

Biopsie musculaire

C. Fernandez, A. Maues de Paula, D. Figarella-Branger, J.-F. Pellissier

La biopsie musculaire est un élément essentiel de la démarche diagnostique dans le cadre d'une pathologie musculaire génétique ou acquise. Un conditionnement initial optimal, dans un laboratoire spécialisé, est indispensable pour permettre la réalisation des nombreuses techniques qui peuvent être faites, soit de façon systématique, soit secondairement : histologie conventionnelle, histoenzymologie, immunohistochimie, microscopie électronique et biochimie. Cet article regroupe les principales données actuelles obtenues à partir de la biopsie musculaire, et concerne les aspects histologiques et génétiques des maladies musculaires. Les techniques utilisées sont présentées, puis les lésions élémentaires ainsi que les différentes pathologies. Les principales affections pouvant être diagnostiquées sur la biopsie musculaire sont les myopathies congénitales, les dystrophies musculaires, les myopathies inflammatoires et les myopathies métaboliques. Aux classifications purement histologiques s'ajoutent maintenant des classifications moléculaires basées sur le gène muté. C'est ainsi que des affections liées à un même gène peuvent appartenir à différents groupes morphologiques. Les myopathies congénitales sont caractérisées par une altération morphologique assez spécifique (core, bâtonnet, myotubes, inclusions diverses), souvent en association avec une hypotrophie et une prédominance des fibres de type I. La microscopie électronique peut permettre de préciser les lésions, surtout chez l'enfant. Les dystrophies musculaires peuvent être congénitales ou progressives. L'histologie montre en général des lésions de nécrose-régénération et une involution fibroadipeuse du muscle. L'immunohistochimie permet dans un grand nombre de cas d'approcher le diagnostic exact en montrant une diminution ou une absence d'expression d'une protéine membranaire. Dans les myopathies inflammatoires, l'importance et la répartition des lésions inflammatoires ainsi que le patron d'expression de l'antigène HLA de classe I permettent de porter le diagnostic. Enfin, dans les myopathies métaboliques, la biopsie musculaire permet en général le diagnostic en montrant une surcharge en glycogène, en lipides, ou une dysfonction mitochondriale, ces anomalies devant ensuite être confirmées par une étude biochimique.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Biopsie musculaire ; Myopathie congénitale ; Dystrophie musculaire ; Myopathie inflammatoire ; Glycogénose ; Mitochondriopathie

Plan

■ Introduction	1	Myopathies distales	14
■ Indications, réalisation, conditionnement et prise en charge technique d'une biopsie musculaire	2	Autres myopathies héréditaires	14
Indications de la biopsie musculaire	2	Myopathies inflammatoires et dysimmunitaires	15
Réalisation	2	Myopathies métaboliques	19
Conditionnement et prise en charge technique d'une biopsie musculaire	2	Autres affections	21
Détail et indications des différentes techniques utilisées	3	■ Conclusion	21
■ Lésions élémentaires	4		
Muscle normal	4		
Lésions élémentaires visibles en histopathologie conventionnelle	4		
Apport de l'histoenzymologie	5		
■ Biopsie musculaire dans les principales affections neuromusculaires	6		
Myopathies congénitales	6		
Myopathies myofibrillaires	9		
Dystrophies musculaires congénitales	9		
Dystrophies musculaires progressives	10		

■ Introduction

Le tissu musculaire est sujet à de nombreux remaniements primaires ou secondaires. C'est ce que peut explorer la biopsie musculaire. Quelle que soit son indication, en raison de son caractère invasif la biopsie musculaire intervient comme étape finale dans l'exploration d'une affection neuromusculaire, après les études cliniques, biologiques, électrophysiologiques, l'imagerie musculaire et pour certains tableaux cliniques spécifiques la génétique. Il est préférable que la biopsie soit réalisée à proximité d'un laboratoire d'anatomie pathologique spécialisé, car elle doit être adressée à l'état frais et conditionnée dans les

suites immédiates du geste chirurgical, le délai et le mode de congélation conditionnant la qualité de l'analyse histologique.

L'intérêt diagnostique de la biopsie musculaire est fonction du contexte clinique. Chez le nouveau-né, il s'agit généralement d'un tableau d'hypotonie avec ou sans contractures, et après élimination des causes classiques métaboliques ou génétiques d'hypotonie néonatale, la biopsie musculaire peut montrer une dystrophie musculaire congénitale, une myopathie congénitale ou métabolique. Un complément d'investigation par des études immunohistochimiques, ultrastructurales ou biochimiques est généralement nécessaire. Chez l'enfant, plusieurs tableaux cliniques peuvent conduire à la réalisation d'une biopsie musculaire : un déficit musculaire, une intolérance à l'exercice, un retard des acquisitions motrices voire une augmentation des créatines kinases (hyperCKémie) isolée. La biopsie musculaire peut montrer une myopathie congénitale, une dystrophie musculaire des ceintures, une myopathie métabolique ou une dermatomyosite (DM) de l'enfant. Chez l'adulte, les diagnostics le plus fréquemment observés sont les myopathies inflammatoires, et loin derrière les dystrophies musculaires, les myopathies congénitales et les myopathies métaboliques de révélation tardive. Les myopathies myofibrillaires sont une entité de découverte récente qui pourrait représenter une cause fréquente de myopathie à révélation tardive. Pour mémoire, le diagnostic définitif de myopathie oculopharyngée et de dystrophie myotonique de Steinert repose sur l'analyse génétique.

Enfin, il est très important de conserver à long terme les fragments de muscles congelés dans des banques tissulaires, car la recherche en pathologie musculaire est très active et permet chaque année la découverte ou la caractérisation génétique de nouvelles pathologies. Ainsi, il sera possible de réétudier, à la lumière des connaissances nouvelles, une biopsie musculaire correctement conservée, et éventuellement de proposer un diagnostic plusieurs années après la réalisation de la biopsie.

■ Indications, réalisation, conditionnement et prise en charge technique d'une biopsie musculaire

Indications de la biopsie musculaire

L'indication est posée au cas par cas par le clinicien en charge du patient, avec dans certains cas une discussion préalable avec les autres acteurs de la pathologie musculaire (anatomopathologistes, généticiens) dans le cadre de réunions pluridisciplinaires.

Néanmoins, les indications les plus fréquentes restent les suivantes.

Chez le nouveau-né et le nourrisson

- Une hypotonie néonatale, après élimination des causes centrales évidentes (lésions anoxo-ischémiques essentielle-ment), d'une myasthénie maternelle et réalisation des tests génétiques simples permettant d'éliminer la forme congénitale de la dystrophie musculaire de Steinert, le syndrome de Prader-Willi et la forme classique de l'amyotrophie spinale liée aux altérations du gène SMN1.
- Une arthrogrypose.
- Un tableau central ou une défaillance multiviscérale inexplicables, à la recherche d'une mitochondriopathie.

Chez l'enfant

- Un retard des acquisitions motrices.
- Un déficit moteur.
- Une intolérance à l'effort.
- Une hyperCKémie isolée.

Chez l'adulte

- Un déficit moteur.
- Une intolérance à l'effort.

- Une éruption cutanée avec signes généraux et myalgies, faisant suspecter une DM.
- Une hyperCKémie isolée.
- Un symptôme ou association de symptômes évocateurs d'une mitochondriopathie : ptosis, surdité, diabète, rétinite pigmentaire, etc.
- Un tableau central atypique pouvant faire évoquer une mitochondriopathie.
- Une recherche de susceptibilité à l'hyperthermie maligne suite à un épisode d'hyperthermie d'effort avec myolyse ou dans le cadre d'un dépistage familial.
- Des myalgies : dans ce dernier cas, si les myalgies sont strictement isolées (absence de déficit moteur, de syndrome inflammatoire, électromyogramme normal) et qu'une fibromyalgie est suspectée, la réalisation d'une biopsie musculaire doit être discutée au cas par cas car il s'agit d'un examen très peu rentable dans ce contexte.

Réalisation

Les biopsies musculaires sont généralement réalisées par des médecins anatomopathologistes, des neurologues ou des chirurgiens, en fonction des habitudes locales. Le geste s'effectue sous anesthésie locale, sauf chez le nouveau-né et le petit enfant pour lesquels une anesthésie générale est le plus souvent nécessaire. S'il s'agit d'une biopsie chirurgicale, la peau puis l'aponévrose sont incisées sur 2 à 3 cm, puis deux ou trois fragments de muscle de 1 à 1,5 cm de longueur pour 5 mm de diamètre sont prélevés. La biopsie au trocart est possible également, mais le matériel est plus exigü. Le prescripteur doit fournir à l'anatomopathologiste des renseignements cliniques détaillés qui sont le gage d'une interprétation optimale des lésions : les antécédents personnels et familiaux du patient, l'histoire de la maladie avec l'âge de début des symptômes, les données de l'examen clinique en particulier l'existence ou non d'un déficit musculaire, et si oui sa sélectivité, l'existence de signes généraux et/ou cutanés, les prises médicamenteuses éventuelles, les données de l'électromyogramme, le taux de CK et la présence d'un syndrome inflammatoire biologique le cas échéant. Il indique au patient les raisons de cet examen, les éventualités diagnostiques attendues et les quelques complications possibles ; ces dernières sont mineures lorsque les conditions d'asepsie sont garanties et quelques règles d'hygiène post-biopsie respectées. Si le patient a bénéficié d'une imagerie musculaire, celle-ci doit être présentée au préleveur qui peut ainsi l'utiliser pour choisir le muscle à prélever, celui-ci ne devant être « ni trop, ni trop peu » atteint pour être représentatif, en sachant que les biopsies sont pratiquées de préférence sur le deltoïde et le quadriceps. Les muscles récemment traumatisés ou soumis à une étude électromyographique ne doivent pas être prélevés du fait de lésions nécrotiques ou inflammatoires persistantes. Les contre-indications à la biopsie concernent les troubles de la coagulation (anticoagulants) et une éventuelle allergie aux anesthésiques locaux.

La demande de recherche de susceptibilité à l'hyperthermie maligne doit être formulée dès la prescription de la biopsie car cet examen doit être réalisé par un praticien spécialisé sur un fragment de muscle frais immédiatement après la biopsie.

Conditionnement et prise en charge technique d'une biopsie musculaire

Généralités

L'analyse performante d'une biopsie musculaire nécessite l'association de techniques complémentaires : l'histologie conventionnelle, l'histoenzymologie et éventuellement l'immunohistochimie, le western blot, la biochimie ou la microscopie électronique. Chacune de ces techniques nécessite un conditionnement particulier : congélation (fragment non fixé), fixation formolée ou en glutaraldéhyde. Le conditionnement du fragment de biopsie musculaire doit être réalisé le plus rapidement possible après le geste chirurgical, afin de préserver les activités enzymatiques, et la technique de congélation doit être rigoureuse afin d'éviter les artefacts de congélation qui nuisent

grandement à l'interprétation. De plus, la recherche de susceptibilité à l'hyperthermie maligne doit être effectuée sur un fragment de muscle frais qui vient d'être prélevé.

Aussi, il est préférable que les biopsies musculaires soient réalisées dans un centre de référence en maladies neuromusculaires qui dispose à proximité du bloc opératoire d'un laboratoire d'anatomie pathologique compétent dans ce domaine. Idéalement, la biopsie musculaire fraîche est conditionnée directement au bloc opératoire par un technicien spécialisé. Dans les autres cas, le fragment de muscle frais est placé dans un pot stérile entouré d'une poche de glace et est adressé le plus rapidement possible au laboratoire d'anatomie pathologique, où un technicien spécialisé se charge, dès sa réception, du conditionnement du fragment de muscle frais. Éventuellement, dans le cas d'une biopsie musculaire réalisée en urgence ou à distance de tout laboratoire d'anatomie pathologique spécialisé, un fragment de muscle peut être congelé sur place puis adressé secondairement, accompagné des fragments fixés en formol et en glutaraldéhyde, au laboratoire d'anatomie pathologique.

Il arrive parfois que les biopsies musculaires parviennent fixées au laboratoire d'anatomie pathologique. Dans ce cas, les techniques nécessitant du tissu congelé ne peuvent pas être réalisées et dans la majorité des cas il n'est pas possible d'aboutir à un diagnostic définitif. Aussi, quelle que soit l'indication de la biopsie musculaire, il est fortement recommandé de disposer d'un prélèvement congelé.

Intérêt des différents conditionnements

La biopsie musculaire fraîche doit faire l'objet de trois conditionnements différents : congélation, fixation formolée et fixation en glutaraldéhyde (cf. supra).

Une biopsie musculaire réalisée chez un adulte pèse de 750 à 1 000 mg, et chez un enfant de 350 à 500 mg. Ceci est habituellement suffisant pour la réalisation des trois conditionnements, mais néanmoins si le fragment est de trop petite taille la congélation et la fixation en glutaraldéhyde sont privilégiées au détriment de la fixation formolée.

Le prélèvement congelé permet la réalisation des techniques suivantes : histologie conventionnelle, histoenzymologie, immunohistochimie, western blot et biochimie.

La technique de congélation doit être rigoureuse : congélation rapide d'un fragment de muscle de 100 à 250 mg dans de l'isopentane refroidi par de l'azote liquide et conservation du fragment à - 80 °C.

Le prélèvement fixé en glutaraldéhyde puis inclus en résine permet la réalisation de coupes semi-fines et de techniques de microscopie électronique.

Le prélèvement fixé en formol permet uniquement la réalisation de techniques d'histologie conventionnelles (colorations standard et spéciales), mais présente l'avantage de pouvoir examiner de façon simple et exhaustive l'ensemble des fragments disponibles.

Détail et indications des différentes techniques utilisées

Les techniques d'histologie conventionnelle et d'histoenzymologie sont réalisées systématiquement sur toutes les biopsies musculaires. Le nombre de techniques réalisées est variable en fonction des centres de référence, mais il existe une base commune qui se compose de colorations standard, spéciales, de techniques ATPasiques et de techniques dites oxydatives. Les autres techniques (immunohistochimie, microscopie électronique, biochimie) sont généralement réalisées en fonction des résultats de l'histoenzymologie et/ou du contexte clinique.

Histologie conventionnelle et histoenzymologie

Les colorations de l'hématoxyline-éosine (sur congélation) et de l'hématoxyline-phloxine-safran (sur paraffine) sont les colorations de base de l'anatomie pathologique et sont particulièrement performantes pour l'analyse globale du muscle, en particulier du secteur interstitiel et le diagnostic des myopathies inflammatoires.

La coloration du trichrome (réalisable sur congélation et paraffine) permet de visualiser le contingent mitochondrial, de rechercher des inclusions anormales dans le cytoplasme des fibres musculaires et d'apprécier la fibrose endomysiale.

Les autres colorations spéciales permettent de visualiser un matériel de surcharge : lipides (coloration du noir Soudan ou de l'oil red O, sur congélation uniquement), glycogène (coloration du *periodic Schiff acid* [PAS]), amylose (rouge Congo).

Les techniques ATPasiques ne fonctionnent que sur matériel non fixé et congelé. L'activité ATPasique des différentes myosines musculaires, lente et rapide, varie en fonction du pH d'incubation de la lame. Ces techniques permettent donc de connaître la répartition des différents types de fibres. Trois pH d'incubation sont principalement utilisés : pH 9,4, pH 4,6 et pH 4,3. Les fibres de type I (type lent et résistant) sont fortement colorées aux pH 4,3 et 4,6. Les fibres de type IIA (type rapide et résistant) sont visibles uniquement à pH 9,4. Les fibres de type IIB (type rapide et peu résistant) sont fortement colorées à pH 9,4 et légèrement colorées à pH 4,6. Les fibres IIC (fibres régénératives) sont colorées quel que soit le pH. Certaines équipes remplacent les techniques ATPasiques par des immunohistochimies dirigées contre les chaînes de myosine lente et rapide, qui apportent des informations similaires. La proportion de fibres de type I et de fibres de type II est différente d'un muscle à l'autre.

Les techniques oxydatives étudient l'activité des différents complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale. Du tissu congelé est nécessaire. Les fibres de types I et IIA sont plus fortement colorées par ces techniques. Ces techniques incluent principalement les colorations des enzymes suivantes :

- nicotinamide-adenine-dinucléotide-tétrazolium réductase (NADH-TR), enzyme présente dans les mitochondries, le réticulum sarcoplasmique et les tubules T, et dont la coloration permet d'apprécier le « réseau intermyofibrillaire » ;
- succinate déshydrogénase (SDH), complexe 2 de la chaîne respiratoire mitochondriale, entièrement codée par l'acide désoxyribonucléique (ADN) nucléaire ;
- cytochrome C oxydase (COX), complexe 4 de la chaîne respiratoire mitochondriale, partiellement codée par l'ADN mitochondrial.

La coloration combinée COX-SDH permet de préciser le pourcentage de fibres déficientes en activité COX.

D'autres techniques histoenzymologiques peuvent également être utilisées : la myophosphorylase, enzyme de dégradation du glycogène, la phosphatase acide, enzyme lysosomiale, ou la phosphatase alcaline par exemple.

Immunohistochimie

L'immunohistochimie en microscopie optique est une technique simple et rapide, permettant la détection sur coupe tissulaire d'antigène dont la nature est le plus souvent protéique. Cette technique s'est très largement développée ces dernières années du fait de la commercialisation d'un grand nombre d'anticorps monoclonaux spécifiques. La technique de révélation la plus utilisée en pratique courante est l'immunoperoxydase. Les automates d'immunohistochimie permettent la réalisation simultanée d'un grand nombre de techniques, leur standardisation, et augmentent la qualité et l'intensité des marquages.

Les trois principales indications de l'immunohistochimie en pathologie musculaire sont :

- l'étude des protéines du complexe membranaire de la dystrophine en cas de suspicion de dystrophie musculaire ;
- la recherche d'une expression anormale du *human leukocyte antigen* (HLA) de classe 1 à la surface des myocytes en cas de suspicion de myopathie inflammatoire ;
- plus rarement, la recherche d'une accumulation anormale de protéines sarcoplasmiques en cas de suspicion de myopathie myofibrillaire.

Toutes les techniques immunohistochimiques concernées par ces trois indications ne sont réalisables que sur du tissu congelé.

Western blot

Les techniques de western blot sont effectuées à partir de muscle congelé, pesé puis homogénéisé. Après une phase de préparation, une migration des protéines musculaires sur gel de polyacrylamide est réalisée. Après transfert sur une membrane, les anticorps correspondant aux protéines recherchées sont hybridés. La chaîne lourde de myosine permet la quantification des protéines au sein des extraits et la vérification de la qualité de ces derniers. Des extraits musculaires de sujets normaux déposés en quantité identique et dilués au demi servent de contrôles positifs. Les techniques de « western blot multiplex » permettent l'identification simultanée de protéines musculaires de poids moléculaires différents. Cette approche assure un contrôle supplémentaire en permettant la vérification de la qualité des protéines détectées. La principale indication du western blot est l'exploration d'une dystrophie musculaire, en complément de l'immunohistochimie.

Microscopie électronique

Elle n'est pas systématique ; son indication découle de l'examen histopathologique et du type de pathologie en cause. Actuellement, les principales indications sont l'exploration des myopathies congénitales, en particulier chez le nourrisson et l'enfant (recherche de microbâtonnets ou de *multiminicores* difficilement visibles en microscopie optique), et le diagnostic des myopathies myofibrillaires avec visualisation du matériel anormal. Elle peut également permettre de rechercher des inclusions nucléaires et cytoplasmiques en faveur d'une myosite à inclusions ou de caractériser précisément des vacuoles.

Études biochimiques complémentaires

Elles sont indispensables pour caractériser précisément les myopathies métaboliques : recherche d'une surcharge glyco-génique par mesure du taux de glycogène et quantification de certaines enzymes du métabolisme du glycogène, évaluation de l'activité des différents complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale dans les mitochondriopathies, et dosage de certaines enzymes du métabolisme des lipides et de la carnitine.

■ Lésions élémentaires

Muscle normal

Le muscle strié est composé de cellules musculaires striées ou myocytes, qui sont juxtaposées et assemblées en faisceaux ou fascicules. Les différents faisceaux musculaires sont séparés les uns des autres par des cloisons conjonctives appelées péricymium. Le péricymium se prolonge à l'intérieur d'un fascicule par un tissu conjonctif très fin appelé endomysium qui sépare les fibres musculaires voisines. Ce tissu conjonctif est richement vascularisé. Les fibres musculaires ont la forme d'un cylindre allongé, dont le diamètre est de 10 à 100 µm et la longueur peut aller jusqu'à 30 cm. Il s'agit de cellules multinucléées dont les noyaux ont la particularité d'être situés en périphérie de la cellule, juste sous la membrane plasmique. Leur cytoplasme (sarcoplasme) contient de très nombreuses myofibrilles qui réalisent l'appareil contractile.

L'examen histologique du muscle est réalisé sur des coupes transversales. À l'état normal, les fibres musculaires sont de calibre régulier. Les fibres nécrotiques ou régénératives sont absentes ou tout à fait exceptionnelles. Quelques centralisations nucléaires, intéressant moins de 5 % des fibres musculaires, sont possibles. Le cytoplasme des fibres musculaires est homogène, sans inclusion anormale ni vacuoles. Le tissu conjonctif réalise des cloisons très fines à tel point que l'endomysium est difficilement visible dans le muscle normal. Il n'y a pas de remaniement inflammatoire à l'état normal dans le tissu musculaire.

Lésions élémentaires visibles en histopathologie conventionnelle



Atrophie, hypertrophie, variation de taille de fibres

L'atrophie se caractérise par une réduction de taille et de volume des fibres musculaires. Les fibres atrophiques sont le plus souvent arrondies dans les processus myopathiques, et anguleuses dans la dénervation et les états de non-utilisation. La topographie de l'atrophie est un élément important dans l'orientation diagnostique, des groupes de fibres atrophiques anguleuses se rapportant à une dénervation tandis que des fibres atrophiques disséminées sont plutôt l'apanage des dystrophies musculaires. Une atrophie péricyculaire est très caractéristique de la DM.

L'hypertrophie est souvent associée à l'atrophie et correspond à un processus compensatoire. Les fibres hypertrophiques comportent souvent des remaniements structuraux comme des centralisations nucléaires et des segmentations. Elles peuvent être dues à une surcharge (glycogène) ou comporter une opacité de leur sarcoplasme avec un arrondissement exagéré de leurs contours comme les fibres hypercontractées dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker.

La présence de fibres atrophiques et hypertrophiques entraîne une augmentation de la variation de taille des fibres.



Nécrose, régénération, segmentation

La nécrose est la lésion dégénérative de base. C'est une altération segmentaire de la fibre musculaire avec homogénéisation sarcoplasmique bien limitée par rapport aux myofibrilles sus- et sous-jacentes. Les membranes musculaires sont habituellement détruites au cours de la nécrose et rendent compte de la libération sanguine des enzymes musculaires. Habituellement observées dans les myopathies, ces nécroses peuvent être notées dans tous les processus aigus de dénervation, telle une poussée de sclérose latérale amyotrophique. Le segment nécrotique subit une phagocytose par les histiocytes macrophages. La régénération du secteur nécrosé implique une prolifération myoblastique à partir des cellules satellites. Cette régénération est plus ou moins complète, expliquant des segmentations plus ou moins persistantes. Le taux élevé d'acides nucléiques rend compte de la basophilie du cytoplasme des fibres régénératives. Il est parfois difficile de faire la part de tous les noyaux présents dans ces foyers : hyperplasie de noyaux sarcolemmiques, noyaux des myoblastes proliférants, noyaux des phagocytes. La répartition des nécroses et des régénérations a une bonne valeur d'orientation. Elles intéressent des fibres isolées et se répartissent de façon disséminée dans tous les processus rhabdomyolytiques. Elles réalisent de petits groupes dans les dystrophies musculaires progressives. Elles se situent en périphérie des fascicules dans la DM. De larges groupes de fibres nécrotiques correspondent à des infarctus au cours des DM et autres vascularites.



Modifications nucléaires

Les noyaux musculaires sont normalement situés en périphérie des fibres. Leur centralisation est un phénomène d'observation commune aussi bien dans les affections myopathiques que les dénervations. Les centralisations nucléaires en chaînettes sur les coupes longitudinales sont évocatrices de la dystrophie musculaire de Steinert et des myopathies centronucléaires. De gros noyaux vésiculeux avec nucléole proéminent sont notés dans la régénération. Des amas de petits noyaux pycnotiques dans des fibres très atrophiques (sacs nucléaires) sont fréquents dans les dénervations.



Inclusions cytoplasmiques et nucléaires

Le trichrome de Gomori est la meilleure coloration. Il permet de mettre en évidence des inclusions variées, spécifiques ou non. Dans le cytoplasme, des corps cytoplasmiques, des bâtonnets, des accumulations de desmine et des agrégats de mitochondries sont visibles. Les corps cytoplasmiques sont des inclusions de forme arrondie ou allongée qui apparaissent très

rouges au trichrome de Gomori, et ne réagissent pas avec les techniques ATPasiques et oxydatives. Les protéines constitutives des corps cytoplasmiques ne sont pas toutes identifiées : matériel de la strie Z, protéines myofibrillaires, desmine. En ultrastructure, les corps cytoplasmiques présentent une zone centrale granuleuse et dense, et une couronne de filaments radiaires réalisant une zone de moindre densité. Les corps cytoplasmiques ne sont pas spécifiques puisqu'ils sont visibles dans certaines formes de myopathies congénitales ou myofibrillaires, mais également dans des affections aussi diverses que les dénervations, les myopathies inflammatoires, les paralysies périodiques ou les mitochondriopathies.

Des inclusions congophiles (myosites et myopathies à inclusions) peuvent également être observées. Des inclusions nucléaires sont possibles dans la myosite à inclusions et la myopathie oculopharyngée.

Fibres « ragged-red »

Ces fibres rouges et déchiquetées au trichrome de Gomori sont le signe d'une dysfonction mitochondriale. Elles contiennent des agrégats mitochondriaux bien révélés par la succinodéshydrogénase et peuvent être partiellement ou totalement négatives pour la COX. Leur contenu en glycogène et en lipides est élevé. Des fibres *ragged-red* peuvent être observées dans les myopathies inflammatoires. Le nombre de fibres négatives pour la COX augmente de façon physiologique avec l'âge mais n'excède pas 5 % des fibres. À l'inverse, les cytopathies mitochondriales du nouveau-né et du petit enfant peuvent ne pas comporter de fibres *ragged-red*.



Vacuoles

La vacuolisation des fibres musculaires est une altération très fréquente. La taille, la forme et le nombre des vacuoles sont très variables. Elles peuvent se situer dans les espaces sous-sarcolemmiques ou intermyofibrillaires. Il peut s'agir de larges vacuoles arrondies sans limites nettes, comme dans les glycoséoses et les paralysies périodiques, ou de multiples vacuoles de petite taille au cours des surcharges lipidiques, ou encore de vacuoles à contours anguleux bordées par une substance basophile dans les myosites à inclusions, dans les myopathies oculopharyngées et autres myopathies héréditaires à vacuoles bordées. Enfin, il peut s'agir de petites vacuoles à contenu granuleux dans les maladies lysosomiales. L'histochimie et la microscopie électronique sont souvent nécessaires pour déterminer les limites et le contenu de ces vacuoles.

Anomalies du tissu interstitiel

L'histopathologie conventionnelle rend compte facilement d'une involution adipeuse qui se substitue progressivement à la perte du tissu musculaire dans les dénervations chroniques. L'involution fibroadipeuse est plus caractéristique des dystrophies musculaires progressives, en particulier la maladie de Duchenne et d'autres dystrophies autosomiques récessives, et entraîne l'hypertrophie des mollets observée en clinique. La fibrose peut subir une métaplasie calcaire avec l'apparition de calcification dans les cicatrices d'infarctus de DM, surtout infantile.

Les dépôts amyloïdes infiltrent la paroi des vaisseaux, ensèrent les fibres musculaires ou réalisent des masses volumineuses péri- et endomyosiales. L'immunohistochimie peut permettre de typer l'amylose.

Les réactions inflammatoires cellulaires constituent des aspects de vascularites ou des infiltrats de l'endomysium et du périmysium. Les vascularites sont des lésions segmentaires et ce caractère focal peut expliquer leur absence dans une biopsie. Les infiltrats sont plus ou moins disséminés. En dehors de processus infectieux bactériens comportant de nombreux polynucléaires, les vascularites et infiltrats sont essentiellement constitués de cellules mononucléées : lymphocytes, histiocytes, quelquefois des plasmocytes et des éosinophiles, et occasionnellement des cellules géantes. Les vascularites s'observent dans la périartérite noueuse et les autres vascularites nécrosantes ainsi que dans les DM. Les infiltrats périmysiaux se voient dans les DM alors que

les infiltrats endomyosiaux sont plus fréquents dans les polymyosites (PM) et les myosites à inclusion. Dans ces deux dernières affections, les cellules inflammatoires (lymphocytes et histiocytes) ont tendance à envahir partiellement des fibres non nécrotiques. Dans la myofasciite à macrophages, les lésions inflammatoires sont très focales et représentées par des nappes denses de macrophages à cytoplasme éosinophile volumineux et finement granuleux, situées dans le fascia, le périmysium ou l'endomysium.

Des lésions de vascularite associées à des infiltrats inflammatoires s'observent enfin dans le syndrome des embolies cholestéroliques. Ces derniers sont souvent difficiles à mettre en évidence du fait de la destruction vasculaire.

Les polynucléaires éosinophiles sont présents dans les affections parasitaires, et dans les fasciites et les myofasciites à éosinophiles. Des lésions granulomateuses avec follicules épithélio-giganto-cellulaires caractérisent les myosites granulomateuses correspondant le plus souvent à une sarcoïdose.

Les infections parasitaires et fongiques sont rarement observées. La trichinose et la toxoplasmose sont celles le plus fréquemment observées.

Apport de l'histoenzymologie



Techniques ATPasiques

On peut en attendre les informations suivantes :

- *type-grouping* (groupement de fibres de même type histochemique) : il est défini par la présence de fibres encloses appartenant aux deux types de fibres I et II. Une fibre enclose est une fibre complètement entourée de fibres de même type. Ceci est la conséquence d'un processus de dénervation-réinnervation ;
- prédominance d'un type de fibre : la prédominance d'un type de fibres, en particulier le type I, peut être un argument diagnostique important dans certaines affections neuromusculaires, en particulier les myopathies congénitales ;
- sélectivité des lésions pour l'un des deux types de fibres. De façon générale, les lésions acquises intéressent le plus souvent les fibres de type II, tandis que les altérations congénitales prédominent dans les fibres de type I. En cas d'atrophie sélective, l'atrophie des fibres de type I est la plus informative et peut orienter vers une myopathie congénitale, une dystrophie des ceintures, une dystrophie myotonique de Steinert. À l'inverse, l'atrophie des fibres de type II est fréquemment observée et non spécifique. Elle comporte des fibres de type II atrophiques, anguleuses et se répartissant de façon disséminée. Elle est rencontrée dans de nombreux processus tels que la non-utilisation, les maladies systémiques, la myasthénie, les maladies endocriniennes, les syndromes paranéoplasiques, la corticothérapie.

L'histoenzymologie a défini la formule histochemique de l'amyotrophie spinale infantile de Werdnig-Hoffmann, avec des fibres hypertrophiques représentées de façon sélective par des fibres de type I et une atrophie qui porte aussi bien sur les fibres de type I que sur les fibres de type II.

Techniques oxydatives

Elles permettent de rechercher des modifications du réseau intermyofibrillaire : irrégularité du réseau, fibres lobulées visibles dans les dystrophies des ceintures (NADH-TR), fibres effacées des myopathies myofibrillaires, formations en cible ou *core*.

Les formations en cibles résultent d'une perte centrale de l'activité mitochondriale, avec un renforcement périphérique. Les cibles sont principalement observées dans les fibres de type I. Elles s'observent préférentiellement dans les dénervations de type tronculaire, mais aussi dans les dénervations aiguës de type motoneuronale et correspondent à une phase de réinnervation.

Les *cores* correspondent à des défauts de l'activité oxydative mitochondriale et sont observés dans les myopathies à *central cores* et à *multiminicores*.

Elles permettent également de rechercher une mitochondriopathie et en particulier des fibres déficitaires en COX.

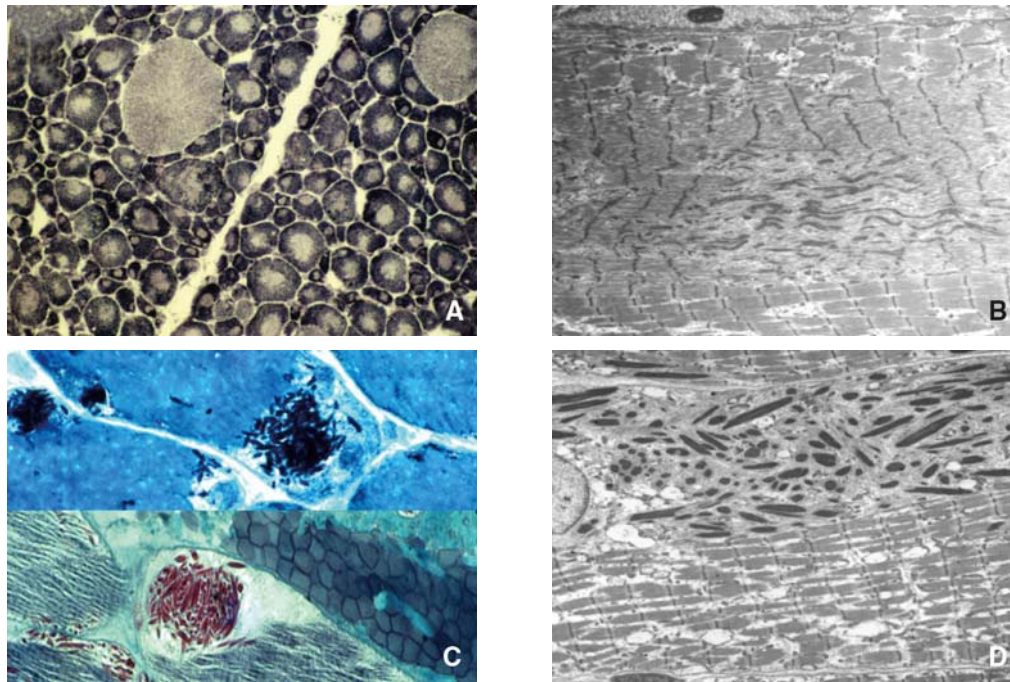


Figure 1. Maladie à *central cores* et myopathie à bâtonnets.

A. Maladie à *central cores*. Perte centrale de l'activité oxydative dans les fibres de type 1 et prédominance et hypotrophie des fibres de type 1 (nicotinamide-adénine-dinucléotide-tétrazolium réductase $\times 110$).

B. Maladie à *central cores*. Ultrastructure d'un *core*, avec désorganisation centrale de l'architecture sarcomérique ($\times 3\,000$).

C. Myopathie à bâtonnets. Accumulation de matériel anormal constitué de petites formations en bâtonnets dans les espaces sous-sarcolemmiques et intermyofibrillaires (trichrome de Gomori $\times 560$).

D. Myopathie à bâtonnets. Ultrastructure des bâtonnets rapportée à une anomalie du matériel de la strie Z ($\times 3\,000$).

■ Biopsie musculaire dans les principales affections neuromusculaires

Myopathies congénitales

Il n'y a encore qu'une dizaine d'années, la classification des myopathies congénitales était purement descriptive, fondée sur la présence d'une anomalie structurale représentative. Par la suite, l'immunohistochimie a montré dans certaines formes une accumulation ou une répartition anormale de protéines du cytosquelette. Enfin, les progrès récents de la génétique ont montré qu'un même gène pouvait être impliqué dans des anomalies morphologiques variées, tandis qu'à l'inverse plusieurs gènes peuvent être responsables d'une même entité morphologique. On se rapproche actuellement d'une classification transversale qui prend en compte à la fois la morphologie et la génétique. On distingue donc dans ce chapitre : les myopathies à *central cores* et *multiminicores*, les myopathies à bâtonnets et autres actinopathies, la myopathie myotubulaire et la myopathie centronucléaire. Ces affections peuvent se manifester comme une hypotonie néonatale ou s'exprimer plus tard chez l'enfant, l'adolescent ou l'adulte. On peut également rapprocher de ce groupe les myopathies myofibrillaires, entité complexe récemment individualisée. Il s'agit dans ce cas de pathologie de révélation tardive, chez l'adulte. Ces affections sont caractérisées par une accumulation de protéines du cytosquelette et une désorganisation de l'architecture interne des fibres. On y rattache certains cas de myopathies à corps cytoplasmiques et à corps sphéroïdes.

Il faut également retenir que les myopathies congénitales sont des affections peu ou pas nécosantes, il y a peu ou pas de fibres nécroticorégénératives sur la biopsie musculaire et par conséquent le taux de CK est souvent normal ou légèrement augmenté ; cet élément permet souvent de distinguer avant la biopsie musculaire une myopathie congénitale d'une dystrophie musculaire.

Myopathies à « central cores » et « multiminicores »

La myopathie à *central cores* débute le plus souvent dans l'enfance par une hypotonie et un retard des acquisitions motrices, mais un début plus tardif est possible. La biopsie musculaire permet d'affirmer le diagnostic avec la présence de *cores* qui correspondent à des défauts centraux, plus rarement périphériques, de l'activité oxydative mitochondriale dans les fibres musculaires (Fig. 1A). Ces zones de désorganisation myofibrillaire s'étendent sur toute la hauteur de la fibre musculaire. Le nombre des fibres altérées varie, mais l'altération est sélective pour les fibres de type I. Il s'y associe une prédominance et une hypotrophie des fibres de type I. En microscopie électronique (Fig. 1B), sur les sections transversales et longitudinales, les *cores* sont assez bien limités mais ne comportent pas de membrane. Ils sont constitués par des désorganisations myofibrillaires depuis un simple décalage des sarcomères jusqu'à une désintégration de l'agencement myofibrillaire avec de grandes bavures de stries Z et une perte de toute striation. La myopathie à *central cores* est associée dans 25 % des cas à une susceptibilité à l'hyperthermie maligne. Le gène responsable de ces deux pathologies est le gène *RYR1* codant par un canal calcique appelé récepteur de la ryanodine et situé sur le réticulum sarcoplasmique [1, 2]. La transmission est généralement autosomique dominante, plus rarement autosomique récessive.

La myopathie à *multiminicores* dans sa forme classique débute dans la petite enfance par une faiblesse prédominante sur les muscles axiaux, une scoliose sévère et une insuffisance respiratoire restrictive. Des formes plus modérées sont décrites, ainsi qu'une forme associée à une ophtalmoplégie externe et une forme de début anténatal avec arthrogrypose. Les lésions morphologiques qui sous-tendent cette pathologie sont loin d'être spécifiques. Il s'agit de multiples petits foyers de désorganisation de la striation myofibrillaire portant sur quelques sarcomères, mesurant de 1 à 10 μm , et qui peuvent s'observer dans un grand nombre d'autres affections musculaires. Néanmoins, si ces lésions intéressent à la fois les fibres de type I et de type II, et s'accompagnent d'une prédominance et d'une

hypotrophie des fibres de type I, le diagnostic de myopathie à *multiminicores* peut être envisagé.

Le mode de transmission est habituellement autosomique récessif et actuellement deux gènes ont été mis en cause : le gène *SEPN1* codant la sélénoprotéine-N1 qui est également impliqué dans les dystrophies musculaires congénitales (DMC) avec *rigid spine* et le gène *RYR1* déjà impliqué dans la myopathie à *central cores* [3, 4]. Les sélénoprotéines sont une famille d'enzymes contenant un atome de sélénium et sont impliquées dans des réactions d'oxydoréduction, mais la fonction précise de la sélénoprotéine-N1 est inconnue.

Myopathie à bâtonnets et autres actinopathies

Les myopathies à bâtonnets et les actinopathies sont des entités qui se chevauchent partiellement, la première étant de définition histologique et la seconde génétique. Certaines myopathies à bâtonnets sont liées à des mutations du gène de l'actine et, inversement, une partie des actinopathies peuvent se traduire à l'histologie par une myopathie à bâtonnets [5, 6].

Myopathies à bâtonnets

Il en existe au moins quatre formes cliniques : une forme néonatale sévère, une forme congénitale « classique », une forme de révélation tardive chez l'adulte et une forme de transmission autosomique dominante débutant dans l'enfance [7, 8]. Les patients présentent une faiblesse musculaire proximale, souvent associée à une atteinte respiratoire. Certains cas de début néonatal présentent une arthrogrypose. Les patients ont en général un faciès allongé et un palais ogival. La biopsie musculaire en donne le diagnostic, en montrant une prédominance et une hypotrophie des fibres de type I associées à la présence de bâtonnets très fuschinophiles au trichrome de Gomori (Fig. 1C) dans le cytoplasme des fibres musculaires, plus rarement dans le noyau. Ces bâtonnets sont de petites formations allongées de 1 à 8 µm de long sur 0,5 à 3 µm de large, situées dans les espaces sous-sarcolemmiques et intermyofibrillaires. Ils n'ont pas de caractéristiques histoenzymologiques et leur répartition est très inégale d'un muscle à l'autre chez un même patient. Les études ultrastructurale (Fig. 1D) et biochimique ont montré que les bâtonnets correspondent à un matériel identique à celui des stries Z dont ils dérivent. L' α -actinine en est le constituant protéique majeur et la desmine, filament intermédiaire reliant les stries Z entre elles et au sarcolemme, s'accumule en périphérie des bâtonnets. Il faut cependant retenir que les bâtonnets ne sont pas totalement spécifiques de la myopathie congénitale à bâtonnets et peuvent être retrouvés de façon ponctuelle dans des myopathies mitochondriales, à *central cores*, myofibrillaires, inflammatoires, toxiques et dans les muscles de patients porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Plusieurs gènes codant des protéines du filament fin ont été mises en causes ; il s'agit des gènes codant la nébuline (NEB) [9], l'actine sarcomérique (ACTA1) [5], la troponine T de type 1 (TNNT1) [10], la tropomyosine 2 (TPM2) [11], la tropomyosine 3 (TPM3) [12] et la cofiline 2 (CFL2) [13]. La transmission est autosomique récessive pour les mutations de NEB, TNNT1 et CFL2 et dominante pour TPM3, ACTA1 et TPM2.

Actinopathies

Les actinopathies ont une définition génétique et correspondent aux pathologies liées aux mutations du gène ACTA1 [6]. Les myopathies à bâtonnets en sont l'expression histologique la plus courante. On observe dans la majorité des cas un déficit musculaire précoce associé à une atteinte respiratoire, mais le spectre phénotypique est très large, avec des formes néonatales létales et des formes de révélation tardive. La majorité des cas surviennent de novo, mais la transmission peut être autosomique dominante. À l'histologie, on observe des agrégats de filaments d'actine et/ou des bâtonnets sarcoplasmiques et/ou intranucléaires, ou une disproportion congénitale des types de fibres.

Myopathies myotubulaires

La myopathie myotubulaire est une forme sévère de myopathie congénitale, de révélation anténatale ou néonatale. Elle est liée au chromosome X et touche environ un cas pour 50 000 naissances mâles. Une histoire d'hypomobilité fœtale ou d'hydramnios est fréquente, et à la naissance les nouveau-nés atteints présentent une faiblesse musculaire généralisée avec ou sans arthrogrypose, une atteinte respiratoire et une ophtalmoplégie, avec un décès survenant en général dans la première année de vie. À l'histologie, de nombreuses fibres musculaires ont un noyau centralisé et un aspect de myotube (Fig. 2). Le gène responsable est la myotubularine [14]. Les femmes porteuses de la mutation peuvent avoir une faiblesse musculaire modérée. Le principal diagnostic différentiel est la forme congénitale de la dystrophie myotonique de Steinert, dont les aspects cliniques et morphologiques peuvent mimer une myopathie myotubulaire liée à l'X. Une analyse génétique du locus de la dystrophie myotonique peut se révéler utile dans certains cas.

Myopathies centronucléaires

Il s'agit d'affections cliniquement hétérogènes, avec des formes de début précoce dans la petite enfance révélées par une hypotonie et un défaut de succion, des formes infantiles plus tardives débutant insidieusement par un retard moteur et une faiblesse généralisée avec ptosis et ophtalmoparésie, et des formes adultes. L'évolution est lentement progressive. La biopsie musculaire met en évidence des centralisations nucléaires bien particulières, nettement différentes de ce qui est observé dans les autres myopathies ou processus de dénervation chronique. Les noyaux centralisés (Fig. 2C) sont le plus souvent uniques pour une fibre en section transversale et réalisent des chaînettes avec de larges espaces internucléaires en section longitudinale. Un halo clair périnucléaire est très particulier à la maladie. Les techniques oxydatives montrent une accentuation des colorations dans ces espaces périnucléaires et internucléaires, et un aspect radiaire périnucléaire du réseau intermyofibrillaire (Fig. 2D). Comme pour d'autres myopathies congénitales, la prédominance et l'hypotrophie des fibres I sont habituelles, en particulier dans les formes à révélation tardive. La microscopie électronique confirme la réalité du halo clair contenant du glycogène et des mitochondries. Les myofibrilles péricentronucléaires ont un diamètre plus réduit que les myofibrilles périphériques. Dans les formes adultes, on peut observer une accumulation péricentronucléaire de desmine et de dystrophine très particulière qui résulterait de la disposition inhabituelle des myofibrilles et du réseau intermyofibrillaire. Deux gènes sont actuellement mis en cause : le gène *DNM2* codant la dynamine 2 dans les formes autosomiques dominantes [15] et le gène *BINI* codant l'amphiphysine dans les formes autosomiques récessives [16].

Myopathie à agrégats tubulaires

Les agrégats tubulaires représentent le plus souvent une modification structurale observée dans de nombreuses maladies neuromusculaires et sont alors associés à d'autres altérations morphologiques, comme par exemple dans les paralysies périodiques. Mais parfois ils représentent la seule anomalie morphologique chez des patients présentant une myopathie isolée, débutant dans l'enfance, prédominant aux ceintures et d'évolution lentement progressive, et pourrait alors être considérés comme les stigmates d'une myopathie congénitale dont l'hérédité est de type autosomique dominant ou récessif, ou qui se présente comme des cas sporadiques. Chez ces patients, les agrégats tubulaires réalisent des inclusions de taille variable, sous-sarcolemmiques et intermyofibrillaires. Leur histogénèse, suggérant qu'il s'agit d'une accumulation de réticulum proliférant, explique leur mise en évidence par la NADH-TR et l'adénosine monophosphate désaminase. Ils sont négatifs avec les autres techniques enzymatiques oxydatives. La microscopie électronique révèle la présence de nombreux amas de tubules parallèles contenant généralement un ou plusieurs tubules de plus petit diamètre invaginés à l'intérieur.



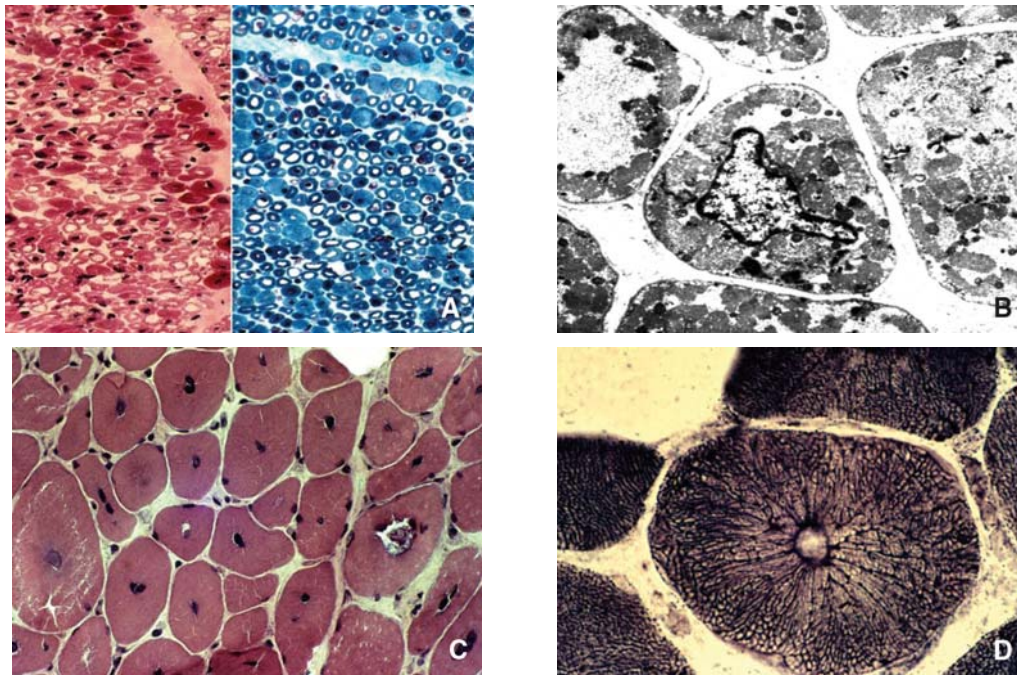


Figure 2. Myopathie myotubulaire et centronucléaire.

A. Myopathie myotubulaire néonatale, liée à l'X. Fibres à noyaux centralisés ou présentant des vacuoles correspondant à des espaces internucléaires (hématoxyline-éosine et trichrome de Gomori $\times 225$).

B. Microscopie électronique d'une fibre musculaire dans la myopathie myotubulaire. Augmentation de volume du contenu glycogénique dans l'espace périnucléaire ($\times 5\ 000$).

C. Myopathie centronucléaire de l'adulte. Noyaux internalisés, entourés d'un halo clair, dans la plupart des fibres. Quelques fibres présentent des centralisations nucléaires multiples (hématoxyline-éosine $\times 225$).

D. Aspect radiaire péricentronucléaire du réseau intermyofibrillaire dans la myopathie centronucléaire adulte (nicotinamide-adénine-dinucléotide-tétrazolium réductase $\times 560$).

Disproportion congénitale des types de fibres

Il s'agit en général d'enfants ayant un tableau clinique évocateur d'une myopathie congénitale chez lesquels la biopsie musculaire montre une prédominance et une hypotrophie des fibres de type I sans autre modification morphologique. Les gènes *ACTA1* et *SEPN1*, déjà mis en cause respectivement dans les myopathies à bâtonnets et à *multiminicores*, peuvent être responsables de ce type de tableau histopathologique [17, 18], ce qui laisse penser que dans certains cas la disproportion congénitale des types de fibres peut précéder des lésions histologiques spécifiques qui seront visibles ultérieurement. La myopathie congénitale avec exclusivité des fibres de type I (CNMDU1) est une forme encore plus rare de myopathie congénitale diagnostiquée sur la présence de plus de 99 % de fibres de type I ; 40 % des patients ont une mutation dans le domaine C-terminal de RYR1, faisant de cette pathologie une affection allélique de la myopathie congénitale à *central cores* [19].

Autres myopathies congénitales

Un certain nombre d'autres entités rares pouvant s'apparenter aux myopathies congénitales ont été rapportées ; certaines ont été génétiquement caractérisées. La myopathie à corps en empreinte digitale comporte des inclusions constituées par des empilements de structures lamellées situées dans les espaces sous-sarcolemmiques. La myopathie sarcotubulaire se traduit par des aspects de myopathie vacuolaire due à des dilatations plus ou moins importantes des canaux du réticulum sarcoplasmique. Dans la myopathie avec *cap* ou *cap disease*, les fibres musculaires sont coiffées de masses sous-sarcolemmiques de taille variable pouvant contenir des microbâtonnets. La myopathie à corps zébrés a été décrite à propos d'une accumulation inhabituelle de leptofibrilles dans une biopsie musculaire d'un enfant présentant une myopathie non déterminée avec diverses anomalies morphologiques.

La myopathie à corps réducteurs reste aussi exceptionnelle. Elle a été décrite dans le contexte d'une myopathie grave avec

hypotonie sévère, troubles respiratoires et arthrogrypose. Des cas moins sévères et un cas adulte se présentant comme une myopathie scapulopéronière ont été rapportés. Des inclusions anormales sont démontrées par des réactions histochemiques pour les groupes sulphydryl, elles réduisent les sels de tétrazolium sans addition de substrat. En immunohistochimie, elles sont marquées par les anticorps antidystrophine, antisarcoglycane et antiubiquitine. Leur marquage par les anticorps antidesmine est variable et elles ne réagissent pas avec les anticorps anti- α -actinine et anti- α B-crystalline. En microscopie électronique, ces corps réducteurs sont toujours situés à proximité des noyaux et sont constitués de divers éléments : glycogène, ribosomes, vacuoles autophagiques ou petits agrégats de filaments de 12 à 16 nm de diamètre. Le gène *FHL1* (*four-and-a-half LIM domain 1 gene*) situé sur le chromosome X a récemment été identifié comme responsable de la myopathie à corps réducteurs mais aussi d'autres phénotypes (myopathie scapulopéronière dominante liée à l'X, myopathie avec atrophie des muscles posturaux, Emery-Dreifuss) [20]. Certains cas de myopathies à corps hyalins, de transmission autosomique récessive ou dominante, sont liés à des mutations du gène *MYH7* codant la chaîne lourde de myosine 7 [21]. Récemment, deux formes de myopathies congénitales associées à une cardiomyopathie fatale ont été rattachées aux gènes *TTN* (titine) [22], également impliqués dans diverses affections musculaires héréditaires, et *MYBPC3* (*cardiac myosin binding protein C*), habituellement responsable de cardiomyopathies hypertrophiques familiales. Dans la forme liée à la titine, la biopsie musculaire montre des *multiminicores* et plus tardivement un aspect dystrophique.

Enfin, il faut retenir qu'à côté des myopathies congénitales assez bien définies (cf. supra), la pratique myopathologique confronte le neurologue et le pédiatre avec des enfants hypotoniques dont la biopsie musculaire ne comporte que des anomalies minimales non spécifiques : petits foyers de désorganisation myofibrillaire dans quelques fibres ; atrophie de quelques fibres de type II ; prédominance anormale du type I ; disproportion

Tableau 1.

Dystrophies musculaires congénitales (DMC).

Affection/symbole	Localisation du gène	Protéine déficiente	IHC et western blot
DMC avec déficit primaire en mérosine / MDC1A	6q2	Mérosine	IHC disponible
MDC1B	1q42	?	-
DMC avec glycosylation anormale de l' α -dystroglycan / MDC1C	19q13	FKRP	IHC de l' α -dystroglycan (diagnostic indirect)
DMC avec glycosylation anormale de l' α -dystroglycan / MDC1D	22q12	LARGE	IHC de l' α -dystroglycan (diagnostic indirect)
Maladie de Fukuyama / FCMD	9q31-33	Fukutine	IHC de l' α -dystroglycan (diagnostic indirect)
Syndrome de Walker-Warburg / WWS	Multiples	POMT1 ^a /POMT2 ^a /FKRP/POMGNT1/LARGE	IHC de l' α -dystroglycan (diagnostic indirect)
Syndrome muscle-œil-cerveau / MEB	Multiples	POMGNT1 ^a /FKRP/POMT2	IHC de l' α -dystroglycan (diagnostic indirect)
DMC avec <i>rigid spine</i> / RSMD1	1p36	Sélenoprotéine N1	-
Syndrome d'Ullrich (autosomique récessif) et myopathie de Bethlem (autosomique dominant)	Multiples	Collagène VI, chaînes A1, A2, A3	IHC possible
DMC avec déficit en intégrine α 7	12q13	Intégrine α 7	IHC possible

IHC : immunohistochimie.

^a Protéine principalement mise en cause dans la pathologie concernée.

non convaincante. Nombre de ces anomalies peuvent être regroupées dans ce que Dubowitz a appelé *minimal change myopathy*. Mais il faut bien se rappeler qu'une biopsie musculaire effectuée dans la période néonatale immédiate pour une hypotonie sévère qui ne montre que quelques anomalies non spécifiques peut, si elle est répétée, révéler quelques mois ou années plus tard une myopathie congénitale bien définie ou une dystrophie musculaire congénitale.

Myopathies myofibrillaires

Le concept de myopathie myofibrillaire a émergé en 1996 [23, 24]. La définition est histologique, basée sur l'association d'une désagrégation des myofibrilles et d'une accumulation de protéines anormales multiples, avec un rôle central de la strie Z. On observe dans la plupart des cas une accumulation de desmine, ce qui conduit parfois à la dénomination de myopathie avec accumulation de desmine, mais il est maintenant clair que la desmine n'est pas la seule protéine impliquée et le terme de myopathie myofibrillaire est mieux adapté. À ce jour, des mutations dans les gènes de la desmine [25], l' α -B-cristalline [26], la myotiline [27], la ZASP [28], la filamine C [29] et la protéine BAG3 [30] ont été observées. Une forme de myopathie myofibrillaire avec corps de Mallory est liée à une altération du gène SEP1 [31]. La majorité des mutations observées sont de transmission autosomique dominante. Il n'y a pas de corrélation nette phénotype-génotype. Les patients présentent habituellement une atteinte motrice distale ou proximodistale, avec une atteinte particulière des releveurs des pieds et des extenseurs des doigts, débutant à l'âge adulte (quatrième ou cinquième décennie) et pouvant être associée à une atteinte cardiaque et/ou respiratoire, une cataracte, une voie nasale et des troubles de la déglutition. Les CK sont normales ou peu élevées, et l'électromyogramme est myogène ou mixte. À l'histologie, le muscle présente des lésions myogènes associées à des inclusions de taille et de forme variables, souvent granuleuses, mal systématisées, ou évoquant des corps cytoplasmiques ou sphéroïdes. Certains cas de myopathies à corps cytoplasmiques et à corps sphéroïdes sont d'ailleurs probablement à rattacher aux myopathies myofibrillaires. L'autre élément essentiel du diagnostic morphologique est la présence de foyers de désorganisation du réseau intermyofibrillaire avec dans certains cas un aspect caractéristique de fibres effacées. Des vacuoles bordées ou des éléments de dénervation sont fréquemment observés. L'immunohistochimie confirme l'accumulation anormale de protéines telles que la desmine, l' α -B-cristalline ou la myotiline. En ultrastructure, on observe un matériel granulo-filamentaire, et des zones de désorganisation et de destruction myofibrillaire.

Dystrophies musculaires congénitales

Les DMC sont probablement le groupe de pathologies musculaires qui a le plus évolué aux plans physiopathologique et génétique durant la dernière décennie (Tableau 1). Dans la définition classique, il s'agit de pathologie musculaire d'expression précoce avant 6 mois-1 an, se manifestant par une hypotonie avec ou sans arthrogrypose, plus ou moins associée à une atteinte du système nerveux central ou des yeux. La biopsie musculaire montre classiquement des remaniements dystrophiques avec fibrose marquée, une inégalité de taille des fibres et des nécroses. Elle peut cependant montrer des lésions beaucoup plus discrètes chez le jeune enfant. L'identification récente de plusieurs gènes responsables de DMC a permis de mieux comprendre la physiopathologie de ces affections et de définir des entités anatomocliniques sans toutefois qu'il y ait de corrélation génotype/phénotype parfaite. La majorité des gènes incriminés sont impliqués dans les relations entre les myocytes et la matrice extracellulaire (pour revue [32, 33]). Il s'agit soit de molécules constitutives de la matrice extracellulaire elle-même, comme la laminine ou les chaînes α du collagène VI, soit de protéines impliquées dans la glycosylation de l' α -dystroglycane, qui est le ligand des protéines de la matrice extracellulaire à la surface des myocytes. L'immunohistochimie permet une orientation diagnostique.

DMC avec glycosylation anormale de l' α -dystroglycan

Le complexe des protéines associées à la dystrophine constitue un lien entre la matrice extracellulaire et le cytosquelette d'actine via la dystrophine. Il est composé entre autres de deux glycoprotéines liées de façon non covalente : le β -dystroglycane, transmembranaire, qui est lié à la dystrophine, et l' α -dystroglycan, extracellulaire, qui se lie à la matrice extracellulaire, en particulier la laminine- α 2 ou mérosine mais aussi le perlecan, le biglycan, l'agrane et la neurexine. L' α -dystroglycan doit être glycosylé par O-mannosylation pour pouvoir se lier correctement à la laminine- α 2. Un nombre croissant de DMC sont maintenant reliées à des mutations des glycotransférases impliquées dans cette glycosylation (POMT1 et POMT2, ou *protéine O-mannosyl transférase 1 et 2*, POMGNT1 ou *protéine O-mannose bêta1,2-N-acetylglucosaminyltransférase 1*) ou de protéines qui sont probablement associées à ce processus (*fukutin related protein* ou FKRP, et LARGE) (pour revue [34, 35]). L' α -dystroglycan est également exprimé dans l'œil et le cerveau, ce qui explique l'atteinte de ces structures dans ce type de DMC. En raison de la nécrose active des fibres musculaires, le taux de CK est généralement très élevé dans ce groupe de pathologies. La biopsie musculaire montre des lésions de

dystrophie musculaire avec en immunohistochimie une réduction significative ou une absence d' α -dystroglycan glycosylé à la surface des fibres musculaires parfois associée à une diminution secondaire de la mérosine.

Les phénotypes cliniques correspondants sont les suivants : le syndrome de Walker-Warburg, la maladie de Fukuyama, le syndrome muscle-œil-cerveau (ou *muscle-eye-brain* [MEB]), mais également des DMC sans atteinte cérébrale. Classiquement, chacun des gènes incriminés dans les DMC avec déficit en α -dystroglycan est préférentiellement impliqué dans l'un des phénotypes cliniques, mais en pratique chacun des gènes suscités peut être muté dans les différents phénotypes cliniques exposés ci-dessous.

Le syndrome de Walker-Warburg représente le phénotype cérébral le plus sévère, avec un retard mental majeur en rapport avec une lissencéphalie de type II [36]. Des mutations des gènes POMT1 ou POMT2 sont fréquemment retrouvées. La maladie de Fukuyama, classiquement liée à l'insertion ancestrale d'un rétrotransposon dans la partie 3' non codante du gène de la fukutine [37], est essentiellement observée au Japon et se caractérise par une faiblesse musculaire et une hypotonie néonatale associée à des manifestations neurologiques et oculaires sévères. Le syndrome MEB, généralement lié à une mutation du gène POMGnT1, est essentiellement observé en Finlande et se caractérise par la présence de malformations des yeux. Les patients présentant une DMC avec déficit en α -dystroglycan sans atteinte cérébrale ni oculaire ont le plus souvent une mutation du gène FKR1 (DMC de type 1C) [38]. Ces patients présentent une faiblesse musculaire de début très précoce voire congénitale. On observe une pseudo-hypertrophie des mollets qui contraste avec l'atrophie des autres segments de membre. Une hypertrophie linguale, une insuffisance cardiaque avec cardiomyopathie dilatée ou une atteinte respiratoire sont fréquentes. Enfin, des mutations dans le gène LARGE (DMC de type 1D) aboutissant à une DMC avec anomalies cérébrales ont été rapportées [39] et un autre gène situé en 1q42 pourrait également être impliqué dans une forme de DMC avec anomalie de la glycosylation de l' α -dystroglycan (DMC de type 1B).

DMC avec déficit primaire en laminine alpha2 (ou mérosine) (DMC de type 1A)

Les patients se présentent dès la petite enfance avec un tableau d'hypotonie avec faiblesse musculaire sévère et contractures, et une insuffisance respiratoire précoce [40] sans atteinte clinique du système nerveux central. Les CK sont élevées et l'IRM cérébrale montre un hypersignal anormal isolé de la substance blanche en T2. La biopsie musculaire montre un déficit généralement complet en laminine α 2, mais des déficits partiels sont possibles dans des formes moins sévères. Cette pathologie est liée à des mutations du gène LAMA2 qui code la lamine α 2 [41].

DMC avec mutation des chaînes du collagène VI

Un autre groupe de DMC est causé par des mutations dans l'un des gènes codant les chaînes α du collagène VI appelés COL6A1, COL6A2 ou COL6A3. En réalité, deux pathologies sont rattachées à ces mutations : la DMC de type Ullrich qui est l'expression clinique la plus sévère des anomalies du collagène VI, et la myopathie de Bethlem qui regroupe les formes plus tardives et moins sévères (pour revue [42]).

Dans la DMC de type Ullrich, de transmission autosomique récessive, on observe une faiblesse musculaire généralisée précoce avec contractures proximales touchant les ceintures et le rachis (*rigid spine*) associée à une hyperlaxité distale et parfois une hyperkératose folliculaire. Dans le cas de la myopathie de Bethlem, de transmission autosomique dominante, la faiblesse musculaire et l'hyperlaxité sont moins marquées, mais il existe des contractures importantes. Une insuffisance respiratoire est quasi constante après l'âge de 10 ans, mais il n'y a pas d'atteinte cérébrale ni cardiaque. Les CK sont normales ou peu élevées. En histologie, on observe un aspect dystrophique et des anomalies de l'expression du collagène VI sur la biopsie musculaire ou les cultures de fibroblastes.

Syndrome rigid spine avec mutation dans le gène de la sélénoprotéine N (SEPN1)

Cliniquement, on observe un *rigid spine* avec scoliose et insuffisance respiratoire [43]. La majorité des patients acquièrent la marche. Il n'y a pas d'atteinte cérébrale. Les CK sont normales ou peu augmentées. L'histologie montre une atteinte myogène et des irrégularités du réseau intermyofibrillaire. Il n'y a pas d'anticorps anti-SEPN1 utilisable pour le diagnostic. Les mutations de SEPN1 donnent également des myopathies à *multiminicores* (cf. supra), dont le tableau clinique est identique, permettant de regrouper ces entités en « sélénoprotéinopathies » dont le phénotype clinique est homogène mais le spectre histologique assez large, s'étendant de la myopathie à *multiminicores* à la DMC en passant par la disproportion des types de fibres et la myopathie avec corps de Mallory [3, 17, 31, 44].

DMC avec mutation dans le gène de l'intégrine α 7 (ITGA7)

Seulement trois cas japonais ont été rapportés [45]. Les patients présentaient une faiblesse musculaire proximale parfois associée à un retard mental.

Dystrophies musculaires progressives

Les dystrophies musculaires sont un groupe de pathologies génétiques hétérogène caractérisé au plan clinique par une perte progressive de la force musculaire avec à l'histologie un muscle dit « dystrophique » qui se caractérise par une grande variation dans la taille des fibres, des fibres en nécrose/régénération groupées ou disséminées, des centralisations nucléaires et des segmentations, associées à une involution fibroadipeuse du muscle. C'est ce dernier élément qui permet d'affirmer ou non le caractère dystrophique, les autres éléments pouvant être communs aux autres affections myogènes non dystrophiques. Il faut noter cependant qu'en cas de dénervation sévère une involution surtout adipeuse du muscle peut être observée, et que certaines myopathies non dystrophiques très évoluées, comme par exemple la myosite à inclusions, peuvent s'accompagner d'une involution fibroadipeuse du muscle. On distingue trois grands types de dystrophies musculaires : les dystrophinopathies, les dystrophies musculaires des ceintures (*limb-girdle muscular dystrophy* [LGMD]), et la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss. Dans tous les cas, l'atteinte musculaire prédomine habituellement sur les muscles proximaux (ceinture pelvienne et scapulaire), mais la variabilité clinique est grande, allant de formes sévères avec un début avant 10 ans à des formes peu graves d'évolution lente voire asymptomatiques. Pour un grand nombre de ces affections, en particulier celles en rapport avec une anomalie de la dystrophine ou d'une protéine en rapport avec le complexe membranaire de la dystrophine (Fig. 3A), il est vraisemblable que la membrane sarcoplasmique, non reliée correctement au cytosquelette, subisse des contraintes mécaniques trop importantes au moment de la contraction musculaire, entraînant sa rupture, la nécrose des myocytes avec dans un premier temps une régénération possible puis un remplacement des cellules musculaires lésées par un tissu fibroadipeux cicatriciel.

Dystrophinopathies

On regroupe sous ce terme les affections en rapport avec une anomalie du gène de la dystrophine localisé en Xp21.2 [46-50]. Le diagnostic repose sur l'étude génétique et l'analyse de la dystrophine, protéine localisée à la face interne du sarcolemme et associée aux autres protéines du complexe membranaire de la dystrophine (sarcoglycanes, sarcospan et dystroglycanes) pour former un lien entre le cytosquelette d'actine et la matrice extracellulaire. Les dystrophinopathies comprennent les formes classiques initialement décrites, maladies de Duchenne et Becker [51], et les nouvelles dystrophinopathies : dystrophinopathies féminines, cardiomyopathies isolées et syndromes d'intolérance à l'exercice. La dystrophie musculaire de Duchenne est le prototype du muscle dystrophique. La biopsie musculaire retrouve donc une inégalité sévère de la taille des fibres, de

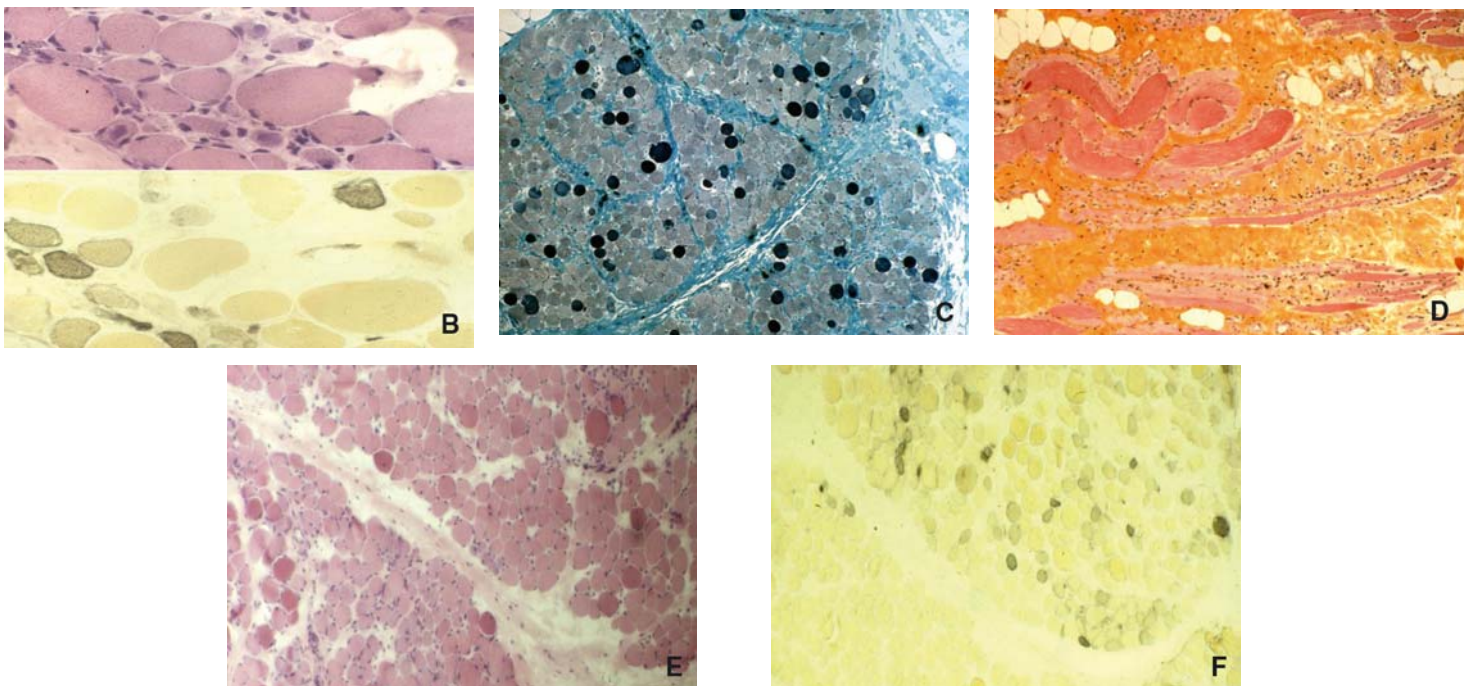
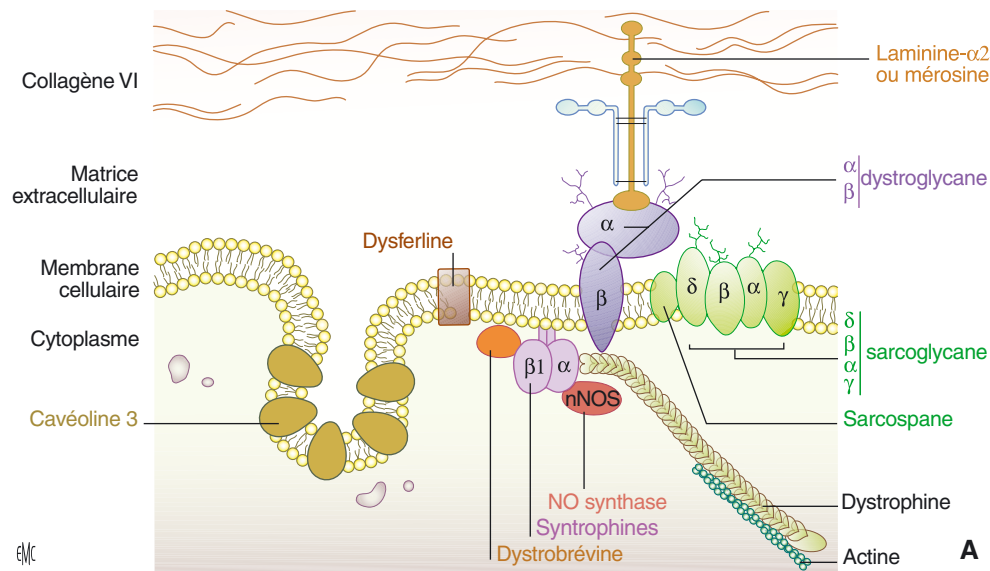


Figure 3. Dystrophinopathies. Histologie standard et histochimie.

- A.** Représentation schématique du complexe membranaire de la dystrophine et des différentes protéines connues impliquées dans les dystrophies musculaires (adapté d'un document de l'Association française contre les myopathies pour le journal Myoline).
- B.** Dystrophie musculaire de Duchenne. Groupes de fibres nécrotiques et régénératives en hématoxyline-éosine (haut) et avec la coloration de la phosphatase alcaline (bas) ($\times 225$).
- C.** Dystrophie musculaire de Duchenne. De nombreuses fibres hypercontractées sont visibles au trichrome de Gomori dans une forme précoce de la maladie ($\times 60$).
- D.** Dystrophie musculaire de Duchenne. Involution fibroadipeuse marquée dans une forme évoluée (hémalum-phloxine-safran $\times 60$).
- E, F.** Dystrophie musculaire de Becker. Inégalité sévère de taille des fibres, avec présence de fibres atrophiques arrondies, nombreux groupes de fibres en nécrose-régénération, fibres opaques et fibrose débutante (E. hématoxyline-éosine $\times 60$; F. phosphatase alcaline $\times 60$).

nombreuses fibres en nécrose-régénération (Fig. 3B, E, F), et une fibrose endo- et pérmysiale prononcée (Fig. 3D). Des fibres opaques hypercontractées (Fig. 3C) et une hypertrophie réactionnelle de quelques fibres de type II sont également visibles. Pour l'évaluation en immunohistochimie de la dystrophine, l'utilisation systématique de trois anticorps anti-dystrophine est indispensable. Ces anticorps sont soit dirigés contre le domaine central de la protéine (DYS 1), soit l'extrémité COOH (DYS 2), soit l'extrémité COOH (DYS 3). L'immunomarquage avec les trois anticorps antidystrophine est absent chez les patients atteints de maladie de Duchenne (Fig. 4A) en dehors de rares fibres révertantes qui peuvent être marquées. Chez les patients présentant une myopathie de Becker, le marquage peut être

faible et/ou discontinu à la surface des fibres, soit absent avec l'un des trois anticorps utilisés, les autres anticorps antidystrophine montrant un marquage normal. Le plus souvent, c'est le marquage avec l'anticorps DYS2 qui est normal tandis qu'il y a une absence de marquage avec les anticorps DYS 1 ou DYS 3. L'anticorps antiutrophine (Fig. 4B) peut être utile dans certains cas en montrant une expression anormale de cette protéine à la surface des fibres musculaires. Les autres protéines du complexe membranaire de la dystrophine, en particulier les sarcoglycane, peuvent également montrer une diminution d'expression (Fig. 4C). Dans tous les cas, la technique du western blot (Fig. 4E) est indispensable pour confirmer l'absence de dystrophine (dystrophie musculaire de Duchenne) ou la présence

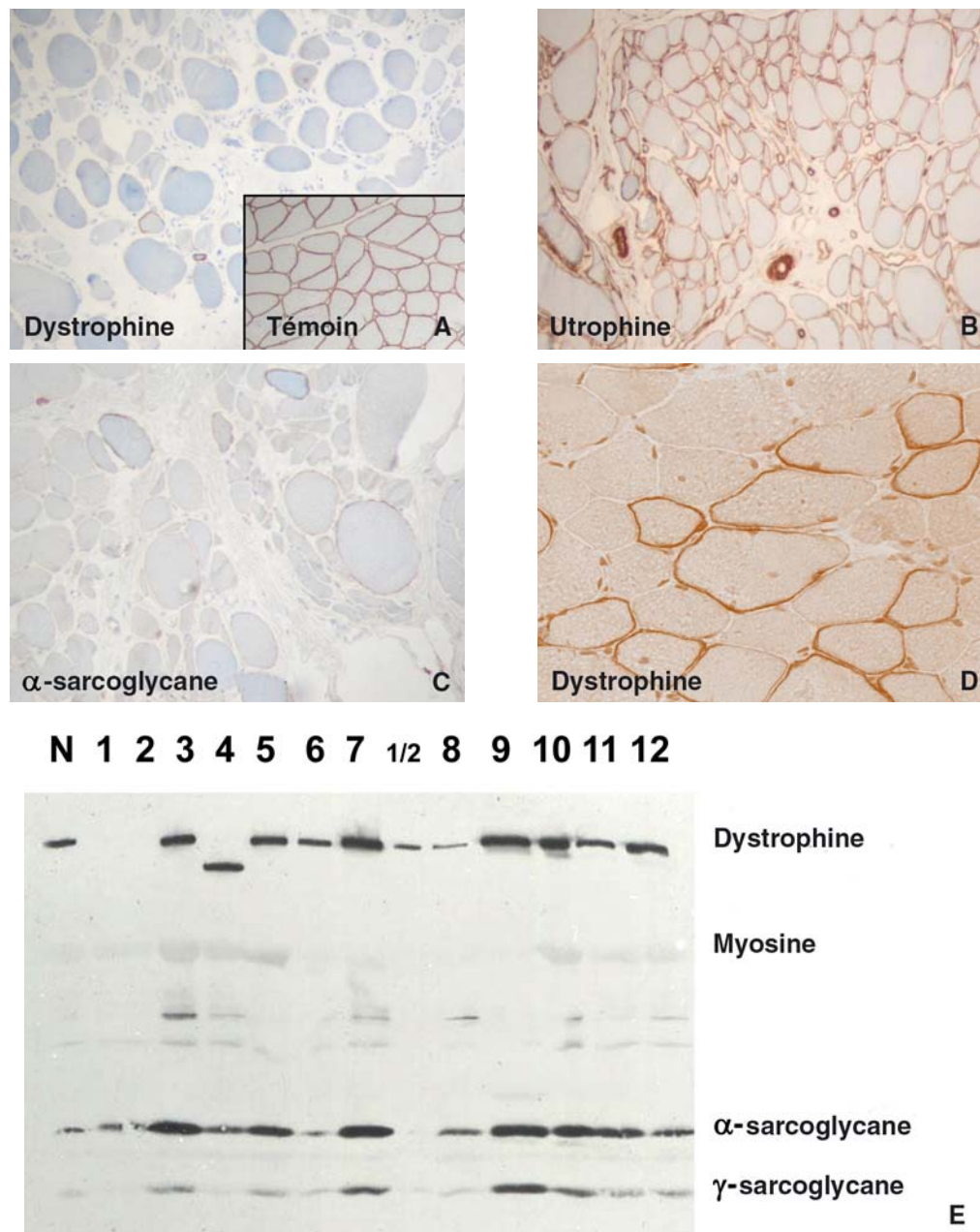


Figure 4. Dystrophinopathies. Immunohistochimie et biochimie.

- A.** Dystrophie musculaire de Duchenne. Absence totale d'expression de la dystrophine dans les membranes des fibres (immunohistochimie $\times 250$).
B. Dystrophie musculaire de Duchenne. Expression anormale et compensatoire de l'utrophine dans la quasi-totalité des fibres (immunohistochimie $\times 200$).
C. Dystrophie musculaire de Duchenne. Diminution de l'expression de l' α -sarcoglycane (immunohistochimie $\times 400$).
D. Mère transmettrice de la dystrophie musculaire de Duchenne : un immunomarquage en mosaïque est obtenu avec les anticorps antidystrophines dans les membranes sarcolemmiques (immunohistochimie $\times 400$).
E. Western blot. Absence de dystrophine dans les muscles des colonnes 1 et 2, correspondant à une dystrophie musculaire de Duchenne. Présence d'une dystrophine tronquée et de poids moléculaire inférieur à la normale dans le muscle de la colonne 4, correspondant à une dystrophie musculaire de Becker.

d'une dystrophine tronquée ou en quantité diminuée (dystrophie musculaire de Becker). Certaines anomalies géniques rares (délétion d'un seul exon) peuvent s'accompagner d'une expression normale de la dystrophine en immunohistochimie mais d'une dystrophine tronquée en western blot.

L'immunohistochimie joue un rôle diagnostique majeur dans le contexte des nouvelles dystrophinopathies. Chez les mères porteuses de la myopathie de Duchenne, elle permet de mettre en évidence un aspect caractéristique en mosaïque (Fig. 4D). Elle permet également de révéler un déficit en dystrophine chez certains patients présentant une intolérance à l'exercice ou une élévation permanente des CK au repos, et dont la biopsie musculaire ne montre que quelques altérations myopathiques peu spécifiques.

Dystrophies musculaires des ceintures

Il s'agit encore d'un domaine qui évolue rapidement avec les progrès de la génétique. Plusieurs classes de dystrophies des ceintures (LGMD), en fonction du mode de transmission autosomique dominant (LGMD1) (Tableau 2) ou récessif (LGMD2) (Tableau 3) et de la localisation chromosomique (étude de *linkage*), ont été déterminées (pour revue [52-54]). Les gènes et protéines impliqués sont régulièrement découverts et deviennent accessibles à l'immunohistochimie. Comme pour les dystrophinopathies, une étude en western blot est généralement nécessaire pour confirmer le diagnostic. Un grand nombre des protéines impliquées sont en relation avec le complexe membranaire de la dystrophine. À ce jour, dans les formes récessives, une altération génétique a été démontrée dans les gènes codant

Tableau 2.

Dystrophies des ceintures autosomiques dominantes.

Symbole	Localisation du gène	Protéine déficiente	IHC et western blot
LGMD1A	5q31	Myotiline	Non fiable pour le diagnostic
LGMD1B	1q11-21	Lamines A/C	Non fiable pour le diagnostic
LGMD1C	3p25	Cavéoline 3	Déficit
LGMD1D	7q	?	-
LGMD1E	6q23	?	-
LGMD1F	7q32	?	-
LGMD1G	4p21	?	-

IHC : immunohistochimie ; LGMD : *limb girdle muscular dystrophy*.**Tableau 3.**

Dystrophies des ceintures autosomiques récessives.

Symbole	Localisation du gène	Protéine déficiente	IHC et western blot
LGMD2A	15q15.1	Calpaïne 3	Western blot uniquement
LGMD2B	2p13	Dysferline	Disponibles
LGMD2C	13q12	γ -sarcoglycane	Disponibles
LGMD2D	17q12-q21.33	α -sarcoglycane	Disponibles
LGMD2E	4q12	β -sarcoglycane	Disponibles
LGMD2F	5q33	δ -sarcoglycane	Disponibles
LGMD2G	17q11-q12	Téléthonine	IHC possible
LGMD2H	9q31-34	TRIM32	-
LGMD2I	19q13.3	FKRP	IHC de l' α -dystroglycan (diagnostic indirect)
LGMD2J	2q31	Titine	Non fiables pour le diagnostic
LGMD2K	9q34	POMT1	IHC de l' α -dystroglycan (diagnostic indirect)
LGMD2L	11p14.3	Anoctamine 5	-
LGMD2M	9q31	Fukutine	IHC de l' α -dystroglycan (diagnostic indirect)
LGMD2N	14q24	POMT2	IHC de l' α -dystroglycan (diagnostic indirect)

IHC : immunohistochimie ; LGMD : *limb girdle muscular dystrophy*.

les sarcoglycanes α (LGMD2D), β (LGMD2E), γ (LGMD2C) et δ (LGMD2F), protéines faisant partie du complexe de la dystrophine, la calpaïne-3 (LGMD2A), la dysferline (LGMD2B), et plus récemment la téléthonine ou *titin-cap* (LGMD2G), la protéine TRIM32 (LGMD2H), la FKRP (LGMD2I) et la majorité des autres gènes impliqués dans les dystrophies musculaires congénitales par anomalies de la O-glycosylation de l' α -dystroglycan, la titine (LGMD2J) et l'anoctamine 5 (LGMD2L). Dans les formes autosomiques dominantes, la myotiline (LGMD1A), les lamines A/C (LGMD1B) et la cavéoline 3 (LGMD1C) sont impliquées, mais de nombreux locus sont encore orphelins de gène. On remarque que beaucoup de ces gènes sont impliqués dans d'autres phénotypes cliniques ou morphologiques, et inversement des anomalies moléculaires différentes peuvent aboutir au même phénotype, c'est pourquoi certains auteurs tendent vers une classification plus moléculaire (« cavéolinopathies », « dysferlinopathies », etc.). Les aspects histologiques de quelques unes de ces affections sont décrits.

Sarcoglycanopathies

Les images histologiques de ces maladies sont très proches de celles de la maladie de Duchenne (pour revue [55]). On retrouve donc une variation importante de la taille des fibres, des fibres hypertrophiques, des centralisations nucléaires, des segmentations, des nécroses-régénérations, des images de phagocytose, une fibrose endomysiale et une involution adipeuse. Des infiltrats inflammatoires endomysiaux (25 % des

cas) sont plus rarement retrouvés. En immunohistochimie et en western blot, des anomalies de l'expression de l'ensemble des sarcoglycanes (mais prédominant sur la protéine déficiente) sont généralement observées car le déficit de l'une des sarcoglycanes empêche la formation normale du complexe des sarcoglycanes. À l'inverse, l'expression de la dystrophine est normale. Dans le cas des α -sarcoglycanopathies, l'intensité du déficit est corrélée à la sévérité clinique. Les β , γ et δ -sarcoglycanopathies s'observent chez l'enfant mais les α -sarcoglycanopathies peuvent s'observer à tout âge.

Calpaïnopathies

La biopsie musculaire est dystrophique et un élément particulièrement fréquemment observé est la présence de « fibres lobulées » visibles avec la coloration de la NADH-TR [56]. L'immunohistochimie n'est pas contributive. Le western blot révèle habituellement une absence de calpaïne, mais il peut parfois être normal en présence de certaines mutations. À noter qu'il existe d'assez nombreuses causes de calpaïnopathies secondaires (myopathie facio-scapulo-humérale, dysferlinopathies).

Dysferlinopathies

Elles comprennent la myopathie de Miyoshi (cf. infra) et la dystrophie des ceintures LGMD2B [57]. Des gènes modulateurs pourraient expliquer les différences de phénotypes entre les individus atteints. La biopsie musculaire présente les caractéristiques d'une dystrophie musculaire, mais les infiltrats inflammatoires y sont plus fréquents. Dans certains cas, on observe des dépôts amyloïdes dans la paroi des vaisseaux [58]. L'immunohistochimie et le western blot permettent d'en faire le diagnostic.

Cavéolinopathies

En 1998, Minetti et al. décrivent pour la première fois une mutation de la cavéoline 3 dans deux familles de dystrophies des ceintures de transmission autosomique dominante [59]. Depuis, la cavéoline 3 a été impliquée dans de nombreux autres phénotypes parmi lesquels des myopathies distales, des *rippings* musculaires, des cardiomyopathies hypertrophiques et des hyperCKémies isolées [60]. Dans certains cas, en particulier peu ou asymptomatiques, la biopsie musculaire peut être normale mais l'immunohistochimie permet alors le diagnostic.

LGMD par mutations de FKRP

La biopsie musculaire peut montrer un aspect dystrophique ou des lésions myogènes mineures. L'immunohistochimie permet une orientation diagnostique indirecte en montrant une diminution de l'expression de la forme glycosylée de l' α -dystroglycane, mais c'est l'étude moléculaire qui peut rattacher cette anomalie à une mutation du gène FKRP [61].

Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss

La dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss est caractérisée cliniquement par une triade qui associe une faiblesse musculaire au départ huméropéronière, des rétractions tendineuses précoces et une atteinte cardiaque avec troubles de la conduction. Elle peut se transmettre selon un mode récessif lié à l'X, ou autosomique dominant ou récessif. La forme liée à l'X est causée par une mutation dans le gène EMD codant l'émerine [62], tandis que dans les formes autosomiques dominantes et récessives le gène LMNA codant la lamine A /C a été impliqué [63]. Récemment, le gène FHL1 et les gènes codant les nesprines 1 et 2 ont également été incriminés, respectivement dans des formes liées à l'X et les formes dominantes [64]. Dans tous les cas, la biopsie musculaire montre des lésions peu spécifiques. L'histologie est généralement celle d'un muscle dystrophique. L'utilisation d'un anticorps antiémerine permet de faire le diagnostic des formes de transmission liée à l'X, en montrant une absence complète de cette protéine chez les sujets atteints tandis que les mères transmettrices ont une expression en mosaïque de l'émerine. Le diagnostic peut également être effectué sur cellules de la muqueuse buccale et fibroblastes. La lamine A/C peut être détectée en immunohistochimie, mais les résultats de cette

Tableau 4.
Myopathies distales.

Affection / symbole	Localisation du gène	Protéine déficiente	IHC et western blot
Myopathie de Miyoshi / MM	2p12-14	Dysferline	Disponibles
Myopathie de type Udd (atteinte tibiale) / TMD	2q31	Titine	Non fiables pour le diagnostic
Myopathie distale avec vacuoles bordées (Nonaka) / NM et myopathies à inclusions héréditaires / IBM2	9p12-p11	GNE	-
Myopathie distale autosomique dominante (Laing) / MPD1	14q11.2	<i>Myosin heavy chain 7</i> (MYH7)	Non fiables pour le diagnostic
Myopathie distale avec atteinte des cordes vocales / MPD2	5q31	?	-
Myopathie distale à début adulte / MPD3	8q22-q11	?	-
Myopathie distale de Welander / WDM	2p13	?	-
Myopathie distale avec pes cavus et aréflexie	19p13	?	-
Myopathie distale avec mutation de la myotiline	5q31	Myotiline	Non fiables pour le diagnostic
Myopathie distale avec mutation de la nébuline	2q22	Nébuline	Non fiables pour le diagnostic
Myopathie distale avec mutation de la cavéoline 3	3p25	Cavéoline 3	IHC disponible
Myopathie distale de début tardif de type Markesbery-Griggs	10q22	ZASP	-
Myopathie distale avec mutation de la dynamine 2	19p13.2	Dynamine 2	-

IHC : immunohistochimie.

technique ne sont pas fiables et le diagnostic repose sur l'étude génétique. Pour information, le phénotype clinique des lamino-pathies n'est pas limité aux dystrophies musculaires mais est beaucoup plus large, comportant même des affections non musculaires.

Myopathies distales

Il en existe de nombreux types (Tableau 4). Beaucoup d'entre elles sont alléliques de formes de dystrophies musculaires des ceintures : il s'agit de la myopathie de Miyoshi qui est liée à des mutations du gène de la dysferline [65], de la myopathie tibiale de Udd liée à des mutations du gène de la titine [66] et des myopathies distales liées à des mutations dans les gènes de la cavéoline et de la myotiline. Dans ces formes, la biopsie musculaire montre des altérations myopathiques ou dystrophiques sans vacuoles bordées. D'autres formes sont alléliques de myopathies congénitales comme la myopathie distale de Laing (mutations dans le gène MYH7) [67] ou la myopathie distale avec mutation des gènes codant la nébuline, la dynamine 2 ou la ZASP.

Un dernier groupe correspond aux myopathies distales avec vacuoles bordées aussi appelés myopathies à inclusions héréditaires. La biopsie musculaire montre des remaniements myogènes associés à des vacuoles bordées et des inclusions identiques à celles observées dans la myosite à inclusion sporadique, mais

l'inflammation y est rare. Il s'agit d'un groupe d'affections génétiquement hétérogènes, à hérité autosomique dominante ou récessive. La forme la mieux connue est celle liée aux mutations dans le gène GNE (UDP-N-acétylglucosamine 2-épimerase/N-acétylmannosamine kinase) qui se traduit par une myopathie autosomique récessive épargnant le quadriceps [68].



Autres myopathies héréditaires



Myopathie vacuolaire liée à l'X

Décrite en 1988 par Kalimo sous le nom de « myopathie liée à l'X avec autophagie excessive », cette affection débute dans l'enfance par une faiblesse des muscles proximaux des membres inférieurs lentement ou non progressive [69]. Au début, l'hypertrophie des mollets et l'augmentation des CK peuvent orienter à tort le clinicien vers une dystrophie musculaire de Becker. La biopsie musculaire est caractérisée par une inégalité de taille des fibres, certaines d'entre elles étant hypertrophiques, et surtout par la présence de petites granulations basophiles dans le cytoplasme, formant parfois de véritables vacuoles bordées [70]. Il n'y a pas de nécrose ni d'inflammation. Les vacuoles sont marquées par la coloration de la phosphatase acide. Des dépôts calciques anormaux visibles avec la coloration de l'alizarine red S s'observent dans le contenu et en périphérie des vacuoles. En microscopie électronique, on observe de nombreuses vacuoles autophagiques sous-sarcolemmiques, certaines d'entre elles étant en cours d'exocytose, des dédoublements de la membrane basale en périphérie des fibres anormales. En immunohistochimie, les bordures des vacuoles expriment la dystrophine, la spectrine et la laminine, suggérant que certaines d'entre elles sont formées par invagination du sarcolemme. De plus, des dépôts de complexe d'attaque membranaire sont observés à la surface des cellules musculaires, plus rarement à l'intérieur, sans que l'on sache actuellement leur rôle exact dans la pathogénie de cette affection. Le gène de la myopathie vacuolaire liée à l'X, localisé en Xq28, est en cours d'identification.

Maladie de Danon

Dans cette pathologie, les lésions histologiques sont identiques à celles observées dans la myopathie vacuolaire liée à l'X, mais les patients présentent en plus de la symptomatologie musculaire une cardiomyopathie et un retard mental. Cette affection de transmission autosomique dominante liée à l'X est due à des mutations dans le gène LAMP2 [71].

Canalopathies

Les paralysies périodiques, hyperkaliémiques (canalopathie sodium) et hypokaliémiques (canalopathie calcium, potassium ou plus rarement sodium), présentent la même image histologique : ce sont des myopathies vacuolaires, dont les vacuoles sont centralisées et généralement optiquement vides et positives pour la phosphatase alcaline. En immunohistochimie, les vacuoles sont marquées par les anticorps antidystrophine et de façon plus inconstante par les anticorps antimérosine. En microscopie électronique, on observe des vacuoles autophagiques associées à des agrégats tubulaires.

Les myotonies non dystrophiques, de type Thomsen ou Becker, sont des canalopathies chlore. La biopsie musculaire est normale ou ne présente pas de lésions spécifiques.

Pathologies musculaires de diagnostic clinique et génétique

Les progrès récents de la génétique ont permis, pour certaines pathologies dont le phénotype clinique est évocateur et la génétique d'accès facile, de proposer en première intention une confirmation moléculaire de la pathologie suspectée sans recours préalable à la biopsie musculaire. Il s'agit de la dystrophie myotonique de Steinert, de la myopathie oculopharyngée, et la myopathie facio-scapulo-humérale. Il est donc très rare à l'heure actuelle d'avoir à examiner une biopsie musculaire de patients présentant l'une de ces affections ; néanmoins, cela

arrive parfois lorsque le diagnostic n'a pas été évoqué cliniquement. Les altérations observées sont le plus souvent non spécifiques, mais certains éléments peuvent aider à en faire le diagnostic.



Dystrophie myotonique de Steinert

La biopsie musculaire révèle des anomalies non spécifiques mais dont l'association est évocatrice : inégalité de taille des fibres, atrophie des fibres de type I avec fibres à contours arrondis, nombreux noyaux centralisés, fibres annulaires et masses sarcoplasmiques. Il n'y a pas de fibres nécroticorégénératives et l'involution fibroadipeuse est modérée. Chez le nouveau-né, la différenciation des divers types de fibres est imparfaite, avec prédominance des fibres de type I. C'est au cours de la deuxième année de vie que peuvent apparaître les masses latérales et des fibres annulaires, ainsi qu'une disproportion des types de fibres avec hypotrophie de type I. Dans les autres types de dystrophies myotoniques, on observe surtout une inégalité de taille des fibres et des centralisations nucléaires.



Myopathie oculopharyngée

La biopsie musculaire montre des altérations myopathiques peu spécifiques, ainsi que des vacuoles bordées situées préférentiellement dans les fibres atrophiques, associées ou non à des inclusions cytoplasmiques congophiles. De volumineux noyaux à nucléoplasme clair sont occasionnellement visibles dans les fibres musculaires. Mais l'élément le plus intéressant est la présence en microscopie électronique d'inclusions intranucléaires constituées de filaments de 8 nm de diamètre disposés en palissade. Par ailleurs, des filaments de 16 à 20 nm de diamètre identiques à ceux observés dans la myosite à inclusions sont visibles. Cette myopathie a été récemment rattachée à la répétition anormale de triplets GCG dans le gène codant la protéine *polyA-binding protein nuclear 1* (PABPN1), une protéine impliquée dans la polyadénylation des acides ribonucléiques (ARN) messagers (pour revue [72]).

Myopathie facio-scapulo-humérale

La biopsie ne montre le plus souvent que des anomalies mineures. La particularité de cette affection est qu'il existe des formes inflammatoires comportant un infiltrat mononucléé pouvant faire évoquer à tort le diagnostic de polymyosite. La transmission est autosomique dominante, mais l'altération moléculaire est inhabituelle ; il s'agit d'une diminution significative du nombre de séquences répétées d'ADN d'une structure polymorphe, appelée « D4Z4 » qui se situe à l'extrémité du bras long du chromosome 4 [73].

Myopathies inflammatoires et dysimmunitaires

La DM et la PM sont les deux formes majeures de myopathies inflammatoires idiopathiques (pour revue [74]). Elles diffèrent histologiquement aussi bien que cliniquement. Il n'y a pas de différence histologique entre les formes primaires et les formes paranéoplasiques de DM et de PM. La distribution des infiltrats inflammatoires et le typage immunohistochimique sont différents dans les deux conditions. Il s'agit de pathologies dysimmunitaires, mais l'étiologie précise des DM et des PM est inconnue. Certaines cas peuvent être associés à des connectivites identifiées (lupus érythémateux disséminé, périartérite noueuse, sclérodermie, arthrite rhumatoïde, syndrome de Goujerot-Sjögren, syndrome de Sharp). Dans quelques cas exceptionnels, une étiologie virale a été mise en évidence, mais globalement les études en biologie moléculaire n'ont pas permis d'incriminer un virus particulier. Certaines DM peuvent être induites par la pénicillamine.

Le classement de la myosite à inclusions dans les myopathies inflammatoires est discuté, mais pour l'instant, en raison de la présence d'infiltrats inflammatoires et de l'absence d'autre cause prouvée, elle reste traitée avec ce groupe de pathologies. Des entités nouvelles d'origine dysimmune possible ou probable ont été individualisées ces dernières années : la myopathie nécrosante auto-immune, la myopathie inflammatoire avec macrophages abondants (IMAM), la myofasciite à macrophages.

Dermatomyosite

Dans cette pathologie, les cibles majeures de l'attaque dysimmune sont les vaisseaux, en particulier les capillaires des muscles et de la peau, et éventuellement d'autres organes (poumon, tube digestif, cœur). L'immunité est essentiellement humorale. L'activation du complément entraîne le dépôt du complexe d'attaque membranaire sur l'endothélium des vaisseaux puis l'inflammation péricapillaire, les capillaires disparaissent et l'ischémie induit les modifications de la structure interne des fibres musculaires. L'altération des cellules endothéliales des artérioles induit la thrombose et les infarctus à distance. On ne peut cependant exclure avec certitude une attaque directe des fibres musculaires. Les aspects histologiques découlent de cette hypothèse physiopathologique. Il y a souvent de nombreuses fibres nécroticorégénératives (Fig. 5A). Les infiltrats mononucléés sont périsvasculaires et dans les septas autour des fascicules (Fig. 5B). Il y a souvent un œdème interstitiel marqué. L'atrophie périfasciculaire (Fig. 5C) est un signe pathognomonique, présente dans la quasi-totalité des cas de DM de l'enfant et presque la moitié des cas de l'adulte. Les fibres périfasciculaires atrophiques présentent de nombreuses similitudes avec les fibres musculaires en régénération comme l'expression de la phosphatase alcaline (Fig. 5D), des isoformes de molécules d'adhésion cellulaire *neural cell adhesion molecule* (NCAM) et des molécules de myosines développementales, ce qui suggère que les fibres de l'atrophie périfasciculaire pourraient représenter une forme particulière de régénération. L'atteinte vasculaire (Fig. 5E) est marquée, avec des thromboses et nécroses artériolaires, et une perte des capillaires. Il s'ensuit une nécrose groupée de fibres, de type infarctus, avec des aspects de fibres « fantômes » et une phagocytose par les macrophages. La microscopie électronique, qui n'a pas de véritable intérêt diagnostique dans ce contexte, révèle les pertes myofibrillaires focales, des bavures de strie Z ou une perte des filaments de myosine de la bande A. La présence d'inclusions tubuloréticulaires (Fig. 5H) dans les cavités du réticulum lisse des cellules endothéliales témoigne encore de cette atteinte vasculaire de la DM. Les études immunohistochimiques ont été très utiles au diagnostic et à la clarification de la pathogénie ; en immunofluorescence, des dépôts d'immunoglobulines G et M, et de fraction de C3, s'accumulent dans les veinules et les parois artériolaires ; en immunohistochimie, avec un anticorps dirigé contre le complexe d'attaque membranaire C5b-9 du complément (Fig. 5F), on observe une accumulation de ce complexe dans les petits vaisseaux intramusculaires ; il existe une corrélation significative entre ces dépôts et les fibres ischémisées. Ceci indique bien le rôle primaire et précoce du complément dans l'atteinte vasculaire de la DM, mais on ignore encore le processus initial responsable du dépôt immun. Le phénotype des cellules inflammatoires a été largement étudié ; dans la DM, la réponse effectrice est essentiellement humorale, avec une majorité de lymphocytes B dans les infiltrats périmyosiaux. Les T8 sont plus nombreux que les T4. Les macrophages représentent environ un tiers des cellules inflammatoires et les cellules *natural killers* sont très rares. En situation normale, les antigènes HLA (*human leukocyte antigen*) de classe I ne sont pas exprimés à la surface des fibres musculaires, à l'exception des fibres en régénération. À l'inverse, en cas de DM, leur expression s'observe soit dans les fibres en bordure des fascicules et dans les fibres de l'atrophie périfasciculaire (Fig. 5G), soit de façon plus diffuse avec souvent un renforcement périfasciculaire. Ils permettent l'action cytotoxique des lymphocytes T8. Dans les cas difficiles avec forte suspicion clinique de DM mais une biopsie musculaire dépourvue d'infiltrat inflammatoire voire normale, la surexpression des antigènes HLA de classe I détectable en immunohistochimie est très suggestive d'une myopathie inflammatoire [75].

Des modifications de l'expression des molécules d'adhésion ont également été observées : surexpression de *intercellular adhesion molecule* (ICAM) 1 par les cellules inflammatoires et endothéliales, et apparition de *lymphocyte function associated* (LFA) 3 et ICAM-1 sur les fibres musculaires atrophiques. Certaines cytokines comme la *monocyte chemoattractant protein-1*

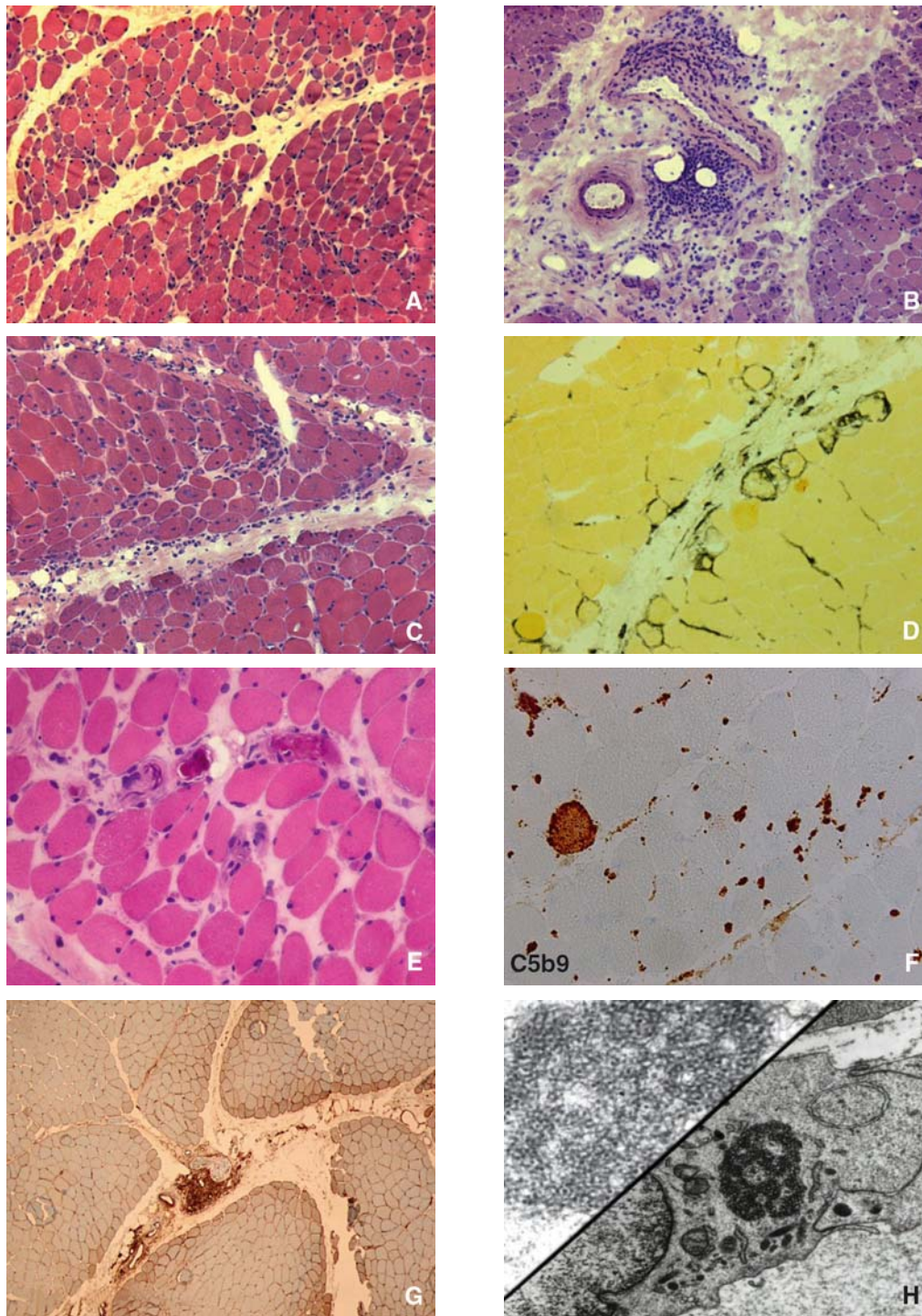


Figure 5. Dermatomyosite.

A. Nombreuses fibres nécroticorégénératives disséminées, œdème du secteur interstitiel (hématoxyline-éosine $\times 150$).

B. Infiltrat inflammatoire périvasculaire à prédominance lymphocytaire (hématoxyline-éosine $\times 150$).

C. Atrophie périfasciculaire typique (hématoxyline-éosine $\times 250$).

D. De nombreuses fibres de l'atrophie périfasciculaire sont positives pour la phosphatase acide, témoignant de leur nature régénérative ($\times 250$).

E. Présence de microthrombi dans les capillaires (hématoxyline-éosine $\times 400$).

F. Immunoréactivité anormale du complexe d'attaque membranaire, réalisant des microthrombi dans les capillaires, des dépôts sur les membranes des fibres et une hyperpositivité des fibres nécrotiques (immunohistochimie $\times 400$).

G. Hyperexpression de l'antigène *human leukocyte antigen* (HLA) de classe 1 par les fibres périfasciculaires (immunohistochimie $\times 100$).

H. Inclusion tubuloréticulaire dans une cellule endothéliale d'un capillaire ($\times 36\ 000$ et $\times 80\ 000$).

(MCP-1) ou le *transforming growth factor* (TGF) β sont surexprimées, renforçant encore l'importance des phénomènes dysimmunitaires [76].



Polymyosite

Dans la PM, les infiltrats inflammatoires s'observent essentiellement à l'intérieur des fascicules. Les fibres nécrotiques ne

se présentent pas sous forme de petits groupes, mais elles sont dispersées et isolées, et pas obligatoirement proches des infiltrats inflammatoires. Il n'y a pas d'atrophie périfasciculaire ni de lésions ischémiques. Les fibres atrophiques sont le plus souvent de type II. La régénération est calquée sur la nécrose. Il n'y a pas d'altération vasculaire. En revanche, il existe une invasion partielle des fibres musculaires non nécrotiques par des cellules

inflammatoires mononucléées. Les marqueurs immunohistochimiques montrent que ces cellules invasives correspondent à des lymphocytes activés cytotoxiques, des macrophages et quelques cellules *natural killers*. Ces lymphocytes cytotoxiques sont habituellement des T8. Ils ont une expansion locale clonale déclenchée par un autoantigène muscle-spécifique inconnu qui leur est présenté à la surface de la fibre musculaire par le complexe majeur d'histocompatibilité I. La lyse des fibres musculaires est déclenchée par la sécrétion de perforines par les lymphocytes CD-8. L'expression du HLA de classe I a une répartition plus diffuse que dans la DM ; c'est aussi un bon élément diagnostique si les infiltrats inflammatoires sont absents [75]. Enfin, la fibrose peut être importante dans les formes subaiguës. L'altération des fibres musculaires est à médiation cellulaire et cytotoxique par les lymphocytes et les macrophages après passage à travers la membrane basale des fibres musculaires et réalisation de l'invasion partielle de fibres non nécrotiques. Comme dans les DM, des anomalies de l'expression des molécules d'adhésion sont visibles : expression anormale de *vascular cellular adhesion molecule* (VCAM) 1 sur les cellules endothéliales, de ICAM-1 et LFA-3 sur les fibres musculaires avec invasion partielle et surexpression de ICAM-1, *platelet endothelial adhesion molecule* (PECAM) 3 et LFA-3 par les cellules inflammatoires. Les chémokines *macrophage inflammatory protein* (MIP) 1 α et à moindre degré MCP-1 sont surexprimées dans les cellules inflammatoires et la matrice extracellulaire à proximité [76].

Les difficultés du diagnostic histologique dans ces myopathies inflammatoires classiques relèvent de plusieurs causes : absence d'infiltrat inflammatoire liée au caractère focal des lésions, lésions vasculaires insuffisantes dans la DM, distinction difficile entre nécrose et invasion partielle, conduisant parfois à un risque d'erreur ou à une interprétation dans les limites de la normalité.

Myosite à inclusions

Il s'agit d'une myopathie lentement progressive du sujet âgé, qui affecte les muscles proximaux et distaux et se caractérise à la biopsie musculaire par la présence de vacuoles bordées (Fig. 6A, B), associées à des inclusions et des dépôts congophiles (Fig. 6C) cytoplasmiques, beaucoup plus rarement nucléaires dans les fibres musculaires (pour revue [77-80]). Des cellules inflammatoires mononucléées, lymphocytes et macrophages sont présentes dans l'endomysium et réalisent des invasions partielles de fibres musculaires non nécrotiques (Fig. 6A). L'inflammation possède les mêmes caractéristiques que celle observée dans les PM puisqu'il s'agit majoritairement de lymphocytes T CD-8. Des nécroses-régénérations, un aspect de pseudodénervation (Fig. 6D), des corps cytoplasmiques et une involution fibroadipeuse peuvent également être observés. De nombreuses fibres *ragged-red* sont parfois présentes, témoignant de la dysfonction mitochondriale secondaire souvent associée. Les fibres adjacentes aux invasions partielles expriment les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de type I. De nombreuses protéines peuvent être mises en évidence dans les inclusions ou les dépôts congophiles par des techniques d'immunohistochimie : l'ubiquitine, la protéine β -amyloïde et son précurseur APP, l' α -antichymotrypsine, l'apolipoprotéine E, les protéines prions, la protéine tau hyperphosphorylée, SMI31 (Fig. 6E) et la préséniline 1 [81, 82]. L'expression de l'antigène HLA de classe I peut être focale autour des infiltrats inflammatoires ou diffuse (Fig. 6F). En ultrastructure, on observe des faisceaux de filaments anormaux de 16 nm de diamètre, cytoplasmiques et nucléaires, souvent à proximité de formations pseudo-myéliniques correspondant aux vacuoles bordées (Fig. 6G à I).

Il arrive que les vacuoles bordées soient rares et l'inflammation prédominante, conduisant à tort au diagnostic de PM. Le phénotype clinique et la non-réponse aux traitements immunosuppresseurs doivent alors conduire à remettre en question le diagnostic. L'involution adipeuse peut être très importante et rendre la biopsie difficilement interprétable, et il faut dans certains cas recourir à une seconde biopsie dans un autre

territoire choisi à l'aide de l'imagerie musculaire pour parvenir au diagnostic. Enfin, il faut savoir que les vacuoles bordées ne sont absolument pas spécifiques de la myosite à inclusions puisque on les retrouve dans les myopathies héréditaires à vacuoles bordées, la myopathie oculopharyngée, les syndromes postpoliomyélitiques, le syndrome de Marinesco-Sjögren, les myopathies myofibrillaires, certains cas de dystrophies musculaires ou de dénervation entre autres.

La cause exacte de la myosite à inclusions reste inconnue. Il est probable qu'à l'origine de cette affection coexistent des phénomènes dysimmunitaires, avec une toxicité cellulaire relayée par les lymphocytes T, et des phénomènes dégénératifs représentés par la vacuolisation des fibres musculaires et l'accumulation de protéines anormales qui ont conduit certains auteurs à rapprocher la myosite à inclusions de la maladie d'Alzheimer [82]. Le facteur déclenchant de ces phénomènes n'a pas été identifié ; une prédisposition génétique, une cause métabolique ou un agent rétroviral pourraient éventuellement être en cause [81].



Myopathies nécrosantes auto-immunes

Les myopathies nécrosantes auto-immunes sont d'individualisation récente. Elles étaient vraisemblablement autrefois confondues avec des formes rhabdomyolytiques pures de PM. Elles peuvent être paranéoplasiques ou isolées et, dans ce dernier cas, elles sont fréquemment associées à la présence d'anticorps anti-SRP (*signal recognition particule*) [83]. Une atteinte respiratoire ou plus rarement cardiaque est possible. La résistance aux immunosuppresseurs est fréquente. À l'histologie musculaire, il y a de nombreuses fibres nécrotiques et régénératives. Un autre élément évocateur est la présence d'une microangiopathie associant une raréfaction capillaire, un élargissement des vaisseaux et des microthrombi de complexe d'attaque membranaire C5b9 [84], voire un aspect en « tuyau de pipe » [85, 86]. Le C5b9 peut également être exprimé à la surface des fibres musculaires. Il n'y a pas d'atrophie périfasciculaire. Les infiltrats inflammatoires sont absents ou rares, sans invasion partielle de fibres non nécrotiques. L'expression de l'antigène HLA de classe I est variable : elle est habituellement absente ou très focale, mais quelques cas avec une expression sur la majorité des fibres musculaires ont été rapportés.

Myopathies inflammatoires avec macrophages abondants

L'IMAM présente quelques caractéristiques histologiques communes avec la DM, mais les macrophages y sont prédominants. Il s'agit de coulées de macrophages non cohésifs, qui touchent le péri-mysium mais aussi, et de manière importante, le fascia et le tissu adipeux péri-musculaire [87]. Il n'y a pas d'atrophie périfasciculaire et les fibres nécroticorégénératives sont rares en comparaison de l'abondance des éléments inflammatoires. Un petit nombre de cas ont été rapportés et actuellement il est difficile de savoir s'il s'agit d'une forme particulière de DM ou d'une entité à part entière.



Myofasciite à macrophages

La myofasciite à macrophages est une entité décrite en 1998, diagnostiquée sur la présence, sur la biopsie musculaire, de nappes de macrophages à cytoplasme finement granuleux et PAS positif infiltrant le tissu interstitiel musculaire à partir du fascia, en l'absence de nécrose [88-90]. En microscopie électronique, des paillettes métalliques de nature aluminique sont observées dans les macrophages, ce qui a amené à incriminer les vaccins à adjuvant de type hydroxyde d'alumine, en particulier le vaccin contre l'hépatite B. Par conséquent, la biopsie doit être réalisée dans le muscle deltoïde gauche, et doit absolument comporter le muscle et son fascia. Les lésions histologiques sont restreintes à la zone vaccinale (deltoïde ou quadriceps habituellement) et si cette pathologie est recherchée la biopsie doit absolument être faite dans le muscle où le patient a été vacciné et comporter un morceau de fascia. Les patients porteurs de lésions de myofasciite à macrophages se plaignent généralement

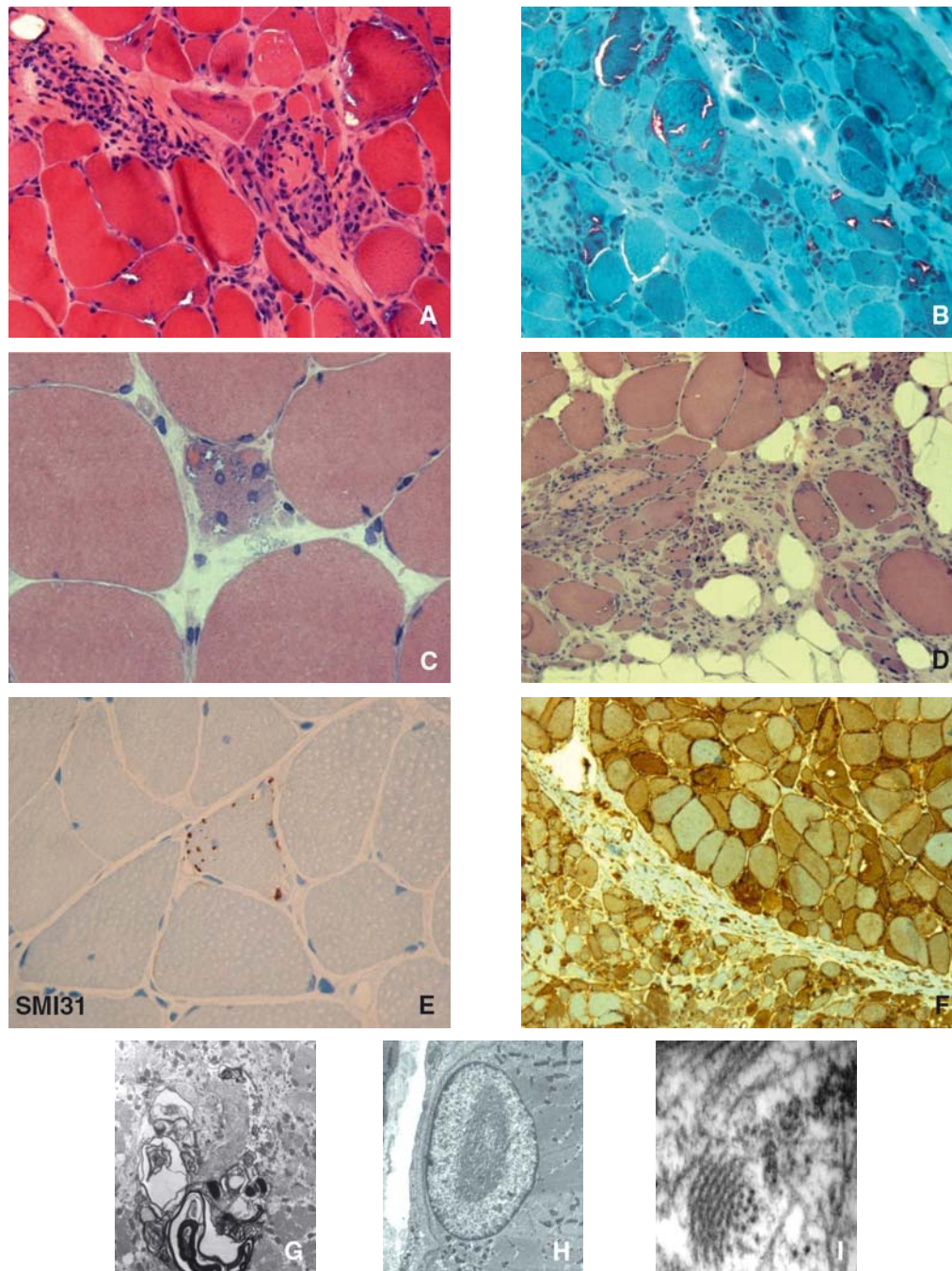


Figure 6. Myosite à inclusions.

A, B. Présence de vacuoles bordées associées à des infiltrats inflammatoires (hématoxyline-éosine $\times 400$ et $\times 250$).

C. Inclusion anormale au contact de vacuoles bordées (hématoxyline-éosine $\times 800$).

D. Aspect pseudoneurogène et involution adipeuse marquée dans une myosite à inclusions évoluée (hématoxyline-éosine $\times 200$).

E. Immunoréactivité des inclusions avec un anticorps anti-SMI31 (immunohistochimie $\times 630$).

F. Expression diffuse dans ce cas de l'antigène *human leukocyte antigen* (HLA) de classe I ($\times 150$).

G. Ultrastructure d'une vacuole bordée montrant des inclusions pseudomyéliniques et une accumulation de faisceaux de filaments fins de 16 nm de diamètre (microscopie électronique, $\times 10\ 000$).

H. Inclusion de filaments anormaux de 16 nm dans un noyau d'une fibre musculaire (microscopie électronique, $\times 5\ 000$).

I. Détails des filaments anormaux qui prennent parfois l'aspect de filaments pairs hélicoïdaux (microscopie électronique, $\times 30\ 000$).

de myalgies diffuses et d'une fatigue chronique. Le caractère très localisé des lésions comparé au caractère diffus et non spécifique de la symptomatologie clinique fait actuellement de la myofasciite à macrophages une entité controversée, et la pathogénicité réelle des lésions musculaires de myofasciite à macrophages est très discutée. Ces lésions ont plusieurs fois été rapportées chez des patients porteurs d'une autre pathologie musculaire bien définie et dans ces cas pourraient avoir été découvertes de façon « incidentelle ».

Myosites infectieuses

Les parasitoses les plus fréquentes sont la trichinose, la cysticercose et la toxoplasmose. Les myosites bactériennes sont très rares et répondent à des abcès musculaires.

Les deux principaux types de myopathies observés chez le sujet VIH sont une polymyosite indiscernable de celle des sujets séronégatifs et des lésions de myopathie mitochondriale en relation avec la toxicité de la zidovudine.

Myopathies métaboliques

Glycogénoses

Les glycogénoses sont un groupe d'affections multisystémiques rares, cliniquement hétérogènes, liées à une anomalie génétique du métabolisme du glucose ou du glycogène (pour revue [91, 92]). Elles sont classées de I à XIII mais la classification n'est véritablement consensuelle que jusqu'à la glycogénose de type VII. La majorité ont une expression principalement hépatique, mais certaines d'entre elles se présentent comme des affections musculaires exclusives ou en association avec une atteinte hépatique. L'atteinte musculaire se présente le plus souvent sous forme d'une intolérance à l'effort, plus rarement d'un déficit musculaire fixé à prédominance proximale. La biopsie musculaire complétée d'une analyse biochimique donne souvent la clé du diagnostic, en montrant un aspect de myopathie vacuolaire avec surcharge en glycogène sous-sarcolemmique et intermyofibrillaire. La coloration par le PAS est en général très positive, de façon diffuse et au sein des vacuoles. Il faut confirmer la surcharge par la mesure du taux de glycogène dans les fibres musculaires et doser les enzymes impliquées dans le métabolisme du glycogène à la recherche de l'enzyme déficiente, qui peut parfois ne pas être mise en évidence. Dans ce chapitre ne sont décrites au plan morphologique que les glycogénoses à expression musculaire les plus fréquentes et susceptibles d'être rencontrées en pratique courante : la maladie de Pompe (glycogénose de type II), la maladie de McArdle (glycogénose de type V), le déficit en phosphorylase b kinase, la maladie de Tarui et les déficits en enzymes débranchante (glycogénose de type IV) et branchante (glycogénose de type III).

Glycogénose de type II ou maladie de Pompe (17q23)

De transmission autosomique récessive liée à un déficit en maltase acide, elle comporte trois formes cliniques : une forme infantile rapidement fatale, une forme juvénile et une forme adulte révélées par un déficit des ceintures et comportant des troubles respiratoires (pour revue [93]). En histologie, on observe une myopathie vacuolaire (Fig. 7A à C) traduisant une surcharge lysosomiale avec accumulation de glycogène. La surcharge est massive dans les formes infantiles, mais beaucoup plus discrète dans les formes tardives. Rarement, la biopsie musculaire peut être normale. Les vacuoles réagissent donc fortement avec le PAS et la coloration de la phosphatase acide (Fig. 7D), confirmant leur nature lysosomiale. La microscopie électronique révèle la présence de produits de surcharge limités par une membrane (glycogénosome).

Glycogénose de type III ou maladie de Forbe de transmission autosomique récessive

Elle est en rapport avec un déficit en enzyme débranchante, entraînant une accumulation de glycogène à très courtes chaînes appelé « dextrine limite ». Classiquement, l'affection se manifeste généralement dès la petite enfance par des manifestations hépatiques plus ou moins associées à une atteinte musculaire se traduisant par un déficit des ceintures et une amyotrophie. L'histologie répond à une myopathie vacuolaire et l'étude ultrastructurale confirme l'accumulation de glycogène dans le sarcoplasme.

Glycogénose de type IV ou maladie d'Andersen

Liée à un déficit en enzyme branchante, elle est exceptionnelle. Elle entraîne une accumulation de glycogène anormal à chaînes longues, appelé « amylopectine ». L'affection est autosomique récessive, liée à des mutations dans le gène GBE1. Il s'agit habituellement d'une glycogénose multiviscérale de l'enfant mais plusieurs variants neuromusculaires, dont l'âge de début est très variable (périnatal jusqu'à l'âge adulte), ont été décrits ces dernières années [94]. La biopsie musculaire montre une accumulation de glycogène morphologiquement très particulière, représentée par des vacuoles contenant des inclusions pâles ou faiblement basophiles, en « verre dépoli », à

contour bien limité et qui ont la particularité d'être fortement PAS positives et résistantes à la diastase (Fig. 7E, F).

Glycogénose de type V ou maladie de McArdle

De transmission autosomique récessive, elle correspond à un déficit en myophosphorylase musculaire et se traduit classiquement chez l'adulte jeune par une intolérance à l'exercice avec un effet de « second souffle » [95] (pour revue [96]). Les lactates ne sont pas augmentés à l'effort. À l'histologie, des vacuoles optiquement vides sont visibles en position sous-sarcolemmiques (Fig. 7G). La coloration du PAS est anormalement positive dans les fibres musculaires, en particulier dans les vacuoles, confirmant la surcharge glycogénique (Fig. 7H). Le déficit enzymatique en phosphorylase musculaire est directement accessible à l'histoenzymologie (Fig. 7I).

Glycogénose de type VII ou maladie de Tarui

De transmission autosomique récessive, elle est liée à un déficit en phosphofructokinase. Comme la maladie de McArdle, elle se traduit cliniquement par une intolérance à l'exercice, mais en raison d'un déficit partiel de l'enzyme dans les hématies il s'y associe souvent d'autres manifestations en rapport avec une hémolyse, comme une arthrite goutteuse ou un ictère hémolytique. L'histologie est très proche de celle de la maladie de McArdle et le déficit en phosphofructokinase est également accessible à l'histoenzymologie.

Glycogénose de type VIII

De transmission autosomique récessive ou liée à l'X, elle est en relation avec un déficit en phosphorylase kinase. La biopsie musculaire est normale ou montre une accumulation de glycogène, avec une phosphorylase musculaire normalement positive. Le diagnostic est obtenu par dosage enzymatique sur tissu musculaire congelé.

Anomalies du métabolisme des lipides

La surcharge en lipides est fréquente et bien reconnaissable en histologie : il s'agit de microvacuoles dispersées dans le sarcoplasme, correspondant à de grosses gouttelettes lipidiques fortement colorées par la technique du noir Soudan, que l'on trouve dans les deux types de fibres. Il faut noter que la majorité des surcharges lipidiques observées sur les biopsies musculaires sont d'origine secondaire (maladie mitochondriale, traitement par corticoïdes, obésité), les anomalies primaires du métabolisme des acides gras étant des pathologies très rares. Il existe environ une quinzaine d'anomalies primaires du métabolisme des acides gras qui réalisent un groupe très hétérogène de maladies à présentation métabolique ou musculaire [97]. Ces dernières se traduisent par une rhabdomyolyse avec myoglobinurie, une perte d'énergie au jeûne et à l'exercice prolongé, et un déficit musculaire variable. Les quatre pathologies à expression musculaire les plus fréquentes et les mieux connues sont le déficit primaire en carnitine, le déficit en carnitine palmitoyl-transferase 2 (CPT2), le déficit en *very-long-chain acyl-CoA deshydrogenase* (VLCAD) et les lipidoses par surcharge en triglycérides. Le déficit en CPT2 a la particularité de montrer à l'histologie des foyers de rhabdomyolyse sans surcharge lipidique ; à distance d'un épisode aigu, la biopsie musculaire est en général normale.

Les neurolipidoses peuvent être responsables d'une surcharge lysosomiale en lipides complexes comme on l'observe au cours des gangliosidoses, de la maladie de Niemann-Pick, de la maladie de Fabry, de la fucosidose, de la céréoïde lipofuscinose et du déficit en vitamine E.

Cytopathies mitochondriales

Les mitochondriopathies ou cytopathies mitochondriales sont des maladies multisystémiques ou à expression tissu-spécifique dues à un déficit de la phosphorylation oxydative en rapport avec une anomalie de l'ADN mitochondrial (pour revue [98-100]). Celui-ci code 13 polypeptides appartenant aux complexes I, III, IV et V de la chaîne respiratoire mitochondriale, deux ARN ribosomiaux et 22 ARN de transfert. Les mitochondriopathies sont la conséquence d'altérations primitives de l'ADN

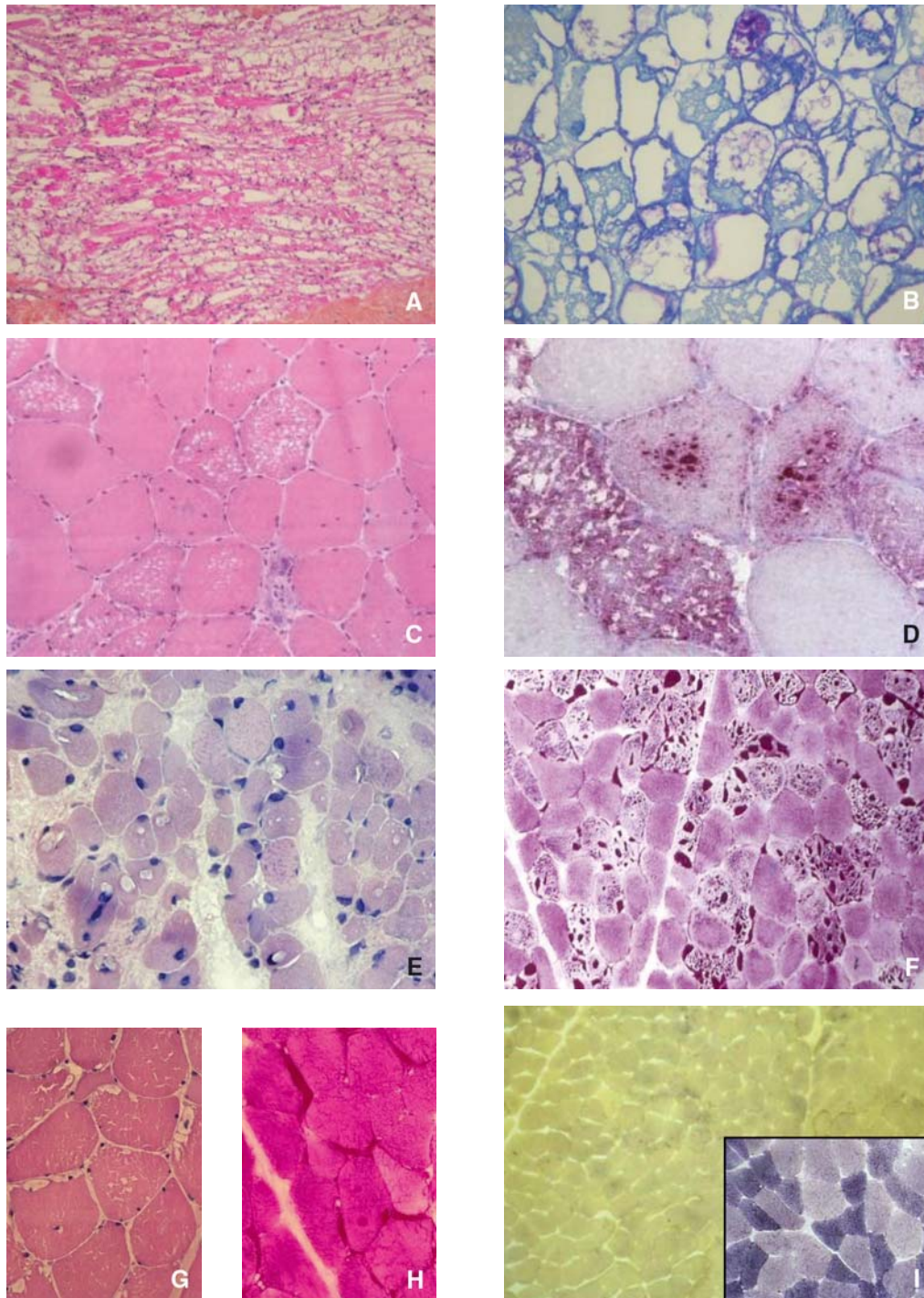


Figure 7. Glycogénoses.

A, B. Déficit en maltase acide, forme infantile. Toutes les fibres musculaires ont un aspect vacuolisé en rapport avec une surcharge massive en glycogène (hématoxyline-éosine $\times 100$ et bleu de toluidine $\times 800$).

C, D. Déficit en maltase acide, forme adulte. Aspect de myopathie vacuolaire (C) avec présence dans le cytoplasme des fibres de vacuoles réagissant fortement avec la coloration de la phosphatase acide (D) (hématoxyline-éosine $\times 200$ et phosphatase acide $\times 600$).

E, F. Déficit en enzyme branchante (glycogénose de type IV). Présence de vacuoles contenant un matériel anormal peu colorable, d'aspect en « verre dépoli » (hématoxyline-éosine $\times 250$). Ce matériel anormal est fortement coloré par la *periodic Schiff acid* ($\times 250$).

G à I. Maladie de Mac Ardle. Nombreuses vacuoles sous-sarcolemmiques (G) contenant un matériel *periodic Schiff acid* positif (H). Absence d'activité de la myophosphorylase dans les fibres musculaires (I). À titre de comparaison, activité normale de la myophosphorylase dans un muscle témoin (insert). (G, H. $\times 400$; I. $\times 200$).

mitochondrial ou sont secondaires à des anomalies de l'ADN nucléaire. Les altérations primitives peuvent être des réarrangements, en particulier des délétions simples (syndrome de Kearns-Sayre, CPEO) ou des mutations ponctuelles (LHON, MELAS, NARP, MERF, syndrome de Leigh, CPEO, myopathies avec ou sans diabète, syndrome diabète-surdité). Les anomalies de l'ADN nucléaire peuvent concerner des gènes codant des sous-unités des complexes de la chaîne respiratoire (myopathie infantile avec

déficit en COX) ou des gènes impliqués dans le fonctionnement global de la mitochondrie, ce qui entraîne des délétions multiples (CPEO de transmission autosomique dominante, MNGIE) ou une déplétion en ADN mitochondrial. L'ADN mitochondrial des individus atteints est un mélange d'ADN sain et muté (hétéroplasmie). L'hérédité dépend du type de mutation : transmission maternelle pour les mutations de l'ADN mitochondrial et hérédité mendélienne pour les mutations de l'ADN nucléaire. Dans les

deux cas, des mutations de novo sont possibles et à l'origine de cas sporadiques. L'expression clinique dépend du siège de la mutation et du pourcentage d'ADN muté. De plus, un même phénotype peut correspondre à plusieurs altérations et inversement.

La biopsie musculaire permet le diagnostic de dysfonction mitochondriale, sans pouvoir en préciser la cause. Histologiquement, la plupart des mitochondriopathies se caractérisent par une lésion élémentaire observée au trichrome de Gomori : la fibre rouge et déshiquetée ou *ragged-red* (cf. supra), qui comporte une accumulation de mitochondries anormales. La coloration de la SDH confirme la présence d'agrégats mitochondriaux. La coloration combinée COX-SDH est caractérisée par une mosaïque de fibres positives et négatives pour la COX, traduisant le phénomène d'hétéroplasmie. La microscopie électronique confirme les anomalies structurales des mitochondries : nombre et taille élevés, crêtes circulaires, inclusions paracrystallines diverses. L'étude biochimique retrouve le plus souvent des déficits multiples des complexes I, III et IV. Il y aurait une corrélation étroite entre le nombre de fibres négatives pour la COX, la diminution de l'activité des complexes de la chaîne respiratoire et l'hétéroplasmie. Quelques difficultés diagnostiques existent. En effet, certaines mitochondriopathies montrent peu ou pas de fibres *ragged-red*, tandis que chez le sujet âgé la présence de 5 % à 10 % de fibres *ragged-red* est physiologique. À l'inverse, chez le nourrisson et le petit enfant, il n'y a pas de fibres *ragged-red*, mais des signes indirects de dysfonction mitochondriale comme une augmentation du glycogène et une surcharge en lipides, et dans ces cas il ne faut pas hésiter à demander une analyse biochimique voire génétique. À noter également que certaines cytopathies mitochondriales comme par exemple le syndrome de Pearson (pancytopenie et insuffisance pancréatique) ne présentent pas d'anomalie musculaire. Au plan génétique, quelques altérations sont détectables par l'analyse de l'ADN des leucocytes, alors que d'autres ne sont observés que dans l'ADN mitochondrial musculaire et nécessitent donc un prélèvement musculaire pour le diagnostic et l'analyse génétique.

Autres affections

Trouble de la transmission neuromusculaire

En général, les myasthénies ne s'accompagnent pas de lésions histologiques spécifiques mais d'une atrophie des fibres de type II et la biopsie musculaire ne permet pas un diagnostic précis. L'étude ultrastructurale met en évidence des anomalies non spécifiques des plaques motrices. La myasthenia gravis est une affection auto-immune liée à la production d'autoanticorps anti-récepteur de l'acétylcholine. La biopsie musculaire ne fait pas partie du bilan, et le diagnostic est posé sur la clinique, l'électromyogramme et la biologie. Les syndromes myasthéniques congénitaux sont pour la plupart en relation avec une mutation dans le gène de l'une des sous-unités du récepteur de l'acétylcholine. Le diagnostic ne repose pas sur l'histologie mais sur la clinique, les études électrophysiologiques et la biologie moléculaire.

Muscle neurogène

Le diagnostic de dénervation repose sur l'histologie conventionnelle (cf. supra). Le muscle neurogène comporte de nombreuses fibres atrophiques anguleuses, le plus souvent groupées et positives pour la NADH-TR, et appartenant à la fois aux types I et II, des sacs nucléaires, des groupes de fibres de même type et des fibres en cibles. Cependant, dans certains cas de dénervation modérée ou encore d'installation récente, un immunomarquage avec un anticorps anti-NCAM peut confirmer le diagnostic s'il montre une immunoréactivité dans le sarcolemme des fibres musculaires, les fibres musculaires matures normales n'exprimant pas la molécule. Le siège exact de la dénervation est généralement difficile à préciser.

■ Conclusion

La biopsie musculaire est un outil essentiel pour le diagnostic des maladies neuromusculaires, mais cet outil doit s'inscrire dans une démarche diagnostique globale et raisonnée. Les progrès de la génétique imposent une actualisation constante des connaissances et l'utilisation des anticorps nouvellement disponibles sur le marché, mais permettent de reconnaître des affections de diagnostic incertain quelques années auparavant, avec pour conséquence l'amélioration du conseil génétique et d'éventuelles pistes thérapeutiques. La qualité et la surveillance des banques de tissus sont capitales pour permettre de préciser des diagnostics qui n'avaient pas pu être réalisés quelques années auparavant.



■ Références

- [1] Robinson RL, Brooks C, Brown SL, Ellis FR, Halsall PJ, Quinnell RJ, et al. RYR1 mutations causing central core disease are associated with more severe malignant hyperthermia in vitro contracture test phenotypes. *Hum Mutat* 2002;**20**:88-97.
- [2] Zhang Y, Chen HS, Khanna VK, De Leon S, Phillips MS, Schappert K, et al. A mutation in the human ryanodine receptor gene associated with central core disease. *Nat Genet* 1993;**5**:46-50.
- [3] Ferreira A, Quijano-Roy S, Pichereau C, Moghadaszadeh B, Goemans N, Bonnemann C, et al. Mutations of the selenoprotein N gene, which is implicated in rigid spine muscular dystrophy, cause the classical phenotype of multimicore disease: reassessing the nosology of early-onset myopathies. *Am J Hum Genet* 2002;**71**:739-49.
- [4] Monnier N, Ferreira A, Marty I, Labarre-Vila A, Mezin P, Lunardi J. A homozygous splicing mutation causing a depletion of skeletal muscle RYR1 is associated with multi-micore disease congenital myopathy with ophthalmoplegia. *Hum Mol Genet* 2003;**12**:1171-8.
- [5] Nowak KJ, Wattanasirichaigoon D, Goebel HH, Wilce M, Pelin K, Donner K, et al. Mutations in the skeletal muscle alpha-actin gene in patients with actin myopathy and nemaline myopathy. *Nat Genet* 1999;**23**:208-12.
- [6] Sparrow JC, Nowak KJ, Durling HJ, Beggs AH, Wallgren-Pettersson C, Romero N, et al. Muscle disease caused by mutations in the skeletal muscle alpha-actin gene (ACTA1). *Neuromuscul Disord* 2003;**13**:519-31.
- [7] Ryan MM, Schnell C, Strickland CD, Shield LK, Morgan G, Iannaccone ST, et al. Nemaline myopathy: a clinical study of 143 cases. *Ann Neurol* 2001;**50**:312-20.
- [8] Wallgren-Pettersson C, Laing NG. 109th ENMC International Workshop: 5th workshop on nemaline myopathy, 11th-13th October 2002, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2003;**13**:501-7.
- [9] Pelin K, Hilpela P, Donner K, Sewry C, Akkari PA, Wilton SD, et al. Mutations in the nebulin gene associated with autosomal recessive nemaline myopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;**96**:2305-10.
- [10] Johnston JJ, Kelley RI, Crawford TO, Morton DH, Agarwala R, Koch T, et al. A novel nemaline myopathy in the Amish caused by a mutation in troponin T1. *Am J Hum Genet* 2000;**67**:814-21.
- [11] Donner K, Ollikainen M, Ridanpää M, Christen HJ, Goebel HH, de Visser M, et al. Mutations in the beta-tropomyosin (TPM2) gene—a rare cause of nemaline myopathy. *Neuromuscul Disord* 2002;**12**:151-8.
- [12] Wattanasirichaigoon D, Swoboda KJ, Takada F, Tong HQ, Lip V, Iannaccone ST, et al. Mutations of the slow muscle alpha-tropomyosin gene, TPM3, are a rare cause of nemaline myopathy. *Neurology* 2002;**59**:613-7.
- [13] Agrawal PB, Greenleaf RS, Tomczak KK, Lehtokari VL, Wallgren-Pettersson C, Wallefeld W, et al. Nemaline myopathy with minicores caused by mutation of the CFL2 gene encoding the skeletal muscle actin-binding protein, cofilin-2. *Am J Hum Genet* 2007;**80**:162-7.
- [14] Laporte J, Guiraud-Chaumeil C, Vincent MC, Mandel JL, Tanner SM, Liechti-Gallati S, et al. Mutations in the MTM1 gene implicated in X-linked myotubular myopathy. ENMC International Consortium on Myotubular Myopathy. European Neuro-Muscular Center. *Hum Mol Genet* 1997;**6**:1505-11.
- [15] Bitoun M, Maugenre S, Jeannet PY, Lacene E, Ferrer X, Laforet P, et al. Mutations in dynamin 2 cause dominant centronuclear myopathy. *Nat Genet* 2005;**37**:1207-9.
- [16] Nicot AS, Toussaint A, Tosch V, Kretz C, Wallgren-Pettersson C, Iwarsson E, et al. Mutations in amphiphysin 2 (BIN1) disrupt interaction with dynamin 2 and cause autosomal recessive centronuclear myopathy. *Nat Genet* 2007;**39**:1134-9.

- [17] Clarke NF, Kidson W, Quijano-Roy S, Estournet B, Ferreiro A, Guicheney P, et al. SEPN1: associated with congenital fiber-type disproportion and insulin resistance. *Ann Neurol* 2006;**59**:546-52.
- [18] Laing NG, Clarke NF, Dye DE, Liyanage K, Walker KR, Kobayashi Y, et al. Actin mutations are one cause of congenital fibre type disproportion. *Ann Neurol* 2004;**56**:689-94.
- [19] Sato I, Wu S, Ibarra MC, Hayashi YK, Fujita H, Tojo M, et al. Congenital neuromuscular disease with uniform type I fiber and RYR1 mutation. *Neurology* 2008;**70**:114-22.
- [20] Schessl J, Zou Y, McGrath MJ, Cowling BS, Maiti B, Chin SS, et al. Proteomic identification of FHL1 as the protein mutated in human reducing body myopathy. *J Clin Invest* 2008;**118**:904-12.
- [21] Tajsharghi H, Thornell LE, Lindberg C, Lindvall B, Henriksson KG, Oldfors A. Myosin storage myopathy associated with a heterozygous missense mutation in MYH7. *Ann Neurol* 2003;**54**:494-500.
- [22] Carmignac V, Salih MA, Quijano-Roy S, Marchand S, Al Rayess MM, Mukhtar MM, et al. C-terminal titin deletions cause a novel early-onset myopathy with fatal cardiomyopathy. *Ann Neurol* 2007;**61**:340-51.
- [23] De Bleecker JL, Engel AG, Ertl BB. Myofibrillar myopathy with abnormal focal of desmin positivity. II. Immunocytochemical analysis reveals accumulation of multiple other proteins. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;**55**:563-77.
- [24] Nakano S, Engel AG, Akiguchi I, Kimura J. Myofibrillar myopathy. III. Abnormal expression of cyclin-dependent kinases and nuclear proteins. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;**56**:850-6.
- [25] Dalakas MC, Park KY, Semino-Mora C, Lee HS, Sivakumar K, Goldfarb LG. Desmin myopathy, a skeletal myopathy with cardiomyopathy caused by mutations in the desmin gene. *N Engl J Med* 2000;**342**:770-80.
- [26] Vicart P, Caron A, Guicheney P, Li Z, Prevost MC, Faure A, et al. A missense mutation in the alphaB-crystallin chaperone gene causes a desmin-related myopathy. *Nat Genet* 1998;**20**:92-5.
- [27] Selcen D, Engel AG. Mutations in myotilin cause myofibrillar myopathy. *Neurology* 2004;**62**:1363-71.
- [28] Selcen D, Engel AG. Mutations in ZASP define a novel form of muscular dystrophy in humans. *Ann Neurol* 2005;**57**:269-76.
- [29] Vorgerd M, Van der Ven PF, Bruchertseifer V, Lowe T, Kley RA, Schroder R, et al. A mutation in the dimerization domain of filamin c causes a novel type of autosomal dominant myofibrillar myopathy. *Am J Hum Genet* 2005;**77**:297-304.
- [30] Selcen D, Muntoni F, Burton BK, Pegoraro E, Sewry C, Bite AV, et al. Mutation in BAG3 causes severe dominant childhood muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2009;**65**:83-9.
- [31] Ferreiro A, Ceuterick-de Groote C, Marks JJ, Goemans N, Schreiber G, Hanefeld F, et al. Desmin-related myopathy with Mallory body-like inclusions is caused by mutations of the selenoprotein N gene. *Ann Neurol* 2004;**55**:676-86.
- [32] Jimenez-Mallebrera C, Brown SC, Sewry CA, Muntoni F. Congenital muscular dystrophy: molecular and cellular aspects. *Cell Mol Life Sci* 2005;**62**:809-23.
- [33] Schessl J, Zou Y, Bonnemann CG. Congenital muscular dystrophies and the extracellular matrix. *Semin Pediatr Neurol* 2006;**13**:80-9.
- [34] Martin PT. Congenital muscular dystrophies involving the O-mannose pathway. *Curr Mol Med* 2007;**7**:417-25.
- [35] Muntoni F, Brockington M, Godfrey C, Ackroyd M, Robb S, Manzur A, et al. Muscular dystrophies due to defective glycosylation of dystroglycan. *Acta Myol* 2007;**26**:129-35.
- [36] Beltran-Valero de Bernabe D, Currier S, Steinbrecher A, Celli J, Van Beusekom E, Van der Zwaag B, et al. Mutations in the O-mannosyltransferase gene POMT1 give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Genet* 2002;**71**:1033-43.
- [37] Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M, Matsumura K, Kondo-Iida E, Nomura Y, et al. An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature* 1998;**394**:388-92.
- [38] Brockington M, Blake DJ, Prandini P, Brown SC, Torelli S, Benson MA, et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) cause a form of congenital muscular dystrophy with secondary laminin alpha2 deficiency and abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan. *Am J Hum Genet* 2001;**69**:1198-209.
- [39] Longman C, Brockington M, Torelli S, Jimenez-Mallebrera C, Kennedy C, Khalil N, et al. Mutations in the human LARGE gene cause MDC1D, a novel form of congenital muscular dystrophy with severe mental retardation and abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan. *Hum Mol Genet* 2003;**12**:2853-61.
- [40] Fardeau M, Tome FM, Helbling-Leclerc A, Evangelista T, Ottolini A, Chevallay M, et al. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency: clinical, histopathological, immunocytochemical and genetic analysis. *Rev Neurol* 1996;**152**:11-9.
- [41] Helbling-Leclerc A, Zhang X, Topaloglu H, Cruaud C, Tesson F, Weissenbach J, et al. Mutations in the laminin alpha 2-chain gene (LAMA2) cause merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Nat Genet* 1995;**11**:216-8.
- [42] Lampe AK, Bushby KM. Collagen VI related muscle disorders. *J Med Genet* 2005;**42**:673-85.
- [43] Moghadaszadeh B, Petit N, Jaillard C, Brockington M, Roy SQ, Merlini L, et al. Mutations in SEPN1 cause congenital muscular dystrophy with spinal rigidity and restrictive respiratory syndrome. *Nat Genet* 2001;**29**:17-8.
- [44] Schara U, Kress W, Bonnemann CG, Breitbach-Faller N, Korenke CG, Schreiber G, et al. The phenotype and long-term follow-up in 11 patients with juvenile selenoprotein N1-related myopathy. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;**12**:224-30.
- [45] Hayashi YK, Chou FL, Engvall E, Ogawa M, Matsuda C, Hirabayashi S, et al. Mutations in the integrin alpha7 gene cause congenital myopathy. *Nat Genet* 1998;**19**:94-7.
- [46] Hoffman EP, Kunkel LM. Dystrophin abnormalities in Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Neuron* 1989;**2**:1019-29.
- [47] Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ, Monaco AP, Feener C, Kunkel LM. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell* 1987;**50**:509-17.
- [48] Kunkel LM, Hoffman EP. Duchenne/Becker muscular dystrophy: a short overview of the gene, the protein, and current diagnostics. *Br Med Bull* 1989;**45**:630-43.
- [49] Monaco AP. Dystrophin, the protein product of the Duchenne/Becker muscular dystrophy gene. *Trends Biochem Sci* 1989;**14**:412-5.
- [50] Monaco AP, Kunkel LM. Cloning of the Duchenne/Becker muscular dystrophy locus. *Adv Hum Genet* 1988;**17**:61-98.
- [51] Hoffman EP. Genotype/phenotype correlations in Duchenne/Becker dystrophy. *Mol Cell Biol Hum Dis Ser* 1993;**3**:12-36.
- [52] Angelini C. Limb-girdle muscular dystrophies: heterogeneity of clinical phenotypes and pathogenetic mechanisms. *Acta Myol* 2004;**23**:130-6.
- [53] Laval SH, Bushby KM. Limb-girdle muscular dystrophies--from genetics to molecular pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2004;**30**:91-105.
- [54] Zatz M, de Paula F, Starling A, Vainzof M. The 10 autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord* 2003;**13**:532-44.
- [55] Lim LE, Campbell KP. The sarcoglycan complex in limb-girdle muscular dystrophy. *Curr Opin Neurol* 1998;**11**:443-52.
- [56] Figarella-Branger D, El-Dassouki M, Saenz A, Cobo AM, Malzac P, Tong S, et al. Myopathy with lobulated muscle fibers: evidence for heterogeneous etiology and clinical presentation. *Neuromuscul Disord* 2002;**12**:4-12.
- [57] Bashir R, Britton S, Strachan T, Keers S, Vafiadaki E, Lako M, et al. A gene related to *Caenorhabditis elegans* spermatogenesis factor fer-1 is mutated in limb-girdle muscular dystrophy type 2B. *Nat Genet* 1998;**20**:37-42.
- [58] Spuler S, Carl M, Zabojszcza J, Straub V, Bushby K, Moore SA, et al. Dysferlin-deficient muscular dystrophy features amyloidosis. *Ann Neurol* 2008;**63**:323-8.
- [59] Minetti C, Sotgia F, Bruno C, Scartezzini P, Broda P, Bado M, et al. Mutations in the caveolin-3 gene cause autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy. *Nat Genet* 1998;**18**:365-8.
- [60] Woodman SE, Sotgia F, Galbiati F, Minetti C, Lisanti MP. Caveolinopathies: mutations in caveolin-3 cause four distinct autosomal dominant muscle diseases. *Neurology* 2004;**62**:538-43.
- [61] Brockington M, Yuva Y, Prandini P, Brown SC, Torelli S, Benson MA, et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) identify limb girdle muscular dystrophy 2I as a milder allelic variant of congenital muscular dystrophy MDC1C. *Hum Mol Genet* 2001;**10**:2851-9.
- [62] Bione S, Maestrini E, Rivella S, Mancini M, Regis S, Romeo G, et al. Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 1994;**8**:323-7.
- [63] Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, Becane HM, Hammouda EH, Merlini L, et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 1999;**21**:285-8.

- [64] Zhang Q, Bethmann C, Worth NF, Davies JD, Wasner C, Feuer A, et al. Nesprin-1 and -2 are involved in the pathogenesis of Emery Dreifuss muscular dystrophy and are critical for nuclear envelope integrity. *Hum Mol Genet* 2007;**16**:2816-33.
- [65] Liu J, Aoki M, Illa I, Wu C, Fardeau M, Angelini C, et al. Dysferlin, a novel skeletal muscle gene, is mutated in Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy. *Nat Genet* 1998;**20**:31-6.
- [66] Hackman P, Vihola A, Haravuori H, Marchand S, Sarparanta J, De Seze J, et al. Tibial muscular dystrophy is a titinopathy caused by mutations in TTN, the gene encoding the giant skeletal-muscle protein titin. *Am J Hum Genet* 2002;**71**:492-500.
- [67] Meredith C, Herrmann R, Parry C, Liyanage K, Dye DE, Durling HJ, et al. Mutations in the slow skeletal muscle fiber myosin heavy chain gene (MYH7) cause laing early-onset distal myopathy (MPD1). *Am J Hum Genet* 2004;**75**:703-8.
- [68] Eisenberg I, Avidan N, Potikha T, Hochner H, Chen M, Olender T, et al. The UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. *Nat Genet* 2001;**29**:83-7.
- [69] Kalimo H, Savontaus ML, Lang H, Paljarvi L, Sonninen V, Dean PB, et al. X-linked myopathy with excessive autophagy: a new hereditary muscle disease. *Ann Neurol* 1988;**23**:258-65.
- [70] Chabrol B, Figarella-Branger D, Coquet M, Mancini J, Fontan D, Pedespan JM, et al. X-linked myopathy with excessive autophagy: a clinicopathological study of five new families. *Neuromuscul Disord* 2001;**11**:376-88.
- [71] Nishino I, Fu J, Tanji K, Yamada T, Shimajo S, Koori T, et al. Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *Nature* 2000;**406**:906-10.
- [72] Brais B. Oculopharyngeal muscular dystrophy: a polyalanine myopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;**9**:76-82.
- [73] Van Deutekom JC, Wijmenga C, Van Tienhoven EA, Gruter AM, Hewitt JE, Padberg GW, et al. FSHD associated DNA rearrangements are due to deletions of integral copies of a 3.2 kb tandemly repeated unit. *Hum Mol Genet* 1993;**2**:2037-42.
- [74] Dimitri D. Inflammatory myopathies: diagnosis and classifications. *Presse Med* 2009;**38**:1141-63.
- [75] Civatte M, Schleinitz N, Krammer P, Fernandez C, Guis S, Veit V, et al. Class I MHC detection as a diagnostic tool in noninformative muscle biopsies of patients suffering from dermatomyositis (DM). *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003;**29**:546-52.
- [76] Figarella-Branger D, Civatte M, Bartoli C, Pellissier JF. Cytokines, chemokines, and cell adhesion molecules in inflammatory myopathies. *Muscle Nerve* 2003;**28**:659-82.
- [77] Askanas V, Engel WK. Inclusion-body myositis, a multifactorial muscle disease associated with aging: current concepts of pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;**19**:550-9.
- [78] Engel WK, Askanas V. Inclusion-body myositis: clinical, diagnostic, and pathologic aspects. *Neurology* 2006;**66**(2suppl1):S20-S29.
- [79] Greenberg SA. Inclusion body myositis: review of recent literature. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;**9**:83-9.
- [80] Needham M, Mastaglia FL. Inclusion body myositis: current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2007;**6**:620-31.
- [81] Askanas V, Engel WK. Inclusion-body myositis: a myodegenerative conformational disorder associated with Abeta, protein misfolding, and proteasome inhibition. *Neurology* 2006;**66**(2suppl1):S39-S48.
- [82] Murphy MP, Golde TE. Inclusion-body myositis and Alzheimer disease: two sides of the same coin, or different currencies altogether? *Neurology* 2006;**66**(2suppl1):S65-S68.
- [83] Dimitri D, Andre C, Roucoules J, Hosseini H, Humbel RL, Authier FJ. Myopathy associated with anti-signal recognition peptide antibodies: clinical heterogeneity contrasts with stereotyped histopathology. *Muscle Nerve* 2007;**35**:389-95.
- [84] De Bleecker J, Vervaeke V, Van den Bergh P. Necrotizing myopathy with microvascular deposition of the complement membrane attack complex. *Clin Neuropathol* 2004;**23**:76-9.
- [85] Authier FJ, Kondo H, Ghnassia RT, Revuz J, Gherardi RK. Necrotizing myopathy with pipestem capillaries and minimal cellular infiltration: a case associated with cutaneous signs of dermatomyositis. *Neurology* 1996;**46**:1448-51.
- [86] Emslie-Smith AM, Engel AG. Necrotizing myopathy with pipestem capillaries, microvascular deposition of the complement membrane attack complex (MAC), and minimal cellular infiltration. *Neurology* 1991;**41**:936-9.
- [87] Bassez G, Authier FJ, Lechapt-Zalcman E, Delfau-Larue MH, Plonquet A, Coquet M, et al. Inflammatory myopathy with abundant macrophages (IMAM): a condition sharing similarities with cytophagic histiocytic panniculitis and distinct from macrophagic myofasciitis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;**62**:464-74.
- [88] Cherin P, Laforet P, Gherardi RK, Authier FJ, Coquet M, Maisonobe T, et al. Macrophagic myofasciitis: description and etiopathogenic hypotheses. Study and Research Group on Acquired and Dysimmunity-related Muscular Diseases (GERMMAD) of the French Association against Myopathies (AFM). *Rev Med Interne* 1999;**20**:483-9.
- [89] Cherin P, Laforet P, Gherardi RK, Authier FJ, Maisonobe T, Coquet M, et al. Macrophagic myofasciitis. Study and Research Group on Acquired and Dysimmunity-related muscular diseases (GERMMAD)]. *Presse Med* 2000;**29**:203-8.
- [90] Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Authier FJ, Laforet P, Belec L, et al. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Groupe d'études et recherche sur les maladies musculaires acquises et dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association française contre les myopathies (AFM). *Lancet* 1998;**352**:347-52.
- [91] Di Mauro S. Muscle glycogenoses: an overview. *Acta Myol* 2007;**26**:35-41.
- [92] Shin YS. Glycogen storage disease: clinical, biochemical, and molecular heterogeneity. *Semin Pediatr Neurol* 2006;**13**:115-20.
- [93] van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet* 2008;**372**:1342-53.
- [94] Bruno C, Van Diggelen OP, Cassandrini D, Gimpelev M, Giuffrè B, Donati MA, et al. Clinical and genetic heterogeneity of branching enzyme deficiency (glycogenosis type IV). *Neurology* 2004;**63**:1053-8.
- [95] Tsujino S, Shanske S, DiMauro S. Molecular genetic heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *N Engl J Med* 1993;**329**:241-5.
- [96] Lucia A, Nogales-Gadea G, Perez M, Martin MA, Andreu AL, Arenas J. McArdle disease: what do neurologists need to know? *Nat Clin Pract Neurol* 2008;**4**:568-77.
- [97] Bruno C, DiMauro S. Lipid storage myopathies. *Curr Opin Neurol* 2008;**21**:601-6.
- [98] DiMauro S. Mitochondrial myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2006;**18**:636-41.
- [99] DiMauro S, Hirano M. Mitochondrial encephalomyopathies: an update. *Neuromuscul Disord* 2005;**15**:276-86.
- [100] Finsterer J. Mitochondriopathies. *Eur J Neurol* 2004;**11**:163-86.

C. Fernandez (carla.fernandez@ap-hm.fr).

A. Maues de Paula.

D. Figarella-Branger.

J.-F. Pellissier.

Laboratoire d'anatomie pathologique et neuropathologie, Hôpital de la Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 05, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Fernandez C., Maues de Paula A., Figarella-Branger D., Pellissier J.-F. Biopsie musculaire. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17-030-G-10, 2010.

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

[Cliquez ici](#)

18 iconographies supplémentaires

Iconographie supplémentaire 10

Myopathie à agrégats tubulaires. a. Inclusions sous-sarcolemmiques et intermyofibrillaires très fuschinophiles correspondant à des agrégats tubulaires (trichrome de Gomori; x 150). b. Coupe sériée montrant la présence d'un matériel anormal fortement positif avec la coloration de la nicotinamide-adénine-dinucléotide-tétrazolium réductase (x 225). c, d. Coupes longitudinale (c) et transversale (d) d'un agrégat tubulaire en microscopie électronique (c; x 40 000 ; d; x 50 000).

[Cliquez ici](#)

Iconographie supplémentaire 11

Myopathie à corps réducteurs. a. Inclusions éosinophiles de grande taille dans les fibres musculaires anormales (hématoxyline-éosine; x 150). b. Ces inclusions sont fortement colorées par la réaction de la ménadione nitro-bleu tétrazolium, indiquant leur caractère réductif (x 150). c. Immunomarquage des corps réducteurs avec les anticorps anti-ubiquitine (immunohistochimie; x 150). d. Ultrastructure d'un corps réducteur associant du matériel filamentaire et des grains de glycogène (x 15 000).

[Cliquez ici](#)

Iconographie supplémentaire 12

Myopathie myofibrillaire. a. Inégalité importante de la taille des fibres, des vacuoles bordées et de nombreuses inclusions mal systématisées (hématoxyline-éosine; x 200). b. Au trichrome de Gomori, les inclusions apparaissent vert foncé (x 150). c. Le réseau intermyofibrillaire est irrégulier, avec dans ce cas un aspect en cible de certaines fibres (NADH; x 150). d. Accumulation de desmine en immunohistochimie (x 150). e. Aspect d'une inclusion mal systématisée en coupe semi-fine (bleu de toluidine; x 1 000). f. En microscopie électronique, on observe des dépôts anormaux d'aspect granuleux correspondant à de la desmine (x 15 000).

[Cliquez ici](#)

Iconographie supplémentaire 13

Dystrophie musculaire congénitale, forme déficiente en mérosine. a. Réduction du nombre de fibres, inégalité de taille et fibrose importante (hématoxyline-éosine; x 100). b. Absence d'immunomarquage avec un anticorps antimérosine (immunohistochimie; x 200). c. Immunomarquage membranaire avec un anticorps antimérosine dans un muscle témoin adulte (immunohistochimie; x 200).

[Cliquez ici](#)

Iconographie supplémentaire 14

Sarcoglycanopathies. a. α -sarcoglycanopathie. Muscle dystrophique en hématoxyline-éosine (x 60). b. α -sarcoglycanopathie. Absence d'immunomarquage avec un anticorps anti- α -sarcoglycane (immunohistochimie; x 60). c. β -sarcoglycanopathie. Inégalité de taille des fibres avec nombreuses fibres atrophiées et fibres en nécrose-régénération (hématoxyline-éosine; x 60). d. β -sarcoglycanopathie. Immunoexpression normale de la β -sarcoglycane (immunohistochimie; x 200). e. β -sarcoglycanopathie. Absence totale d'expression de la β -sarcoglycane (immunohistochimie; x 400). f, g. Western blot (dystrophine et sarcoglycane). Il s'agit des muscles des mêmes patients sur les deux techniques de western blot. Le

muscle de la colonne 6 présente un déficit en α -sarcoglycane, celui de la colonne 7 un déficit en β -sarcoglycane et celui de la colonne 12 un déficit combiné en sarcoglycane. Noter que le muscle de la colonne 3 correspond à une dystrophie musculaire de Duchenne (Dys 1 et Dys 2 : domaines « rod » et C-terminal de la dystrophine ; Myo : myosine ; 50 : α -sarcoglycane ; 43 : β -sarcoglycane ; 35 : β -sarcoglycane).

[Cliquez ici](#)

Iconographie supplémentaire 15

Myopathie des ceintures et calpaïnopathie. a, b. Nombreuses fibres lobulées visibles en hématoxyline-éosine (a. $\times 400$) et avec la coloration de la nicotinamide-adénine-dinucléotide-tétrazolium réductase (b. $\times 400$). c, d. Techniques de western blot. Absence de calpaïne (bandes à 30, 50 et 94 kDa) dans les muscles des colonnes 2, 4 et 6 (c). Absence de calpaïne (bandes à 60 et 94 kDa) dans les muscles des colonnes 4, 6 et 16 ; présence d'une très faible bande à 60 kDa chez le patient n° 2 (d).

[Cliquez ici](#)

Iconographie supplémentaire 16

Dysferlinopathie. a. Inégalité de taille des fibres, fibrose interstitielle modérée, fibres nécrotiques et centralisations nucléaires nombreuses (hématoxyline-éosine $\times 100$). b. Infiltrat inflammatoire nodulaire périvasculaire (hématoxyline-éosine $\times 400$). c, d. Absence d'immunomarquage avec un anticorps antidysferline, comparaison avec un témoin (immunohistochimie $\times 200$). e. Dépôts amyloïdes périvasculaires (rouge Congo $\times 400$). f. Western blot. Absence de dystrophine chez le patient de la colonne 2 (Dys1 : domaines « rod » de la dystrophine ; DYSF : dysferline ; CALP : calpaïne).

[Cliquez ici](#)

Iconographie supplémentaire 17

Cavéolinopathie (a, b) et *limb girdle muscular dystrophy* par mutation de *fukutin related protein* (c, d). a. Biopsie musculaire discrètement dystrophique (hématoxyline-éosine $\times 400$). b. Absence de cavéoline en immunohistochimie ($\times 150$). c. La biopsie ne montre pas d'altération significative dans ce cas (hématoxyline-éosine $\times 150$). d. Absence d'expression de la forme glycosylée de l' α -dystroglycane (α -DG) en immunohistochimie ($\times 200$).

[Cliquez ici](#)

Iconographie supplémentaire 18

Myopathie à inclusions héréditaire en rapport avec une mutation du gène GNE. a. Présence d'une inégalité sévère de la taille des fibres, aspect pseudoneurogène et nombreuses vacuoles bordées (hématoxyline-éosine $\times 200$). b. Dans d'autres territoires, la biopsie musculaire montre peu d'altérations, témoignant du caractère focal des lésions (hématoxyline-éosine $\times 150$). c. Vacuoles bordées au fort grossissement (hématoxyline-éosine $\times 400$). d. Au trichrome de Gomori, les vacuoles bordées apparaissent rouges ($\times 400$). e. Présence d'inclusions anormales dans les fibres (hématoxyline-éosine $\times 630$). f. Microscopie électronique : présence de formations pseudomyéliniques et de filaments anormaux ($\times 12\,000$).

[Cliquez ici](#)

Iconographie supplémentaire 19

Myopathie vacuolaire liée à l'X. a. Inégalité de taille des fibres et présence de petites granulations basophiles dans le cytoplasme. Absence de nécrose (hématoxyline-éosine $\times 110$). b. Dépôts anormaux de calcium dans les fibres musculaires (coloration de l'*alizarine red S*, $\times 720$). c. Immunoréactivité de la plupart des vacuoles avec un anticorps antidystrophine (immunohistochimie $\times 110$). d. Dépôts de C5b9 à la surface des fibres musculaires et plus rarement à l'intérieur (immunohistochimie $\times 110$). e, f. Ultrastructure. Nombreuses vacuoles autophagiques parfois en cours d'exocytose (e) et dédoublements de la membrane basale (f) (e. $\times 20\,000$; f. $\times 12\,000$).

[Cliquez ici](#)

Iconographie supplémentaire 20

Dystrophie myotonique de Steinert. a. Inégalité de taille des fibres, multiples centralisations nucléaires, masses sarcoplasmiques latérales et segmentations dans un grand nombre de fibres musculaires en hématoxyline-éosine (coupes sériées, $\times 330$). b, c, d. Atrophie prédominante pour les fibres de type 1 (coupes sériées, $\times 330$; b. ATPase 9,4; c. ATPase 4,63; d. ATPase 4,35). e. Aspect des myofibrilles annulaires en section transversale au trichrome de Masson ($\times 140$). f. Microscopie électronique montrant des myofibrilles annulaires sectionnées longitudinalement et une masse latérale contenant du glycogène, des mitochondries et des fragments filamenteux ($\times 10\ 400$).

[Cliquez ici](#)

Iconographie supplémentaire 21

Myopathie oculopharyngée. a. Inégalité de taille des fibres et fibres musculaires avec vacuoles bordées (hématoxyline-éosine $\times 200$). b. Volumineux noyaux périphériques à nucléoplasme clair (hématoxyline-éosine $\times 560$). c. Contenu d'une vacuole bordée sous-sarcolemmique en microscopie électronique avec inclusions membraneuses pseudomyéliniques ($\times 3\ 000$). d. Inclusion filamenteuse intranucléaire en microscopie électronique ($\times 10\ 000$). e. Détail de l'inclusion intranucléaire avec formation de petites palissades de filaments de 8 nm ($\times 50\ 000$).

[Cliquez ici](#)

Iconographie supplémentaire 22

Polymyosite. a. Infiltrat inflammatoire mononucléé endomysial (hématoxyline-éosine $\times 115$). b. Invasion partielle d'une fibre non nécrotique (gauche) (hématoxyline-éosine $\times 400$). c. Immunoeexpression diffuse de l'antigène *human leukocyte antigen* (HLA) de classe 1 sur de nombreuses fibres et dans certaines fibres régénératives (immunohistochimie $\times 100$).

[Cliquez ici](#)

Iconographie supplémentaire 23

Myopathie nécosante auto-immune. a. Lésions de nécrose-régénération diffuses sans infiltrat inflammatoire significatif (hématoxyline-éosine $\times 200$). b. Dans ce cas, présence de très rares cellules inflammatoires, sans image d'invasion partielle (hématoxyline-éosine $\times 400$). c. Expression de la phosphatase alcaline dans les fibres régénératives ($\times 200$). d. Expression très focale de l'antigène *human leukocyte antigen* (HLA) de classe I en immunohistochimie ($\times 200$). e, f. Autre cas : aspect de rhabdomyolyse intense, sans infiltrat inflammatoire notable ni expression de l'antigène *human leukocyte antigen* (HLA) de classe I à la surface des fibres musculaires (hématoxyline-éosine $\times 150$ et immunohistochimie $\times 200$).

[Cliquez ici](#)

Iconographie supplémentaire 24

Myofasciite à macrophages. a, b. Nappe de macrophages à cytoplasme finement granuleux infiltrant le fascia et les septa périmysiaux (a, hématoxyline-éosine $\times 60$ et b, hématoxyline-éosine $\times 800$). c. Très forte immunoeexpression du CD68 par les cellules inflammatoires, en accord avec leur nature macrophagique ($\times 40$). d. Inclusions spiculaires dans le cytoplasme des macrophages visibles en microscopie électronique ($\times 30\ 000$).

[Cliquez ici](#)

Iconographie supplémentaire 25

Mitochondriopathies. a. Aspect caractéristique des fibres *ragged-red* dans une myopathie mitochondriale (trichrome de Gomori $\times 330$). b. Des agrégats mitochondriaux fortement colorés avec la succinate déshydrogénase sont visibles dans un grand nombre de fibres ($\times 100$). c. De nombreuses fibres sont négatives pour la cytochrome C oxydase (COX) avec la coloration combinée COX-succinate déshydrogénase ($\times 100$). d. Mitochondrie présentant une inclusion paracrystalline en

microscopie électronique (× 50 000).

[Cliquez ici](#)

Iconographie supplémentaire 8

Lésions élémentaires. a. Variation de taille des fibres et groupes de fibres atrophiques. Le caractère anguleux des fibres atrophiques et leur regroupement orientent vers une origine neurogène (hématoxyline-éosine××110). b. Deux fibres nécrotiques et myoblastes régénératifs. Noter le caractère globuleux des noyaux des myoblastes en périphérie des fibres nécrotiques (hématoxyline-éosine××560). c. Noyaux disposés en chaînette centrale en coupe longitudinale dans une myopathie centronucléaire (hématoxyline-éosine××225). d. Inclusion dans une fibre musculaire correspondant à un corps cytoplasmique, en hématoxyline-éosine (image du haut) et avec le trichrome de Masson (image du bas) (× 225). e. Vacuoles centrales de taille variable à contenu granuleux ou optiquement vides dans une paralysie périodique (hématoxyline-éosine××225). f. Dépôts amyloïdes périnervaux et amylose vasculaire révélés par le rouge Congo (haut) et présentant un dichroïsme vert en lumière polarisée (bas) (× 225).

[Cliquez ici](#)

Iconographie supplémentaire 9

Lésions élémentaires. a. Lésions de vascularite d'âge différent, avec nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux, entrant dans le cadre d'une périartérite noueuse (hématoxyline-éosine××115). b. Granulome sarcoïdosique périnervial (hématoxyline-éosine××115). c. Larves de trichine dans des fibres musculaires (haut : hématoxyline-éosine××115 ; bas : trichrome××230). d. *Type-grouping* dans le cadre d'une affection neurogène chronique par atteinte de la corne antérieure (ATPase 4,63××22). e, f. Formations en cibles dans un grand nombre de fibres, coupes sériées (e. hématoxyline-éosine××225 ; f. nicotinamide-adénine-dinucléotide-tétrazolium réductase××225).

[Cliquez ici](#)

[Cliquez ici pour télécharger le PDF des iconographies supplémentaires](#)