse.

Soyez assuré de notre respectueuse gratitude.



**A Monsieur le Professeur DE LUMLEY-WOODYEAR**

Professeur des Universités

Pédiatrie

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Vous avez accepté de juger ce travail.

Acceptez le témoignage de notre gratitude pour l'intérêt  
et la courtoisie dont vous avez fait preuve.

**A Monsieur le Professeur MOULIES**

Professeur des Universités

Chirurgie Infantile

Chirurgien des Hôpitaux

Vous avez accepté de siéger dans ce jury.

Nous avons toujours reçu un accueil chaleureux et vos conseils nous ont été précieux.

Trouvez ici, l'expression de notre haute considération.

**A Mes Parents**

Ce travail vous est dédié, témoins de ma reconnaissance pour l'éducation que vous m'avez donnée et pour la tendresse dont vous m'avez toujours entourée.

**A SYLVIE**

En témoignage de ma reconnaissance pour son affection indéfectible, et son aide précieuse dans l'élaboration de cette thèse.

**A FRANCIS**

Pour sa complicité.  
En espérant dans l'avenir.

## A MES AMIS

Avec qui j'ai partagé tant de bons moments.

A tous ceux qui m'ont aidée d'une façon ou d'une autre  
dans l'élaboration de cette thèse.

## **PLAN**

### **INTRODUCTION : HISTORIQUE**

### **CHAPITRE I : RAPPEL SUR LES CONNAISSANCES ACTUELLES DE L'EMBRYOLOGIE ET DE L'HISTOCHIMIE DU MUSCLE SQUELETTIQUE NORMAL**

#### **I - EMBRYOLOGIE**

- 1 - ORIGINE**
- 2 - LES MYOBLASTES**
- 3 - LES MYOTUBES**
- 4 - LA MYOFIBRILLOGENESE**

#### **II - HISTOCHIMIE**

- 1 - CARACTERISTIQUES GENERALES DE  
LA CELLULE MUSCULAIRE STRIEE**
- 2 - LES MYOFIBRILLES**

**2 - 1 - EN MICROSCOPIE OPTIQUE**

**2 - 2 - EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE**

2 - 3 - COMPOSITION BIOCHIMIQUE DES  
MYOFIBRILLES

**3 - LES CONSTITUANTS DU SARCOPLASME**

**III - HETEROGENEITE DES CELLULES  
MUSCULAIRES STRIEES**

**1 - LES DIFFERENTS GROUPES D'ACTIVITES  
ENZYMATIQUES**

**2 - LES PRINCIPAUX TYPES DE FIBRES  
MUSCULAIRES**

**CHAPITRE II : PRESENTATION DU CAS**

**I - CLINIQUE**

**II - EXAMENS COMPLEMENTAIRES**

**1 - LE BILAN BIOLOGIQUE**

**2 - LE BILAN INFECTIEUX INITIAL**

**3 - LES EXAMENS RADIOLOGIQUES**

**4 - LA BIOPSIE MUSCULAIRE**

**4 - 1 - MATERIEL ET METHODE**

4 - 2 - RESULTATS

**5 - L'ETUDE DE LA FAMILLE**

5 - 1 - LA MAMAN

**5 - 1 - 1 - L'examen clinique**

**5 - 1 - 2 - L'examen biologique**

**5 - 1 - 3 - L'électromyogramme**

**5 - 1 - 4 - La biopsie musculaire**

5 - 2 - LE PAPA

**5 - 2 - 1 - L'examen clinique**

**5 - 2 - 2 - L'examen biologique**

**5 - 2 - 3 - L'électromyogramme**

**5 - 2 - 4 - La biopsie musculaire**

**6 - EVOLUTION**

**CHAPITRE III : LES MYOPATHIES A BATONNETS**

**I - MANIFESTATIONS CLINIQUES**

**1 - LA FORME CLASSIQUE**

**2 - LES FORMES A REVELATION  
NEO-NATALE**

**3 - LES FORMES SE REVELANT A  
L'AGE ADULTE**

## **II - EXAMENS COMPLEMENTAIRES**

**1 - LE BILAN BIOLOGIQUE**

**2 - L'ELECTROMYOGRAMME**

**3 - LA BIOPSIE MUSCULAIRE**

**3 - 1 - TECHNIQUE**

**3 - 2 - ETUDE EN MICROSCOPIE OPTIQUE**

**3 - 3 - ETUDE EN MICROSCOPIE  
ELECTRONIQUE**

## **III - TRANSMISSION GENETIQUE**

## **IV - TRAITEMENT**

**1 - LES FORMES NEO-NATALES SEVERES**

**2 - LA FORME CLASSIQUE DE MYOPATHIE  
A BATONNETS**



**CHAPITRE IV : PLACE DE LA MYOPATHIE  
CONGENITALE A BATONNETS  
FACE AUX HYPOTONIES DU  
NOURRISSON**

**I - LES HYPOTONIES PAR ATTEINTE  
PERIPHERIQUE**

**1 - L'AMYOTROPHIE SPINALE  
ANTERIEURE DEGENERATIVE**

**1 - 1 - CLINIQUE**

**1 - 2 - PARACLINIQUE**

**1 - 3 - SUR LE PLAN GENETIQUE**

**2 - LES NEUROPATHIES HEREDITAIRES  
SENSITIVO-MOTRICES**

**2 - 1 - LA SYMPTOMATOLOGIE**

**2 - 2 - PARACLINIQUE**

**3 - LES ATTEINTES MUSCULAIRES**

**3 - 1 - LES MYOPATHIES CONGENITALES**

**3 - 1 - 1 - Clinique**

**3 - 1 - 2 - Paraclinique**

**3 - 1 - 3 - Transmission Génétique**

3 - 2 - LES DYSTROPHIES MUSCULAIRES  
CONGENITALES

**3 - 2 - 1 - Clinique**

**3 - 2 - 2 - Paraclinique**

**3 - 2 - 3 - Transmission Génétique**

3 - 3 - FORME CONGENITALE DE LA  
DYSTROPHIE MUSCULAIRE  
DE STEINERT

**3 - 3 - 1 - Clinique**

**3 - 3 - 2 - Paraclinique**

**4 - LES MYOPATHIES METABOLIQUES**

4 - 1 - GLYCOGENOSE DE TYPE II,  
OU MALADIE DE POMPE

4 - 2 - DEFICIT EN CARNITINE  
MUSCULAIRE

4 - 3 - MYOPATHIES METABOLIQUES  
PAR ANOMALIE DE LA BETA-OXYDATION

4 - 4 - LES MYOPATHIES  
MITOCHONDRIALES

**5 - LES MYASTHENIES NEO-NATALES**

**II - LES HYPOTONIES PAR ATTEINTE CENTRALE**

**1 - LES ENCEPHALOPATHIES PROGRESSIVES**

**2 - LES ENCEPHALOPATHIES FIXEES**

**CHAPITRE V : DISCUSSION**

**CONCLUSION**

## **INTRODUCTION**

La classification nosologique d'une hypotonie congénitale a souvent posé problème aux cliniciens, et durant ces trente dernières années, ce cadre nosologique a connu une extension rapide en raison du développement des techniques histoenzymologiques et ultra-structurales.

Classiquement, la notion de maladie musculaire congénitale se confond avec celle de l'hypotonie du nourrisson.

Les premières descriptions datent de 1893 ; HOFFMANN décrivait des formes infantiles et fatales d'amyotrophies spinales, où l'autopsie objectivait l'atteinte des motoneurones des cornes antérieures.

En 1900, OPPENHEIM rapportait une observation de huit enfants hypotoniques dès la naissance, mais dont l'évolution fut plus bénigne que dans la maladie de HOFFMANN, et proposa une nouvelle entité : "L'amyotonia congenita".

Dans les années qui suivirent, de nombreuses observations tentèrent de démontrer qu'il s'agissait bien de maladie musculaire et d'une absence d'altération causale du système nerveux central.

C'est en 1940 que TUNER rapporta précisément une observation de six enfants appartenant à une fratrie de treize, présentant une parésie musculaire congénitale peu évolutive, et des

anomalies myopathiques non spécifiques visibles sur les préparations histologiques.

En 1956, SHY et MAGEE décrivirent la première myopathie congénitale non progressive.

Actuellement on reconnaît au sein des myopathies congénitales, cinq types majeurs d'affections :

- La myopathie à axe central, "Central core disease",
- La myopathie à axes multiples, "Minicore disease",
- La myopathie à bâtonnets, "Nemaline myopathy",
- Les myopathies centronucléaires ou myotubulaires,
- La myopathie avec disproportion de fibres,
- Et un ensemble hétéroclite de myopathies diverses avec ou sans inclusions anormales.

Nous allons nous intéresser plus particulièrement aux myopathies à bâtonnets, et nous tenterons de faire le point à propos des connaissances actuelles sur cette myopathie.

Nous commencerons par un rappel sur l'embryologie et l'histochimie du muscle squelettique normal, avant de rapporter notre

observation. Nous aborderons ensuite le chapitre consacré aux myopathies à bâtonnets proprement dites, avant de situer ces myopathies dans le cadre des hypotonies du nourrisson.

**CHAPITRE I :**

**RAPPEL SUR LES CONNAISSANCES ACTUELLES  
DE L'EMBRYOLOGIE ET DE L'HISTOCHIMIE  
DU MUSCLE SQUELETTIQUE NORMAL**



# **I - EMBRYOLOGIE**

## **1 - ORIGINE**

Les muscles striés squelettiques dérivent du mésoblaste qui se segmente pour donner les somites, d'où naissent les cellules musculaires primitives, qui se transformeront successivement en myoblaste, myocyte et myotube pour devenir une cellule musculaire mature.

C'est vers la fin de la troisième semaine du développement embryonnaire, que le mésoblaste, situé de chaque côté du tube neural, se segmente de la région céphalique vers la région caudale pour former des somites.

Les cellules épithélioïdes constitutives de chaque somite se multiplieront, migreront à partir de la quatrième semaine et seront à l'origine du myotome. Les cellules du myotome se transformeront en myoblastes ou cellules musculaires primitives.

## **2 - LES MYOBLASTES**

Ce sont des cellules fusiformes, pourvues d'un noyau central et d'un cytoplasme riche en polysomes qui interviennent dans l'élaboration des myofilaments.

Les myoblastes se multiplient activement, puis certains d'entre eux cessent de se diviser et fusionnent pour former des

éléments allongés, les myotubes. Cependant, de nouveaux contingents de myoblastes prennent naissance et s'agrègent secondairement aux myotubes.

### **3 - LES MYOTUBES**

Les myotubes sont des cellules cylindriques, allongées, dont la zone axiale est occupée par des noyaux disposés en file parallèle à la membrane plasmique latérale.

Les myotubes proviennent de la fusion des myoblastes en un syncytium multinucléé. A ce stade, la synthèse de la myosine est accrue, et des myofibrilles commencent à apparaître.

L'augmentation progressive du nombre de myofibrilles entraîne une migration des noyaux à la périphérie ; le myotube devient alors une fibre musculaire mûre.

### **4 - LA MYOFIBRILLOGENESE**

La myofibrillogénèse, ou différenciation des myofibrilles, se déroule au début de la différenciation du myoblaste en myotube.

Dans le cytoplasme des myotubes, le nombre de polysomes décroît, tandis que le glycogène devient plus abondant ; les myofibrilles apparaissent à la périphérie ; les filaments fins d'actine se différencient en premier : il est possible de détecter l'apparition de l'actine avant celle de la myosine à l'aide d'anticorps marqués.

Les filaments d'actine et de myosine se regroupent en faisceaux de plus en plus denses, qui se disposent parallèlement au grand axe de la cellule.

Dans chaque faisceau l'organisation en sarcomères se précise ; la strie Z et une bande claire de part et d'autre de celle-ci sont d'abord visibles, puis apparaissent : la bande I, la strie H et la strie M.

Les aires striées sont de plus en plus nombreuses, et le myotube prend l'aspect d'une cellule musculaire différenciée, caractérisée par ses noyaux en position périphérique.

## **II - HISTOCHIMIE**

### **1 - CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA CELLULE MUSCULAIRE STRIEE**

La cellule musculaire striée ou fibre musculaire a une longueur qui varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres.

Elle est multinucléée : le nombre de noyaux est proportionnel à la longueur de la fibre ; ils sont allongés, dans le sens de la fibre et repoussés à la périphérie. Ils contiennent un ou plusieurs nucléoles.

La plus grande partie du cytoplasme est occupée par les myofibrilles (plus de 100 millions/cm<sup>2</sup> de muscle chez l'homme),

l'ensemble formant le myoblaste. Le reste du cytoplasme ou sarcoplasme renferme les organites habituels.

Chaque cellule est limitée par une membrane plasmique d'environ 7 nm d'épaisseur, doublée à l'extérieur par une lame basale, l'ensemble formant le sarcolemme.

## 2 - LES MYOFIBRILLES

### 2 - 1 - EN MICROSCOPIE OPTIQUE

En section longitudinale, les myofibrilles, larges de 1 à 2  $\mu\text{m}$ , s'étendent sur toute la longueur de la fibre ; elles sont regroupées en faisceaux séparés par des travées sarcoplasmiques.

En coupe transversale, cette disposition se retrouve sous forme de champs réguliers répartis dans le sarcoplasme (champs de COHNHEIM).

### 2 - 2 - EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

La myofibrille est constituée par une alternance de disques ayant un indice de réfraction élevé ou bas. Les zones dont l'indice de réfraction est élevé sont biréfringentes, anisotropes en lumière polarisée, leur axe optique est parallèle à l'axe de la myofibrille. Les zones dont l'indice de réfraction est bas sont isotropes.

On distingue donc deux types de disques :

- Le disque A (Anisotrope), d'une longueur de 1,5  $\mu\text{m}$  dans le muscle au repos. Ce disque est divisé en deux demi-disques par une zone claire et striée, la strie H (strie de HENSEN), occupée en son milieu par une ligne sombre, la strie M.
- Le disque I (Isotrope), d'une épaisseur de 0,8  $\mu\text{m}$  est occupé dans sa partie moyenne par une strie Z. La portion de myofibrilles comprise entre deux stries Z constitue un sarcomère, véritable unité contractile d'une longueur de 2 à 3  $\mu\text{m}$  chez l'homme.

L'étude en microscopie électronique corroborée par l'emploi des méthodes de diffraction aux rayons X, a permis de mettre en évidence deux sortes de filaments :

- Les filaments épais de myosine, d'un diamètre de 15 nm et d'une longueur de 1,5  $\mu\text{m}$  sont disposés sur toute la longueur du disque A : ils présentent latéralement des ponts d'union.
- Les filaments fins d'actine de 5 à 7 nm de diamètre, longs de 1  $\mu\text{m}$ , s'étendent de part et d'autre de la strie Z sur toute la longueur du disque I, ils pénètrent dans le

disque A, entre les filaments épais, en se disposant parallèlement à eux. Ils n'atteignent pas la strie M, délimitant ainsi une région de faible densité dépourvue de filaments fins, la strie H. Chaque filament est composé de deux chaînes enroulées l'une sur l'autre.

L'étude de coupes transversales faites à différents niveaux de la myofibrille permet de mettre en évidence l'organisation spatiale particulière des filaments fins et épais :

- Au niveau de la strie H, seuls sont visibles les filaments épais, distants de 45 nm et disposés hexagonalement. Au voisinage de la strie M, ils perdent leurs expansions latérales en délimitant, au sein de la strie H, une région encore plus claire, la zone pseudo -H-.
- Au niveau de la strie M, les filaments épais sont réunis entre eux par un système de ponts.
- Dans le disque A, les filaments fins sont répartis entre les filaments épais, de façon hexagonale ; un filament épais est entouré de six filaments fins, chacun situé à égale distance des trois filaments épais voisins. Les expansions latérales qui se détachent

des filaments épais assurent le contact avec les filaments fins au cours de la contraction musculaire.

- Dans le disque I, seuls persistent les filaments fins.

La structure de la strie Z est plus complexe : sur coupe transversale, chaque filament fin d'un sarcomère se place au centre d'un carré formé par les quatre filaments fins du sarcomère contigu ; un système de ponts (ponts Z) unit ces filaments entre eux.

### 2 - 3 - COMPOSITION BIOCHIMIQUE DES MYOFIBRILLES

Elles sont constituées de scléroprotéines qui représentent 70 % des protéines totales du muscle. Elles comprennent deux constituants essentiels : la myosine (54 %) et l'actine (25 %), et en quantités moindres, la tropomyosine B (11 %) et la troponine, l'alpha et la bêta-actinine (10 % en tout).

Les molécules de myosine (d'un poids moléculaire de 480 000 daltons) sont constituées d'une double chaîne polypeptidique possédant une configuration en hélice alpha. Les enzymes protéolytiques clivent la molécule en plusieurs sous-unités :

- La trypsine les scinde en deux parties :  
la H (Heavy) méromyosine et la L (Light) méromyosine.

- La papaine fragmente la H méromyosine en deux segments S1 et S2. Les segments S1 représentent les sites actifs de la liaison avec l'actine car ils possèdent l'activité ATPasique nécessaire à l'hydrolyse de l'ATP.

Trois cents molécules de myosine environ constituent un filament épais.

L'actine se présente dans les filaments fins sous forme d'actine fibreuse (actine F), qui est constituée de deux chaînes hélicoïdales enroulées l'une sur l'autre, chacune résultant de la juxtaposition de monomères, les molécules d'actine globuleuse (actine G) (poids moléculaire de 70 000 daltons).

La tropomyosine B (poids moléculaire : 70 000 daltons) se présente sous la forme de deux filaments enroulés de 40 nm de long, localisés dans la gorge de la double hélice d'actine.

La troponine se trouve répartie à intervalles réguliers d'environ 40 nm le long de l'actine.

L'alpha-actinine intervient dans la constitution de la strie Z.



## 2 - 4 - LES CONSTITUANTS DU SARCOPLASME

Le sarcoplasme occupe les espaces inter-myofibrillaires et périnucléaires, il renferme :

- L'appareil de GOLGI, localisé au voisinage des noyaux ; est peu développé.
- Les mitochondries, en grand nombre, groupées parallèlement au grand axe de la fibre, entre les myofibrilles et aussi en amas sous le sarcolemme.
- Le réticulum sarcoplasmique, réseau de tubules cheminant surtout parallèlement à l'axe des myofibrilles et échangeant des anastomoses transversales ; celles-ci sont dilatées et appelées citernes terminales.
- Les triades : ce terme désigne les groupes de trois tubules, le tubule T flanqué des citernes terminales du réticulum sarcoplasmique.

## III - HETEROGENEITE DES CELLULES MUSCULAIRES STRIEES

L'énergie nécessaire à la contraction des fibres musculaires striées est fournie par les voies métaboliques dont le fonctionnement dépend d'enzymes ; les techniques histoenzymo-

logiques localisent ces enzymes sur des coupes de fibres, de façon qualitative mais aussi quantitative.

## **1 - LES DIFFERENTS GROUPES D'ACTIVITES ENZYMATIQUES**

Les activités enzymatiques peuvent être classées en cinq groupes :

- Les phosphatases, surtout l'adénosine triphosphatase myofibrillaire,
- Les déshydrogénases et les diaphorases, comme la Nicotamide Adénine Dinucléotide oxydo-réductase ( NAD ou DNPH oxydo-réductase), la succino-déshydrogénase,
- Les oxydases,
- Les enzymes qui contrôlent la synthèse et la dégradation du glycogène, comme l'aldolase et la phosphorylase,
- Les stérases, comme la cholinestérase.

## **2 - LES PRINCIPAUX TYPES DE FIBRES MUSCULAIRES**

Deux types principaux de fibres ont été individualisés grâce aux études cytochimiques et ultrastructurales :

- Les fibres de type I, très riches en myoglobines et en enzymes oxydatives, avec une faible activité ATPasique acide-résistant (à pH 4,30). Elles contiennent un nombre élevé de mitochondries, disposées en amas sous le sarcolemme. Elles témoignent de la haute activité métabolique de ce type de fibre. La strie Z atteint son épaisseur maximale.
- Les fibres de type II, de diamètre plus large que celles de type I, moins riches en myoglobines et en enzymes oxydatives avec une forte activité ATPasique acide-sensible (pH < 4,65). Elles contiennent peu de mitochondries, presque exclusivement groupées de part et d'autre de la bande I. La strie Z a l'épaisseur réduite.

Le type II a été subdivisé en deux sous groupes II A et II B selon les caractéristiques de l'activité ATPasique.

La plupart des muscles de mammifères sont constitués par les deux types de fibres mélangées en proportion variable.

## **CHAPITRE II :**

### **PRESENTATION DU CAS**

## I - CLINIQUE

Donovan C. est né le 22 juillet 1993 à 36 semaines d'aménorrhée, au terme d'une deuxième grossesse, de parents non consanguins, âgés de 30 ans tous les deux.

Le déroulement de la grossesse a été marqué à 33 semaines par la découverte d'un hydramnios et d'une menace d'accouchement prématuré. Une amniocentèse est alors réalisée ainsi qu'une ponction du cordon : le caryotype réalisé est normal avec 46 XY.

D'après la maman, Donovan bougeait peu en intra-utérin.

L'accouchement, qui était prévu pour le 23 juillet, a été réalisé en urgence par césarienne en raison de la survenue de la rupture de la poche des eaux, le 22 juillet à 12 h 00, et d'une bradycardie du bébé.

A la naissance Donovan pesait 2 470 g, mesurait 44 cm, avec un périmètre crânien à 35 cm.

L'APGAR était à :

- 1 à la naissance,
- 2 à 1 minute,
- 4 à 3 minutes ; le bébé a alors été intubé,
- 6 à 5 et 10 minutes.

Donovan a été transféré en réanimation néo-natale.

L'examen clinique ne révélait pas d'anomalies sur le plan cardio-vasculaire, digestif ou pneumologique (bébé intubé et ventilé avec 60 % de  $\text{FIO}_2$ ). Par contre, il était peu réactif, présentait une hypotonie majeure associée aux malformations suivantes : pieds bots, mains bottes avec une rétraction en flexion de tous les doigts de la main gauche, arthrogrypose, oreilles implantées basses, bouche ouverte (on ne notait pas de fente palatine), ainsi que des oedèmes du dos, des mains et des pieds.

## **II - EXAMENS COMPLEMENTAIRES**

### **1 - LE BILAN BIOLOGIQUE**

Il était sans anomalie.

A la numération de la formule sanguine :

- Hématies : 3,59 Millions/ $\text{mm}^3$ ,
- Hémoglobine : 18,3 g/dl,
- Globules blancs : 12 500 / $\text{mm}^3$ ,
- Plaquettes : 205 000 / $\text{mm}^3$ .

Les gaz du sang, réalisés sous 40 % de  $\text{FIO}_2$ , retrouvaient un pH à 7,34, des bicarbonates à 24 meq/l, une  $\text{PCO}_2$  à 45 mmHg et une saturation à 97 %.

La glycémie était à 4,2 mmol/l, la protidémie à 42 g/l, la natrémie à 134 mmol/l, la kaliémie à 4,7 mmol/l, la chlorémie à 97 mmol/l, l'urée à 5 mmol/l, la créatinine à 61  $\mu$ mol/l. CPK et Aldolase n'ont pas pu être faits.

## **2 - LE BILAN INFECTIEUX INITIAL**

Le bilan infectieux initial réalisé était négatif :

- CRP < 5 mg/l,
- Prélèvements bactériologiques (bouche, oreilles, anus, méconium) négatifs.

## **3 - LES EXAMENS RADIOLOGIQUES**

- L'abdomen sans préparation était normal,
- La radiographie pulmonaire montrait un aspect d'hypoplasie pulmonaire, avec des côtes grêles et une ascension des coupes diaphragmatiques,
- L'échotomographie transfontanellaire était normale.

#### 4 - LA BIOPSIE MUSCULAIRE

Le recours à la biopsie musculaire chez le nourrisson n'est pas fréquent, mais en raison de l'hypotonie majeure que présentait Donovan, la décision de pratiquer une biopsie a été prise.

Elle a été réalisée le 27 juillet (à J 5) par l'équipe de chirurgie pédiatrique.

##### 4 - 1 - MATERIEL ET METHODE

Une biopsie neuromusculaire de la jambe gauche et une biopsie musculaire de l'épaule gauche, ont été réalisées :

- Plusieurs blocs de nerf et de muscle ont été examinés, inclus dans l'épon et colorés par le bleu de Toluidine.
- Des fragments de muscles ont été congelés, des sections transversales ont été colorées par l'hématéine-éosine et le trichrome. D'autres sections transversales ont été utilisées pour l'étude histoenzymologique.

##### 4 - 2 - RESULTATS (Pr VALLAT, Dr LEBOUTET)

En microscopie optique, après inclusion dans l'épon et coloration par le bleu de Toluidine, les prélèvements concernant le



nerf ne montraient pas d'anomalie significative. Ceux concernant le muscle montraient une certaine inégalité du calibre des fibres entre elles et, au sein d'un nombre significatif, on constatait quelques aspects à types d'inclusions denses, pouvant suggérer le diagnostic de bâtonnets. Au niveau du tissu interstitiel on constatait la présence de quelques cellules mononucléées, qui ne semblaient pas avoir de valeur pathologique. Par ailleurs, il existait d'assez nombreuses terminaisons nerveuses constituées de fibres myélinisées semblant normales.

#### L'étude en congélation :

- Après colorations habituelles, elle montrait une très sévère inégalité du calibre des fibres entre elles. On constatait de fréquentes centralisations nucléaires et on retrouvait, à fort grossissement, la présence de petites inclusions denses, très en faveur du diagnostic de bâtonnets. Par ailleurs, il existait une prolifération intense du tissu conjonctif interstitiel.
- L'étude histoenzymologique : ATPases (9,4 - 4,63 - 4,35) : pas de modifications en plus de celles sus-décrites. Enzymes oxydatives (Ménadione - SDH - DPNH) : pas de modifications en plus de celles sus-décrites. Noir soudan - PAS : pas de modifications en plus de celles sus-décrites. Phosphorylases : réaction

- normalement positive. Adénylate-déaminase : réaction normalement positive.
- En Conclusion : Anomalies très sévères en faveur d'un processus de type dystrophique avec des lésions typiques d'une myopathie à bâtonnets.

## 5 - ETUDE DE LA FAMILLE

Une soeur de la maman est décédée à la naissance, polymalformée.

Donovan a un frère aîné, né en 1990, ne présentant aucune anomalie neuromusculaire.

Un caryotype a été réalisé chez la mère et le père de Donovan et s'est révélé normal dans les deux cas.

Un dosage des enzymes musculaires, un électromyogramme et une biopsie musculaire ont été effectués pour les parents de Donovan.

### 5 - 1 - LA MAMAN

#### 5 - 1 - 1 - L'examen clinique (Pr VALLAT)

L'examen clinique de la maman de Donovan met en évidence une gracilité musculaire d'ensemble, et surtout un faciès un

peu émacié, qui a été décrit dans les myopathies à bâtonnets. Il existe en plus, un discret déficit de la force musculaire proximale aux membres supérieurs.

### 5 - 1 - 2 - L'examen biologique

L'examen biologique est normal :

- Créatine Phosphokinase : 59 u/l,
- Aldolase : 2,6 u/l.

### 5 - 1 - 3 - L'électromyogramme

Il fut réalisé le 23 juillet 1993 par le Professeur OUTREQUIN.

#### - Résultats

Membre supérieur droit : premier inter-osseux dorsal : présence d'activité de repos, de potentiels brefs et de faible amplitude n'ayant pas le caractère d'une rafale myotonique. Tracé de contraction volontaire normal sans apparition de rafale myotonique après la contraction musculaire.

Membre supérieur gauche : premier inter-osseux dorsal : tracé normal en amplitude et en graduation avec, cependant, des anomalies de structure des potentiels moteurs.

Membre inférieur droit : jambier : présence d'activité de repos à type de fibrillation. Les potentiels sont brefs, de faible amplitude moyenne, de structure polyphasique. Absence de rafale myotonique au mouvement de l'aiguille et après stimulation électrique.

Au niveau de la face :

\* Muscle orbiculaire des lèvres : tracé normal en graduation mais de basse amplitude moyenne et très irrégulier en structure, contenant des potentiels moteurs de structure myopathique.

\* Langue : présence d'activité de repos sub-normale. Activité volontaire normale, absence de rafale myotonique.

- En conclusion

L'électromyogramme n'a pas mis en évidence de myotonie. Par contre, certains tracés, et spécialement celui de l'orbiculaire des lèvres, contiennent des potentiels d'unité motrice de structure myopathique.

**5 - 1 - 4 - Biopsie musculaire**

- Matériel et méthode

Une biopsie deltoïdienne gauche a été réalisée. Un fragment a été inclus dans l'épon et coloré au bleu de Toluidine. D'autres fragments ont été congelés : pour l'étude après coloration à l'héma-

téine-éosine et au trichrome, pour l'étude histoenzymologique et pour l'étude en microscopie électronique.

- **Résultats** (Pr VALLAT, Dr LEBOUTET).

Plusieurs blocs ont été examinés en section longitudinale après inclusion dans l'épon et coloration au bleu de Toluidine : il n'y a pas d'anomalie significative.

L'étude en congélation :

- Après coloration par l'hématéine-éosine et le trichrome des sections transversales n'a pas retrouvé d'anomalie significative. Aucun aspect suspect de bâtonnets à l'examen à fort grossissement, n'a été révélé.
- Etude histoenzymologique : ATPases (9,4 - 4,63 - 4,35) : pas d'anomalie. Enzymes oxydatives (Ménadione - SDH - DPNH) : pas d'anomalie. Noir Soudan - PAS : pas d'anomalie. Phosphorylase : réaction normalement positive. Adénylate-Déaminase : pas d'anomalie.

L'examen en microscopie électronique de plusieurs blocs n'a pas non plus révélé la présence de bâtonnets.

5 - 2 - LE PAPA

5 - 2 - 1 - L'examen clinique

Sans anomalie.

5 - 2 - 2 - L'examen biologique

Il est normal.

- TGO : 17 u/l,
- TGP : 20 u/l,
- CK : 135 u/l.

5 - 2 - 3 - L'électromyogramme

Il a été réalisé le 2 mars 1994 par le Dr TABARAUD.

- Résultats

Vitesses de conduction motrice : nerf médian droit :

- Vitesse de conduction motrice (m/sec) :  
62,1 normale,
- Latence motrice distale (m/sec) : 3,4  
normale,

- Amplitude du potentiel ( $\mu$ volt) : 4,6 normale sans bloc de conduction,
- Latence de l'onde F (m/sec) : 26,9 normale.

Vitesses de conduction sensitive : Nerf médian droit :

- Vitesse de conduction sensitive (m/sec) : 52 normale,
- Amplitude du potentiel ( $\mu$ volt) : 10,8 à la limite inférieure de la normale.

Vitesses de conduction sensitive : Nerf cubital droit :

- Vitesse de conduction sensitive (m/sec) : 54,5 normale,
- Amplitude du potentiel ( $\mu$ volt) : 10,6.

Tracé de détection : Vaste externe gauche :

- Pas d'activité de repos, tracé d'effort interférentiel.

Tracé de détection : Court abducteur du pouce droit :

- Pas d'activité de repos. Tracé d'effort interférentiel.



Tracé de détection : Deltoïde droit :

- Pas d'activité de repos, tracé d'effort interférentiel.

- Conclusion

Vitesses de conduction motrice et sensitive normales au niveau du médian droit, amplitudes de potentiels sensitifs normales. En détection, il n'existe pas d'activité de dénervation. Les tracés d'effort n'ont pas de caractéristiques myogènes au niveau du vaste externe gauche, du deltoïde droit et du court abducteur du pouce droit.

5 - 2 - 4 - La biopsie musculaire

Matériel et méthode : identiques à ceux utilisés pour la maman.

- Résultats (Pr VALLAT, Dr LEBOUTET)

Plusieurs blocs examinés en section longitudinale après inclusion dans l'épon et coloration au bleu de Toluidine : aucun aspects évocateurs d'une myopathie à bâtonnets n'ont été révélés.

L'étude en congélation :

- Après coloration à l'hématéine-éosine et au trichrome n'a retrouvé aucune anomalie.



- L'étude histoenzymologique habituelle n'a pas retrouvé d'anomalie.

L'étude en microscopie électronique est normale.

- En conclusion

La maman présentait à l'électromyogramme des anomalies mineures de myopathie mais pas de salves myotoniques. La biopsie musculaire, tant en microscopie optique, qu'en histoenzymologie et en microscopie électronique est normale.

Le papa ne présentait aucune anomalie, tant au niveau de l'électromyogramme, que des études réalisées sur la biopsie musculaire.

## 6 - EVOLUTION

Il a été impossible de sevrer Donovan du respirateur.

Sur le plan neurologique Donovan présentait une hypotonie majeure sans aucune amélioration durant l'hospitalisation.

Donovan est décédé le 28 juillet des suites d'une bradycardie majeure survenue lors d'une aspiration endotrachéale.

L'autopsie n'a pas révélé d'anomalie, tant sur le plan macroscopique que microscopique des organes abdominaux, rétro-

péritonéaux, pelviens et cervico-thoraciques, ainsi que de la moëlle épinière. Par contre, l'étude du cerveau a retrouvé une agénésie du corps calleux.

**CHAPITRE III :**

**LES MYOPATHIES A BATONNETS**

La myopathie à bâtonnets est la deuxième myopathie congénitale décrite comme telle pour la première fois en 1963, d'une part par SHY sous le terme de "Nemaline myopathy" (némaline vient du grec *nema* signifiant bâtonnet) et d'autre part, par CONEN sous le terme d'hypotonie musculaire avec "myogranules".

## **I - MANIFESTATIONS CLINIQUES**

Plusieurs tableaux cliniques ont été décrits selon l'âge de révélation ; ainsi on retrouve :

### **1 - LA FORME CLASSIQUE**

Elle se caractérise soit par une hypotonie du nourrisson non ou peu progressive, soit par un syndrome myopathique modéré, plus tardif.

La première description faite par SHY et Coll., en 1963 (1), rapportait deux observations d'enfants dont la faiblesse musculaire était congénitale ou apparue dans la première enfance : ils présentaient une hypotonie musculaire avec faiblesse des racines, un retard du développement moteur, et des réflexes tendineux abolis.

Fréquemment, la répartition topographique de l'atteinte musculaire est évocatrice ; l'atteinte motrice prédomine au niveau des muscles proximaux et du tronc, avec une atteinte de la musculature faciale et masticatrice, souvent associée à une parésie vélaire ou pharyngo-laryngée ; un ptosis est généralement présent (BATTIN et

Coll., d'après des observations faites par SPIRO en 1965, HOPKINS en 1966, NIENHUIS en 1967) (2).

Un aspect dysmorphique est souvent noté avec massif facial allongé, palais ogival avec micrognathisme, accentuation de la cyphose dorsale ou de la lordose lombaire, pectus excavatum et déformations diverses des pieds. Chez ces malades le développement moteur se réalise avec un retard important tandis que l'atteinte psychique est exceptionnelle.

## 2 - LES FORMES A REVELATION NEO-NATALE

Ce sont des formes qui restent rares et dont l'évolution est presque toujours défavorable (2, 3, 4, 5).

Le diagnostic en période néo-natale proprement dit est rarement rapporté (3, 6, 7), la maladie se révélant plus souvent dans la petite enfance par un retard d'acquisition à la position debout. Il apparaît cependant probable, que dans les observations où le diagnostic est porté dans la petite enfance, il existait déjà une hypotonie néo-natale, et même la notion de réduction des mouvements foetaux.

Dans les observations rapportant une symptomatologie néo-natale l'évolution fut défavorable en raison, soit d'une insuffisance respiratoire sévère semblant être liée à la présence d'un très grand nombre de bâtonnets dans le diaphragme (3, 7, 8), soit de troubles de la déglutition entraînant des fausses routes (4, 9, 10).

Le cap du deuxième mois de vie peut être franchi grâce à une alimentation par sonde, mais malgré tout, le décès survient dans la quasi-totalité des cas dans la première année en raison de complications pulmonaires.

Certains auteurs ont décrit quelques formes à révélation néo-natale et d'évolution favorable (11, 12), et, dans de très rares cas, des observations à révélation néo-natale avec présence de bâtonnets dans le myocarde (13, 14).

### **3 - LES FORMES SE REVELANT A L'AGE ADULTE**

Les premières ont été observées par ENGEL, en 1966 (15). Ce sont des myopathies qui commencent à l'âge adulte sans pathologie antérieure connue ; l'atteinte débute plus ou moins rapidement avec des crampes, parésie musculaire généralisée, atteinte des muscles respiratoires avec parfois décès (16, 17).

Les myopathies à bâtonnets constituent donc un cadre hétérogène dans leur âge de révélation, leur évolution, mais aussi dans leur histopathologie et leur mode de transmission comme nous le verrons ultérieurement.

## **II - EXAMENS COMPLEMENTAIRES**

### **1 - LE BILAN BIOLOGIQUE**

Le bilan biologique dans les myopathies à bâtonnets ne présente aucune anomalie ; les constantes sériques habituelles sont normales, ainsi que les enzymes musculaires sériques (aldolase, phosphocréatine-kinase).

### **2 - L'ELECTROMYOGRAMME**

L'électromyogramme ne révèle rien de bien spécifique ; il comporte des altérations des potentiels d'unités motrices caractéristiques d'une affection myogène chez la plupart des patients. Son intérêt est surtout d'éliminer une atteinte neurogène.

### **3 - LA BIOPSIE MUSCULAIRE**

La biopsie musculaire avec investigations histoenzymologiques et ultrastructurales constitue l'élément fondamental du diagnostic.

Son interprétation ne peut être correcte que lorsque les indications ont été bien posées, après l'exploration clinique, métabolique et électromyographique. La nécessité d'une technique parfaite est fondamentale en pathologie musculaire où les artéfacts sont nuisibles.

### 3 - 1 - TECHNIQUE

La réalisation pratique d'une biopsie musculaire pose habituellement peu de problèmes (16).

Le prélèvement est fait sous anesthésie locale, réalisée strictement en sus-cutanée à l'aide de lidocaïne à 1 %. Chez les jeunes enfants, une prémédication est effectuée.

L'incision cutanée est suivie d'un clivage soigneux des fascias et aponévroses ; les fibres musculaires sont disséquées selon la longueur ; la taille optimale de la biopsie est de 2 x 1 cm.

Les contre-indications sont exceptionnelles : il s'agit de troubles graves de la coagulation.

#### Les complications sont :

- De type infectieux, par défaut d'asepsie, entraînant des retards à la cicatrisation,
- Des hématomes sont fréquents, mais le plus souvent se résorbent spontanément,
- Les douleurs résiduelles en cas de sections des filets sensitifs sous-cutanés,
- La disgrâce esthétique de la cicatrice, qui peut être atténuée si le choix du site de la biopsie est possible.



Le choix du muscle est important. C'est l'étude clinique et électromyographique qui oriente le choix du lieu du prélèvement. On doit cependant exclure les muscles sièges d'un traumatisme récent (spontané, par intervention chirurgicale ou par électromyographie).

Une fois isolé, le prélèvement musculaire est divisé en autant de fragments que nécessaire, par incisions longitudinales.

Le plus souvent un fragment est destiné à la fixation en milieu formolé avec inclusion en paraffine, un autre à la congélation par azote liquide, et un troisième est destiné à la fixation par le glutaraldéhyde tamponné avec post-fixation par l'acide osmique pour l'étude en microscopie électronique.

### 3 - 2 - ETUDE EN MICROSCOPIE OPTIQUE

La coloration par l'hématéine-éosine du fragment à étudier montre très souvent (2, 8, 19, 20) une inégalité du calibre des fibres entre elles, et au sein des fibres on note des inclusions denses, les bâtonnets. Ceux-ci sont mieux visualisés par les colorations utilisant le trichrome de GOMORI, l'acide phosphotungstique et surtout sur des coupes semi-fines, c'est-à-dire, sur des prélèvements fixés dans du glutaraldéhyde, inclus dans l'épon et colorés avec du bleu de Toluidine.

Les bâtonnets ont un aspect rappelant très fortement le matériel constitutif des stries Z.

Les bâtonnets sont en nombre variable d'une fibre à l'autre, ils ont la longueur moyenne d'un sarcomère et la largeur d'une myofibrille ; la majorité d'entre eux sont localisés à la périphérie des fibres (19), ils sont seuls ou rassemblés en petits groupes. Leurs longs axes sont habituellement parallèles à ceux des fibres musculaires.

Il n'y a aucun signe de destruction des fibres, de dégénération aiguë, d'inflammation, ou de régénération (19). Les myofibrilles et stries Z apparaissent désorganisées au contact des bâtonnets (7).

Les bâtonnets peuvent intéresser tous les types de fibres ; il est cependant assez fréquent de retrouver une disproportion en nombre de fibres, avec une prédominance de fibres de type I (4, 7, 19, 21) généralement de petit volume, qui contrastent avec les fibres de type II, peu nombreuses et de volume normal.

Dans presque toutes les observations rapportant des formes à révélation néo-natale mortelle, les autopsies pratiquées retrouvaient une atteinte de la quasi-totalité des fibres des muscles respiratoires avec accumulation de bâtonnets (8, 9).

Dans d'autres rares observations les autopsies retrouvaient la présence de bâtonnets au sein du myocarde.

Enfin, certaines observations ont rapporté la coexistence chez un même sujet de bâtonnets et de "cores" (20, 21) caractérisant les myopathies à axe central ("central core disease").

### 3 - 3 - ETUDE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

En microscopie électronique, les bâtonnets paraissent denses aux électrons ; ils mesurent habituellement entre 1 et 7  $\mu\text{m}$  de long et ont une largeur comprise entre 0,5 et 3  $\mu\text{m}$ .

A des grossissements plus importants on voit qu'ils ont une apparence fibrillaire ou lamellaire dans les coupes longitudinales (17). La largeur d'une fibrille ou d'une lamelle est de 2,5 à 5 nm et elles font apparaître une périodicité de 9,5 à 10,5 nm. Des striations transversales avec une périodicité d'environ 15 nm sont également apparentes.

Dans les coupes transversales, les bâtonnets apparaissent comme une trame constituée de carrés de 9,5 à 10,5 nm sur un côté.

La composition en protéines des bâtonnets n'a été définie très précisément que récemment, malgré les efforts considérables qui ont été faits en ce sens.

Les bâtonnets ont été identifiés comme des anomalies directement liées aux stries Z : ce sont des polymères latéraux des stries Z normales (24).

On a proposé comme composants possibles : des précurseurs de myosine (ENGEL et Coll., en 1964), de la myosine dénaturée (STRETER et Coll., en 1976) (17), des cristaux de tropo-

myosine (PRICE et Coll., en 1965) et GONATAS et Coll., en 1966 (22), de l'alpha-actinine 10 S (SUGITA et Coll., en 1976).

JOCKUSH et Coll., en 1980, ont démontré que l'alpha-actinine était un des constituants principaux des bâtonnets (24).

YAMAGUSHI et Coll., en 1982, ont démontré que la périodicité parallèle à l'axe long du bâtonnet est due à des filaments minces d'actine, que les filaments obliques entre les filaments d'actine voisins sont composés d'alpha-actinine (25) et que la tropomyosine était associée aux filaments fins d'actine.

En 1990, WALLGREN-PETTERSSON et Coll. ont identifié l'alpha-actinine et la chaîne légère de myosine comme éléments constitutifs des bâtonnets (23).

### **III - TRANSMISSION GENETIQUE**

Comme nous l'avons vu, la myopathie à bâtonnets considérée longtemps comme bénigne, car peu ou non progressive, peut avoir une révélation néo-natale et une évolution mortelle.

Cette dualité d'évolution s'explique par une transmission génétique différente :

- Soit autosomique dominante pour les formes bénignes se révélant tardivement

- dans l'enfance, avec pénétrance irrégulière du gène (1, 26),
- Soit autosomique récessive dans les formes néo-natales (4, 27, 28, 29).

Il est à noter que la prédilection féminine de la forme classique "Flopping infant", n'est pas retrouvée dans les formes sévères à révélation néo-natale.

La recherche dans le domaine génétique est actuellement très active ; LAING et son équipe, en 1992 (30), ont identifié la mutation dans une des formes dominantes : le gène (NEM 1) est localisé sur le bras long du chromosome 1 entre 1 p 13 et 1 q 25.

En 1995, cette même équipe a identifié une mutation sur le gène de l'alpha-tropomyosine (TPM 3) : la mutation substitue de l'arginine à la méthionine, et renforce ainsi la fixation entre tropomyosine et actine, conduisant à la formation de bâtonnets (31).

Le gène supposé responsable de la myopathie à bâtonnets autosomique récessive n'a pas été placé sur la carte chromosomique, ni cloné, ni caractérisé (32), mais les recherches se poursuivent.

Actuellement donc, il n'existe pas de possibilité de diagnostic ante-natal.

## IV - TRAITEMENT

Le traitement de la myopathie à bâtonnets, comme de toutes les myopathies congénitales reste palliatif, dans l'attente de traitements substitutifs qui pourraient être mis en place à partir des découvertes tant attendues de la recherche génétique.

### 1 - LES FORMES NEO-NATALES SEVERES

Pour les formes néo-natales sévères, l'alimentation par sonde, voire une gastrostomie, s'impose en raison de l'atteinte de la motricité vélo-pharyngée et des muscles faciaux, empêchant succion et déglutition correctes.

L'atteinte des muscles respiratoires nécessite la ventilation assistée.

Lorsque le cap difficile du deuxième mois de vie a pu être franchi, lorsque l'on a pu sevrer l'enfant du respirateur et que le développement moteur se fait (de façon retardée), la kinésithérapie est indispensable ; d'une part, pour corriger ou limiter les attitudes vicieuses, limiter l'importance de l'atrophie musculaire par inactivité, et d'autre part, elle est indispensable sur le plan respiratoire pour éviter encombrements et surinfections broncho-pulmonaires, qui restent malgré tout à l'origine de la quasi-totalité des décès, qui sont majoritaires dans cette forme de myopathie à bâtonnets.

## 2 - LA FORME CLASSIQUE DE MYOPATHIE A BATONNETS

Pour la forme classique de myopathie à bâtonnets, peu progressive mais très rétractile, la kinésithérapie quotidienne est obligatoire, le recours aux traitements orthopédiques fréquents, et les traitements chirurgicaux palliatifs souvent nécessaires (33).

La myopathie à bâtonnets comme nous l'avons vu, est responsable d'une hypotonie touchant les muscles proximaux, et de rétractions touchant le plus souvent les extenseurs du cou (flexion de la tête rapidement impossible) et les muscles paravertébraux dorso-lombaires, responsables de cypho-scoliose, sans parler des déformations diverses des mains et des pieds.

La prise en charge orthopédique de ces enfants a pour but, outre de préserver la fonction musculaire, de faciliter leurs acquisitions motrices et de préserver le plus longtemps possible leur autonomie avec un maximum de confort :

- Le traitement initial est la kinésithérapie avec mobilisation active des articulations déformées, étirements manuels passifs des muscles rétractés, et pose d'attèles pour lutter contre les déformations des pieds, par exemple.

Une kinésithérapie respiratoire doit être mise en place, associant un assouplissement manuel du thorax rétracté (étirement des pectoraux, assouplissement des régions costo-iliaques) et une ventilation assistée par relaxateur de pression.

- Secondairement se pose le problème de la déformation du rachis : la cypho-scoliose a un retentissement respiratoire important par blocage du jeu costal et diminution de la capacité vitale, avec risque de compression cardiaque, vasculaire et bronchique.

Les traitements orthopédiques par corsets trouvent vite leurs limites, et le recours aux orthèses rachidiennes est fréquent, et permet de limiter l'effondrement du rachis et d'attendre le degré de maturation osseux suffisant pour pouvoir réaliser une instrumentation. Parfois l'atteinte rétractile du thorax avec baisse rapide de la capacité vitale impose une trachéotomie (34) avec assistance respiratoire nocturne par voie endotrachéale, permettant une certaine autonomie respiratoire.

En conclusion, même s'il n'existe pas encore de traitement pour les myopathies à bâtonnets, et les myopathies congénitales d'une façon plus large, la prise en charge doit être précoce et complète (orthopédique et respiratoire) et maintenue jusqu'à l'âge adulte, afin de permettre à ces enfants de garder un certain degré d'autonomie, et pour certains, de mener une vie quasi-normale à l'âge adulte.



**CHAPITRE IV :**

**PLACE DE LA MYOPATHIE CONGÉNITALE  
A BATONNETS FACE AUX HYPOTONIES  
DU NOURRISSON**

L'hypotonie est un symptôme auquel les pédiatres sont très fréquemment confrontés, et qui constitue le signe d'appel d'un certain nombre de maladies (35).

Le diagnostic étiologique, consistant à localiser le niveau lésionnel est primordial, permettant par la suite le choix des examens complémentaires. Il conditionne, par là-même, la conduite thérapeutique et le conseil génétique aux parents. L'hypotonie peut être due à une atteinte périphérique ou centrale.

## **I - LES HYPOTONIES PAR ATTEINTE PERIPHERIQUE**

### **1 - L'AMYOTROPHIE SPINALE ANTERIEURE DEGENERATIVE**

L'amyotrophie spinale antérieure dégénérative ou maladie de WERDNIG-HOFFMANN, est la plus fréquente cause des hypotonies du nourrisson.

#### **1 - 1 - CLINIQUE**

Elle est caractérisée cliniquement par une hypotonie globale avec paralysies musculaires flasques, étendues, mais respectant le diaphragme. Les réflexes ostéotendineux sont abolis. L'évolution est fatale avant 12 à 18 mois, par insuffisance respiratoire

chronique, favorisée par les infections broncho-pulmonaires récidivantes et les fausses routes.

### 1 - 2 - PARACLINIQUE

- Les enzymes sériques sont normales.
- Le diagnostic est confirmé par l'électro-myogramme qui montre des signes de type neurogène.
- La biopsie musculaire n'est pas nécessaire au diagnostic : elle montre une atrophie musculaire avec îlots de fibres atrophiques.

### 1 - 3 - GENETIQUE

C'est une affection héréditaire autosomique récessive. Le gène vient d'être identifié sur le bras court du chromosome 5.

Du fait de sa fréquence, la maladie de WERDNIG-HOFFMANN doit être évoquée en premier devant une hypotonie du nourrisson, avant d'envisager une autre étiologie.

## **2 - LES NEUROPATHIES HEREDITAIRES** **SENSITIVO-MOTRICES**

### **2 - 1 - LA SYMPTOMATOLOGIE**

La symptomatologie comprend une hypotonie marquée avec aréflexie, amyotrophie distale, troubles de la déglutition et atteinte respiratoire (LYON G, en 1969).

L'évolution se fait rapidement vers le décès dans les premières années de vie, ou plus rarement, peut avoir une évolution plus lente, avec un handicap sévère.

### **2 - 2 - PARACLINIQUE**

- L'électromyogramme est de type neurogène.
- La biopsie nerveuse montre une absence quasi-complète des gaines de myéline.

## **3 - LES ATTEINTES MUSCULAIRES**

### **3 - 1 - LES MYOPATHIES CONGENTALES (36)**

Longtemps noyées dans le cadre flou de la "myotonie" décrite par OPPENHEIM, en 1900, puis de l'hypoplasie musculaire universelle (KRABBE, en 1947), et enfin de l'hypotonie congénitale bénigne de WALTON, en 1956, ce groupe de maladies musculaires

n'a trouvé son individualité que depuis l'introduction de l'histoenzymologie et de la microscopie électronique dans l'étude des biopsies musculaires.

### 3 - 1 - 1 - Clinique

Ces myopathies ont en commun leur expression clinique, et la variabilité de leur présentation tient à la sévérité plus ou moins marquée de l'atteinte, et à l'âge de la révélation. Ce peut être sous la forme :

- D'une hypotonie néo-natale touchant tronc, membres avec réduction de la mobilité spontanée. La face est atteinte, l'amimie fréquente, bouche ouverte en permanence ; il peut exister un ptosis, une ophtalmoplégie, une atteinte des muscles de la déglutition. Si le début est ante-natal, il existe une diminution des mouvements actifs foetaux, et, en cas de troubles de la déglutition, un hydramnios.
- D'un retard des acquisitions motrices, de la station assise, de la station debout et de la marche, sans anomalie de l'éveil et du langage.
- D'un déficit musculaire diffus, touchant tronc, membres, avec gracilité du développement musculaire, s'accompagnant d'ano-

malies du développement squelettique et articulaire (luxation de hanches, pectus excavatum, pieds bots, lordo-cypho-scoliose).

- Les réflexes ostéotendineux sont normaux.

Les myopathies congénitales sont dans l'ensemble non ou peu évolutives.

### 3 - 1 - 2 - Paraclinique

- Les taux de créatine-kinase sérique sont normaux.

- L'électromyogramme est normal ou de type myogène.

- Seule la biopsie musculaire permet de distinguer plusieurs entités :

\* La myopathie à axe central ou "central core disease" : l'anomalie consiste en une agrégation anormale de filaments au centre des fibres. La zone anormale est dépourvue de mitochondries, la structure sarcomérique des myofibrilles est, ou non, respectée.

\* La myopathie à bâtonnets, ou "Nemaline myopathy" : caractérisée par l'accumulation anormale dans les fibres, de bâtonnets faits d'un matériel protéique commun avec la strie Z sarcomérique.

\* La "Multicore disease" : la structure myofibrillaire est interrompue par de nombreux foyers de désorganisation des sarcomères.

\* La myopathie centronucléaire : un grand nombre de noyaux sont en position centrale, disposés en longues chaînes. Les myofibrilles ont un calibre décroissant de la périphérie vers le centre de la fibre, et les travées cytoplasmiques ont une disposition radiaire caractéristique.

\* La myopathie myotubulaire : les fibres comportent des noyaux centralisés, et elles ont conservé leur taille et une organisation semblable à celles des myotubes embryonnaires.

\* Les myopathies avec disproportion des différents types de fibres : la structure interne des fibres est normale, mais les fibres de type I sont plus petites que les fibres de type II, selon leur activité ATPasique.

\* Les myopathies avec inclusions : différentes inclusions ont été détectées en microscopie électronique :

- Les inclusions réductrices (Reducing body myopathy).
- En empreintes digitales (Fingerprint body myopathy)

- Finement filamenteux ronds et intracytoplasmiques (Cytoplasmic Body Myopathy).

### 3 - 1 - 3 - Transmission Génétique

Leur transmission génétique est différente :

- Autosomique dominante pour les "central core disease", les myopathies avec disproportion de fibres, les myopathies centronucléaires, et certaines myopathies à bâtonnets.
- Autosomique récessive pour certaines myopathies à bâtonnets.
- Mode récessif lié à l' X pour les myopathies myotubulaires.

### 3 - 2 - LES DYSTROPHIES MUSCULAIRES CONGÉNITALES

Elles ont en commun une révélation clinique précoce (à la naissance ou dans la petite enfance), une évolution clinique variable et des lésions histopathologiques non spécifiques (37).



### **3 - 2 - 1 - Clinique**

L'atteinte musculaire est symétrique et atrophique avec des rétractions tendineuses intenses et précoces.

Certains nouveaux-nés présentent un tableau d'arthrogrypose. L'évolution se fera soit vers le décès rapidement, soit lorsque l'atteinte néo-natale est moins grave, vers l'acquisition de la marche, avec retard, et stabilisation de l'atteinte musculaire, sans altération psychique.

### **3 - 2 - 2 - Paraclinique**

- Les taux de créatine-kinase sont élevés de façon variable.
- L'électromyogramme révèle un tracé d'atteinte musculaire primitive.
- La biopsie met en évidence une inégalité de taille des fibres, et une augmentation marquée du tissu conjonctif endomysial. Elle montre aussi des signes plus spécifiques, dystrophiques (anomalies de structure), des nécroses.

### **3 - 2 - 3 - Transmission Génétique**

La transmission génétique est en règle autosomique récessive.

### 3 - 3 - FORME CONGENITALE DE LA DYSTROPHIE MUSCULAIRE DE STEINERT

La myotonie de STEINERT peut se révéler dès la naissance, avec un aspect clinique différent de la forme juvénile et de l'adulte.

#### 3 - 3 - 1 - Clinique

Elle se caractérise par une hypotonie majeure intéressant l'axe et les membres. Les troubles respiratoires peuvent mettre en jeu le pronostic vital dès les premières heures. Les déformations articulaires sont fréquentes.

#### 3 - 3 - 2 - Paraclinique

Le diagnostic est confirmé par la recherche, chez l'enfant, d'éléments à l'électromyogramme, et chez la mère, de manifestations myotoniques typiques avec confirmation par la biopsie.

### 4 - LES MYOPATHIES METABOLIQUES

#### 4 - 1 - GLYCOGENOSE DE TYPE II, OU MALADIE DE POMPE

- Elle entraîne une atteinte sévère du muscle, mais aussi du foie, du coeur, du rein et du système nerveux central.

- Le diagnostic est évoqué devant une hypotonie globale avec déficit musculaire associée à une cardiomyopathie.
- L'évolution est fatale le plus souvent.
- Le taux de créatine-kinase est élevé.
- L'électromyogramme montre des anomalies myogènes, parfois neurogènes avec la présence caractéristique de décharges pseudo-myotoniques.
- La biopsie musculaire met en évidence des vacuoles PAS-positives bourrées de glycogène. Cette surcharge est retrouvée en microscopie électronique.
- Le déficit en maltase acide lysosomiale est démontré dans le muscle, les lymphocytes et le foie.
- La transmission génétique est autosomique récessive. Le diagnostic ante-natal est possible car le déficit est présent dans les fibroblastes et les cellules amniotiques.

#### 4 - 2 - DEFICIT EN CARNITINE MUSCULAIRE

Dans sa forme à révélation précoce, le tableau est celui d'une hypotonie diffuse et constante. Des épisodes d'aggravation du déficit avec décompensation hépatique (vomissements, acidose, hépatomégalie) peuvent survenir.

La biopsie musculaire montre une surcharge des vacuoles en graisses dans les fibres de type II, et le dosage de la carnitine musculaire confirme le diagnostic.

#### 4 - 3 - MYOPATHIES METABOLIQUES PAR ANOMALIE DE LA BETA-OXYDATION

Elle se traduisent cliniquement par une hypotonie globale, importante souvent associée à une cardiomyopathie.

La plus fréquente correspond aux déficits en acyl-COA déshydrogénase. L'étude histologique de la biopsie musculaire met en évidence une surcharge lipidique.

Le diagnostic évoqué devant une hypoglycémie hypocétonémique récidivante, est affirmé par la chromatographie en phase gazeuse et le dosage enzymatique sur fibroblastes.

#### 4 - 4 - LES MYOPATHIES MITOCHONDRIALES

Avec hypotonie néo-natale, avec ou sans encéphalopathie, et acidose lactique.

L'étude de la biopsie met en évidence, fréquemment, mais non constamment, des "red-ragged fibers" à la coloration de GOMORI, correspondant à l'accumulation de mitochondries anormales.

Les déficits des différents complexes de la chaîne respiratoire peuvent être identifiés par oxygraphie.

### **5 - LES MYASTHENIES NEO-NATALES**

Il peut s'agir, soit d'une forme transitoire chez un nouveau-né de mère myasthénique, avec hypotonie, déficit musculaire très précoce, soit de myasthénie congénitale vraie ; elle est rare : l'hypotonie et le déficit musculaire sont moins nets ; l'ophtalmoplégie est fréquente, et la diplégie faciale quasi-constante. Les symptômes ne régressent pas, le diagnostic repose sur l'enquête génétique, sur l'électromyogramme et les tests pharmacologiques.

## **II - LES HYPOTONIES PAR ATTEINTE CENTRALE**

L'atteinte centrale représente la cause la plus fréquente des hypotonies du nourrisson.

L'atteinte peut ne toucher que le secteur moteur, se traduisant par un retard pur des acquisitions posturales, ou toucher en plus le développement intellectuel.

### **1 - LES ENCEPHALOPATHIES PROGRESSIVES**

Elles regroupent des maladies métaboliques différentes, dues à une anomalie enzymatique génétiquement transmise.

Trois types d'encéphalopathies progressives peuvent poser le problème diagnostique d'une hypotonie :

- Les amino-acidopathies,
- Les encéphalopathies progressives avec dysmorphie (les mucopolysaccharidoses et oligosaccharidoses),
- Les encéphalopathies progressives non dysmorphiques (les thésaurismoses lysosomiales dûes à un défaut d'activité d'une hydrolase acide lysosomiale).

## **2 - LES ENCEPHALOPATHIES FIXEES**

Elles ont toutes en commun une hypotonie, qui peut être le seul symptôme moteur, ou être associées, soit d'emblée, soit secondairement, à une hypotonie ou une hypertonie des membres, des troubles de l'équilibre, une croissance insuffisante du périmètre crânien.

Parmi les étiologies on retiendra :

- L'anoxie périnatale,
- Les malformations cérébrales,
- Les embryofœtopathies infectieuses ou toxiques (rubéole, toxoplasmose...),

- Les anomalies chromosomiques (trisomie 21),
- Les hémorragies cérébrales du prématuré.

**CHAPITRE V :**

**DISCUSSION**



La myopathie à bâtonnets est la plus fréquente des myopathies congénitales (11). Elle est caractérisée sur le plan histo-chimique par la présence de bâtonnets dérivant des stries Z. Cependant, la présence des bâtonnets n'est pas spécifique de la myopathie à bâtonnets ; elle caractérise également la maladie à axe central (TELERMAN-TOPPETT et Coll., en 1973), l'alcoolisme chronique (MARTINEZ et Coll., en 1973), les schizophrénies de type paranoïaque (MELTZER et Coll., en 1973) ; on retrouve aussi les bâtonnets dans le rhabdomyome (CORNOG et GONATAS, en 1967), dans le myocarde d'animaux lors du vieillissement (MUNNEL et GETTY, en 1968), dans les polymyosites.

Les bâtonnets surviennent non seulement de façon naturelle mais peuvent aussi être provoqués expérimentalement par ténotomie (RESNICK et Coll., en 1968) et par l'administration de médicaments telle que la prostigmine.

La myopathie à bâtonnets a longtemps été considérée comme une atteinte congénitale bénigne parce que non progressive ; cependant la revue de la littérature montre que le caractère bénin attaché à cette myopathie doit être révisé puisque dans les rares cas où le diagnostic a été porté en période néo-natale, l'évolution a été mortelle le plus souvent.

Il s'agit donc d'un cadre hétérogène dans le mode de révélation, dans l'évolution et le mode de transmission, comme l'ont démontré MARTINEZ et Coll., en 1987 (27).

L'identification des myopathies à bâtonnets peut être rendue difficile :

- Par la répartition très inégale de la lésion élémentaire (le nombre de fibres comportant des bâtonnets varie de façon considérable d'un muscle à l'autre chez un même sujet) ; donc on ne peut pas exclure le diagnostic de myopathie à bâtonnets sur les bases d'une biopsie d'un muscle qui ne révèle pas la présence de bâtonnets,
- Par son association à une disproportion de fibres,
- Par l'association, au sein d'une même fibre, de bâtonnets et de "cores" (20) ; cette coexistence a aussi été retrouvée au sein d'une même famille (11).

Dans les observations où l'atteinte s'est révélée en période néo-natale et où les enfants sont décédés d'insuffisance respiratoire, l'autopsie a retrouvé des bâtonnets dans les muscles respiratoires, cependant il n'a pas été noté de corrélation entre le pourcentage de fibres comportant des bâtonnets à l'intérieur d'un muscle et le degré de faiblesse de ce muscle (19, 38).

Ces dernières années, le cadre nosologique des myopathies a été remanié sur les données de la biologie moléculaire, et non plus sur des bases morphologiques et histochimiques : les

recherches avaient suggéré que cette maladie n'était pas définitivement classée comme étant d'origine myopathique (par opposition à une origine neuropathique). Les dernières recherches ont démontré une étiologie génétique. LAING et son équipe ont pu localiser, pour la forme autosomique dominante, le gène responsable et une mutation génique qui pourrait expliquer la formation des bâtonnets. Donc, si aucun diagnostic ante-natal n'est encore possible, la recherche sur cette myopathie, qui rappelons-le est la forme la plus fréquente des myopathies congénitales, reste donc très active.

## **CONCLUSION**

La myopathie à bâtonnets a été décrite pour la première fois, en 1963, par SHY et Coll. comme une maladie congénitale non progressive, se révélant par une hypotonie du nourrisson, avec une répartition topographique caractéristique (atteinte de la musculature de la face, du cou, du tronc) et un aspect dysmorphique évocateur. La stabilité du déficit moteur permet à l'enfant d'acquérir de bonnes possibilités motrices, et à l'adulte de mener une vie quasi-normale.

Il s'agit en fait d'un cadre rassemblant des observations hétérogènes dans leur âge de révélation (de la naissance à l'âge adulte), dans leur évolution (formes mortelles) et dans leur mode de transmission (autosomique récessif et autosomique dominant).

Elle est caractérisée sur le plan histochimique par la présence de bâtonnets inclus dans les myofibrilles, dérivés des stries Z, avec prédominance de fibres de type I ; ces bâtonnets sont constitués en majorité par de l'alpha-actinine et présentent des anomalies constitutionnelles de la myosine.

Le pronostic vital pouvant être mis en jeu dans les rares formes à révélation néo-natale, il serait important de pouvoir faire un diagnostic ante-natal ; mais actuellement, le seul moyen est l'échographie avec recherche d'immobilité foetale et d'un hydramnios. Les signes post-nataux (hypotonie majeure, aréflexie, troubles de la succion et de la déglutition, insuffisance respiratoire) constituent un ensemble qui doit aboutir au diagnostic par la biopsie musculaire avec étude histoenzymologique et ultrastructurale.

Ce diagnostic posé, cela permettrait une enquête familiale, et une information génétique aux parents avec possibilité de surveillance des grossesses ultérieures.



## BIBLIOGRAPHIE

### 1 - SHY GM, ENGEL WK ET COLL

Nemaline myopathy. A new congenital non progressive myopathy.

Brain 86, 1963, pp. 793-810.

### 2 - BATTIN J, VITAL C, VALLAT JM, FONTAN, LEBLANC

La myopathie à bâtonnets, à propos d'une observation mortelle.

Ann. Pédiat., 1975, Tome 22, Vol. N°2, pp. 155-166.

### 3 - TSUJIHATA, SHIMOMURA, YOSHIMURA

Fatal neonatal nemaline myopathy : a case report.

J. Neurol. Neuro. Surg. Psy., 1983, N°46, pp. 856-859.

### 4 - NETTER, LAURENT-PELLEGRIN, BILDSTEIN

Myopathies à bâtonnets. Une observation néo-natale létale.

Arch. Fr. Pédiat., 1986, N°43, pp. 327-329.

**5 - CANTANI, MIRENA, ZIRUOLO**

Myopathie à bâtonnets : syndrome à révélation néonatale sévère.

Arch. Fr. Pédiat., 1987, N°44, pp. 813-815.

**6 - MATSUO, TASHIRO, IKEDA**

Fatal neonatal nemaline myopathy.

Acta. Patho. Jap., 1982, Tome 32, Vol. N°5, pp. 907-916.

**7 - NORTON, ELLISON, SULAIMAN**

Nemaline myopathy in the neonate.

Neurology, 1983, N°33, pp. 351-356.

**8 - SASAKI, YONEYAMA, NONAKA**

Respiratory muscle involvement in nemaline myopathy.

Pédia. Neurol., 1990, Tome 6, Vol. N°6, pp. 425-7.

**9 - TACHI, WAKAI, WATANABE**

Severe neonatal nemaline myopathy. Histological and histochemical studies of respiratory muscles.

Acta. Pédiat. Jpn, 1992, Tome 34, Vol. N°2, pp. 139-143.



**10 - ROIG, HERNANDEZ, SALCEDO**

Survival from symptomatic nemaline myopathy in the newborn period.

Pédia. Neuro. Sci., 1987, N°13, pp. 95-97.

**11 - VOIRIN, BONTE, LALOUM, CHAPON**

Myopathie à bâtonnets de découverte néo-natale et d'évolution favorable.

Arch. Fr. Pédiat., 1990, Tome 47, Vol. N°3, pp. 201-202.

**12 - COLOMER-OFERIL, LOPEZ-CASTILLO, POO-ARGUELLES**

Severe and mild forms of nemaline myopathy : a report of three cases.

An. Esp. Pedia., 1993, Tome 39, Vol. N°6, pp. 517-520.

**13 - ISHIBASHI-UEDA, IMAKITA, YUTANI**

Congenital nemaline myopathy with dilated cardiomyopathy : an autopsy study.

Hum. Patho., 1990, Tome 21, Vol. N°1, pp. 77-82.

**14 - BUONOCORE, BALESTRI, TOTI, BAGNOLI**

A new cases of severe congenital nemaline myopathy.

Acta. Pedia., 1993, Tome 82, Vol. N°12, pp. 1082-1084.

**15 - ENGEL, GOMEZ**

Nemaline (Z desk) myopathy. Observations on the origin structure and solubility properties of nemaline structure.  
J. Neurol. Path. Exp. Neurol., 1967, N°26, pp. 601-619.

**16 - EYMARD, BROUET, COLLIN, CHEVALLAY, BUSSEL,  
FARDEAU**

Last-onset rod myopathy associated with monoclonal gammopathy.  
Neuro. Muscul. Disord., 1993, Tome 3, Vol. N°5-6, pp. 557-560.

**17 - PALMUCCI, DORIGUZZI, MONGINI, CHIADO-PIAT**

Adult onset nemaline myopathy : a distinct nosologic entity.  
Clin. Neuropatho., 1993, Tome 12, Vol. N°3, pp. 153-155.

**18 - MUSSINI, POIGNANT, LOUERAT**

La biopsie musculaire.  
Encycl. Med. Chir. Neurol., 1987, 17171 A10, pp. 2-12.

**19 - STETER FA, ASTROM KE, ROMANUL FCA**

Characteristic of myosin in a nemaline myopathy.  
J. Neurol. Sci., 1976, N°27, pp. 99-116.

**20 - ETO, WATANABE, IDA, KOJINA, TAKAGI**

An adult case of congenital myopathy. Coexistence of  
nemaline rods and core-like structure.  
Rinsho. Shinkeigaku, janvier 1994, Tome 34, Vol. N°1,  
pp. 43-47.

**21 - KARPATI G, CARPENTERS, ANDERMANN F**

A new concept of childhood nemaline myopathy.  
Arch. Neurol., 1971, N° 24, pp. 291-303.

**22 - GONATAS, SHY, GEDFREY**

Nemaline myopathy : The origin of nemaline structure.  
New England J. Med., 1966, pp. 274, 535-539.

**23 - WALLGREN-PETTERSSON C, ARJOMAA,  
HOLMBERG**

Alpha-actinin and myosin light chains in congenital  
nemaline myopathy.  
Pedia. Neurol., 1990, Tome 6, Vol. N° 3, pp. 171-174.

**24 - JOCKUSCH, VELDMAN BMH, GRIFFITHS G**

Immunofluorescence microscopy of a myopathy.

L'alpha-actinin is a major constituent of nemaline rods.

Exp. Cell-Res., 1980, N° 127, pp. 409-420.

**25 - YAMAGUCHI, ROBSON, STOMER**

Nemaline myopathy rod bodies : structure and composition.

J. Neurol. Sci., 1982, Tome 56, Vol. N° 1, pp. 35-56.

**26 - KONDO K, TATSUIKO Y**

Genetics of congenital nemaline myopathy.

Muscle Nerve., 1980, N°3, pp. 308-315.

**27 - MARTINEZ, LAKE**

Childhood nemaline myopathy : a review of clinical presentation in relation to prognosis.

Dev. Med. Child. Neurol., 1987, N°29, pp. 815-820.

**28 - ARTS, BETHLEM, KOERD, DINGEMANS, ERIKSON**

Investigations on the inheritance of nemaline myopathy.

Arch. Neurol., 1978, N°35, pp. 72-77.

**29 - CARTWRIGHT, CASTLE, DUFFIELD, REEF**

Nemaline myopathy : a report of two siblings as evidence of autosomal recessive inheritance of the infantile type.

Postgrad. Med. J., 1990, Tome 66, Vol. N°781, pp. 962-964.

**30 - LAING Nigel G, MAJDA, AKKARI**

Assignment of a gene (NEM I) for autosomal dominant nemaline myopathy to chromosome I.

Am. J. Hum. Genet., 1992, Tome 50, Vol. N°3, pp. 576-583.

**31 - LAING Nigel G, WILTON, AKKARI, DOROS**

A mutation in the alpha-tropomyosin gene TPM3 associated with autosomal dominant nemaline myopathy.

Nature Genetics, janvier 1995, Vol. N°9, pp.75-79.

**32 - TAHVANAINEN, BEGGS, WALLGREN-PETTERSEN**

Exclusion of two candidate loci for autosomal recessive nemaline myopathy.

J. Med. Genet., 1994, Tome 31, Vol. N°1, pp. 79-80.

**33 - BONNARD, de COURTIVRON, BRICOUT, TOUTAIN**

Traitement palliatif de myopathies : apport des  
traitements chirurgicaux.

Ann. Pédiat., Paris, 1993, N°40, pp. 242-252.

**34 - ESTOURNET, BAROIS, FARDEAU**

Aspects évolutifs des myopathies congénitales.

Journées de Pédiatries Françaises, 1985, pp. 267-274.

**35 - ROPERT, MAGNY, BOULLEY**

Sémiologie périnatale des maladies neuro-musculaires  
sévères.

Arch. Fr. Pédiat., 1984, N°41, pp. 689-694.

**36 - VALLAT JM**

Les hypotonies congénitales d'origine myogène ou  
myopathies congénitales.

Thèse, Bordeaux 1972, N°86.

**37 - SERRATRICE G ET COLL.**

Dystrophie musculaire congénitale.

Rev. Neurol., Paris, 1980, Tome 136, N°6-7, pp. 445-  
472.

**38 - NONAKA, TOJO**

Fetal muscle characteristics in nemaline myopathy.  
Neuro. Pédiat., 1983, N°44, pp. 47-52.

**39 - COUJARD R, POIRIER, RACADOT**

Précis d'histologie humaine.  
Ed. Masson, 1980, pp. 252-271.

**40 - MAILLET M**

Collection d'histologie et histophysiologie humaine. Le  
tissu musculaire.  
Edition Vigot, 1976.

## TABLES DES MATIERES

	Pages
<b><u>INTRODUCTION</u> : HISTORIQUE</b>	17
<b><u>CHAPITRE I</u> : RAPPEL SUR LES CONNAISSANCES ACTUELLES DE L'EMBRYOLOGIE ET DE L'HISTOCHIMIE DU MUSCLE SQUELETTIQUE NORMAL</b>	20
<b><u>I - EMBRYOLOGIE</u></b>	20
1 - ORIGINE	20
2 - LES MYOBLASTES	20
3 - LES MYOTUBES	21
4 - LA MYOFIBRILLOGENESE	21
<b><u>II - HISTOCHIMIE</u></b>	22
1 - CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA CELLULE MUSCULAIRE STRIEE	22
2 - LES MYOFIBRILLES	23
<u>2 - 1 - EN MICROSCOPIE OPTIQUE</u>	23



2 - 2 - <u>EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE</u>	23
2 - 3 - <u>COMPOSITION BIOCHIMIQUE DES MYOFIBRILLES</u>	26
3 - LES CONSTITUANTS DU SARCOPLASME	28
<u>III - HETEROGENEITE DES CELLULES MUSCULAIRES STRIEES</u>	28
1 - LES DIFFERENTS GROUPES D'ACTIVITES ENZYMATIQUES	29
2 - LES PRINCIPAUX TYPES DE FIBRES MUSCULAIRES	29
<u>CHAPITRE II : PRESENTATION DU CAS</u>	31
<u>I - CLINIQUE</u>	31
<u>II - EXAMENS COMPLEMENTAIRES</u>	32
1 - LE BILAN BIOLOGIQUE	32
2 - LE BILAN INFECTIEUX INITIAL	33
3 - LES EXAMENS RADIOLOGIQUES	33
4 - LA BIOPSIE MUSCULAIRE	34

<u>4 - 1 - MATERIEL ET METHODE</u>	34
<u>4 - 2 - RESULTATS</u>	34
<b>5 - L'ETUDE DE LA FAMILLE</b>	36
<u>5 - 1 - LA MAMAN</u>	36
5 - 1 - 1 - L'examen clinique	36
5 - 1 - 2 - L'examen biologique	37
5 - 1 - 3 - L'électromyogramme	37
5 - 1 - 4 - La biopsie musculaire	38
<u>5 - 2 - LE PAPA</u>	40
5 - 2 - 1 - L'examen clinique	40
5 - 2 - 2 - L'examen biologique	40
5 - 2 - 3 - L'électromyogramme	40
5 - 2 - 4 - La biopsie musculaire	42
<b>6 - EVOLUTION</b>	43
<b><u>CHAPITRE III : LES MYOPATHIES A BATONNETS</u></b>	45
<b><u>I - MANIFESTATIONS CLINIQUES</u></b>	45
<b>1 - LA FORME CLASSIQUE</b>	45

<b>2 - LES FORMES A REVELATION NEO-NATALE</b>	<b>46</b>
<b>3 - LES FORMES SE REVELANT A L'AGE ADULTE</b>	<b>47</b>
<b><u>II - EXAMENS COMPLEMENTAIRES</u></b>	<b>48</b>
<b>1 - LE BILAN BIOLOGIQUE</b>	<b>48</b>
<b>2 - L'ELECTROMYOGRAMME</b>	<b>48</b>
<b>3 - LA BIOPSIE MUSCULAIRE</b>	<b>48</b>
<u>3 - 1 - TECHNIQUE</u>	<b>49</b>
<u>3 - 2 - ETUDE EN MICROSCOPIE OPTIQUE</u>	<b>50</b>
<u>3 - 3 - ETUDE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE</u>	<b>52</b>
<b><u>III - TRANSMISSION GENETIQUE</u></b>	<b>53</b>
<b><u>IV - TRAITEMENT</u></b>	<b>55</b>
<b>1 - LES FORMES NEO-NATALES SEVERES</b>	<b>55</b>
<b>2 - LA FORME CLASSIQUE DE MYOPATHIE A BATONNETS</b>	<b>56</b>

<b><u>CHAPITRE IV : PLACE DE LA MYOPATHIE</u></b>	
<b>CONGENITALE A BATONNETS</b>	
<b>FACE AUX HYPOTONIES DU</b>	
<b>NOURRISSON</b>	<b>58</b>
<b><u>I - LES HYPOTONIES PAR ATTEINTE</u></b>	
<b><u>PERIPHERIQUE</u></b>	<b>58</b>
<b>1 - L'AMYOTROPHIE SPINALE</b>	
<b>ANTERIEURE DEGENERATIVE</b>	<b>58</b>
<b><u>1 - 1 - CLINIQUE</u></b>	<b>58</b>
<b><u>1 - 2 - PARACLINIQUE</u></b>	<b>59</b>
<b><u>1 - 3 - SUR LE PLAN GENETIQUE</u></b>	<b>59</b>
<b>2 - LES NEUROPATHIES HEREDITAIRES</b>	
<b>SENSITIVO-MOTRICES</b>	<b>60</b>
<b><u>2 - 1 - LA SYMPTOMATOLOGIE</u></b>	<b>60</b>
<b><u>2 - 2 - PARACLINIQUE</u></b>	<b>60</b>
<b>3 - LES ATTEINTES MUSCULAIRES</b>	<b>60</b>
<b><u>3 - 1 - LES MYOPATHIES CONGENITALES</u></b>	<b>60</b>
<b>3 - 1 - 1 - Clinique</b>	<b>61</b>

3 - 1 - 2 - Paraclinique	62
3 - 1 - 3 - Transmission Génétique	64
<u>3 - 2 - LES DYSTROPHIES MUSCULAIRES</u>	
<u>CONGENITALES</u>	64
3 - 2 - 1 - Clinique	65
3 - 2 - 2 - Paraclinique	65
3 - 2 - 3 - Transmission Génétique	65
<u>3 - 3 - FORME CONGENITALE DE LA</u>	
<u>DYSTROPHIE MUSCULAIRE</u>	
<u>DE STEINERT</u>	66
3 - 3 - 1 - Clinique	66
3 - 3 - 2 - Paraclinique	66
<b>4 - LES MYOPATHIES METABOLIQUES</b>	<b>66</b>
<u>4 - 1 - GLYCOGENOSE DE TYPE II,</u>	
<u>OU MALADIE DE POMPE</u>	66
<u>4 - 2 - DEFICIT EN CARNITINE</u>	
<u>MUSCULAIRE</u>	67
<u>4 - 3 - MYOPATHIES METABOLIQUES PAR</u>	
<u>ANOMALIE DE LA BETA-OXYDATION</u>	68
<u>4 - 4 - LES MYOPATHIES</u>	
<u>MITOCHONDRIALES</u>	68

<b>5 - LES MYASTHENIES NEO-NATALES</b>	<b>69</b>
<b><u>II - LES HYPOTONIES PAR ATTEINTE CENTRALE</u></b>	<b>69</b>
<b>1 - LES ENCEPHALOPATHIES PROGRESSIVES</b>	<b>69</b>
<b>2 - LES ENCEPHALOPATHIES FIXEES</b>	<b>70</b>
<b><u>CHAPITRE V : DISCUSSION</u></b>	<b>72</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>75</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>77</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>86</b>
<b>SERMENT D'HYPPOCRATE</b>	<b>93</b>



## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON À IMPRIMER N° 33

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ



## LES MYOPATHIES A BATONNETS : ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES A PROPOS D'UN CAS

La myopathie congénitale à bâtonnets est la plus fréquente des myopathies congénitales.

Actuellement, nous ne pouvons plus la considérer comme une myopathie bénigne, car, à côté des formes non progressives, il existe des formes à révélation néo-natale, le plus souvent mortelles.

Il s'agit d'une affection héréditaire, à transmission autosomique dominante ou autosomique récessive.

Le diagnostic ante-natal n'est pas encore possible, bien que la recherche génétique soit très active ; ainsi le gène responsable de la forme dominante vient d'être localisé sur le chromosome I.

Le traitement reste palliatif.

### MOTS-CLES :

- Myopathie congénitale
- Bâtonnets
- Matériel protéique dérivé des stries Z
- Transmission autosomique dominante ou récessive

