
Dépôt Institutionnel de l'Université libre de Bruxelles /
Université libre de Bruxelles Institutional Repository
Thèse de doctorat/ PhD Thesis

Citation APA:

Telerman Toppet, N. (1978). *Etude comparative des données histochimiques et de l'innervation motrice terminale du muscle strié dans la pathologie neuro-musculaire* (Unpublished doctoral dissertation). Université libre de Bruxelles, Faculté de Médecine – Médecine, Bruxelles.

Disponible à / Available at permalink : <https://dipot.ulb.ac.be/dspace/bitstream/2013/214227/1/b22bc9fe-233e-44ac-b3e5-028815190ff4.txt>

(English version below)

Cette thèse de doctorat a été numérisée par l'Université libre de Bruxelles. L'auteur qui s'opposerait à sa mise en ligne dans DI-fusion est invité à prendre contact avec l'Université (di-fusion@ulb.be).

Dans le cas où une version électronique native de la thèse existe, l'Université ne peut garantir que la présente version numérisée soit identique à la version électronique native, ni qu'elle soit la version officielle définitive de la thèse.

DI-fusion, le Dépôt Institutionnel de l'Université libre de Bruxelles, recueille la production scientifique de l'Université, mise à disposition en libre accès autant que possible. Les œuvres accessibles dans DI-fusion sont protégées par la législation belge relative aux droits d'auteur et aux droits voisins. Toute personne peut, sans avoir à demander l'autorisation de l'auteur ou de l'ayant-droit, à des fins d'usage privé ou à des fins d'illustration de l'enseignement ou de recherche scientifique, dans la mesure justifiée par le but non lucratif poursuivi, lire, télécharger ou reproduire sur papier ou sur tout autre support, les articles ou des fragments d'autres œuvres, disponibles dans DI-fusion, pour autant que :

- Le nom des auteurs, le titre et la référence bibliographique complète soient cités;
- L'identifiant unique attribué aux métadonnées dans DI-fusion (permalink) soit indiqué;
- Le contenu ne soit pas modifié.

L'œuvre ne peut être stockée dans une autre base de données dans le but d'y donner accès ; l'identifiant unique (permalink) indiqué ci-dessus doit toujours être utilisé pour donner accès à l'œuvre. Toute autre utilisation non mentionnée ci-dessus nécessite l'autorisation de l'auteur de l'œuvre ou de l'ayant droit.

----- English Version -----

This Ph.D. thesis has been digitized by Université libre de Bruxelles. The author who would disagree on its online availability in DI-fusion is invited to contact the University (di-fusion@ulb.be).

If a native electronic version of the thesis exists, the University can guarantee neither that the present digitized version is identical to the native electronic version, nor that it is the definitive official version of the thesis.

DI-fusion is the Institutional Repository of Université libre de Bruxelles; it collects the research output of the University, available on open access as much as possible. The works included in DI-fusion are protected by the Belgian legislation relating to authors' rights and neighbouring rights. Any user may, without prior permission from the authors or copyright owners, for private usage or for educational or scientific research purposes, to the extent justified by the non-profit activity, read, download or reproduce on paper or on any other media, the articles or fragments of other works, available in DI-fusion, provided:

- The authors, title and full bibliographic details are credited in any copy;
- The unique identifier (permalink) for the original metadata page in DI-fusion is indicated;
- The content is not changed in any way.

It is not permitted to store the work in another database in order to provide access to it; the unique identifier (permalink) indicated above must always be used to provide access to the work. Any other use not mentioned above requires the authors' or copyright owners' permission.

UNIVERSITE LIBRE DE BRUXELLES
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DEPARTEMENT DE NEUROLOGIE
CLINIQUE MEDICALE DE L'HOPITAL BRUGMANN

**ETUDE COMPARATIVE DES DONNEES HISTOCHIMIQUES
ET DE L'INNERVATION MOTRICE TERMINALE DU MUSCLE
STRIE DANS LA PATHOLOGIE NEURO - MUSCULAIRE**

Nicole TELERMAN - TOPPET



1978

UNIVERSITE LIBRE DE BRUXELLES
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DEPARTEMENT DE NEUROLOGIE
CLINIQUE MEDICALE DE L'HOPITAL BRUGMANN

Th 2227

**ETUDE COMPARATIVE DES DONNEES HISTOCHIMIQUES
ET DE L'INNERVATION MOTRICE TERMINALE DU MUSCLE
STRIE DANS LA PATHOLOGIE NEURO - MUSCULAIRE**

Nicole TELERMAN - TOPPET



REMERCIEMENTS

Je remercierai en premier lieu mon Maître, le Professeur C. Coërs sous la direction duquel j'ai eu le privilège d'acquérir ma formation neurologique. Mes recherches dans son laboratoire ont été inspirées par ses brillantes contributions à la pathologie neuro-musculaire dont l'épreuve du temps n'a fait que confirmer la solidité et l'originalité. Pendant toute l'élaboration de ce travail, j'ai bénéficié sans cesse de ses conseils éclairés et de ses critiques constructives. Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma très profonde gratitude.

Les recherches du présent travail ont été effectuées dans les laboratoires de la Fondation Médicale Reine Elisabeth. Je tiens à remercier ses directeurs, les Professeurs P. Spehl et P.P. Lambert qui m'ont accueillie avec bienveillance dans leur institution. Par sa rigueur scientifique et son sens clinique exceptionnel, le Professeur Lambert a profondément marqué ma formation de médecine interne. Qu'il trouve dans ce travail un modeste témoignage de ma reconnaissance.

Le Professeur L. Martin m'a judicieusement orientée dans la partie statistique de ces recherches et je l'en remercie très vivement.

Tous mes remerciements vont aussi à Monsieur J. Durdu dont la maîtrise de l'ordinateur me fut d'une aide précieuse pour mener à bien les calculs de ce travail.

Je rends hommage au dévouement de Madame G. Lousberg responsable non seulement de la qualité des préparations histologiques mais encore de la dactylographie du manuscrit en collaboration avec Madame Doutreluingne.

C'est au talent de Monsieur Demeire que je suis redevable des excellents documents photographiques de cette iconographie dont Madame Lotteau a exécuté les dessins : je leur adresse mes très sincères remerciements.

Je tiens à associer à ces marques de gratitude tous les membres du département de neurologie qui par leur collaboration ont allégé mes charges cliniques pendant la rédaction de ces pages.

Enfin ma plus vive reconnaissance s'adresse à mon mari et à mes deux filles qui avec une affectueuse patience et une indéfectible compréhension ne m'ont apporté que soutien et encouragements à travers toutes les étapes de mon travail.

THESES ANNEXES

1. Chez les patients atteints de dystrophie myotonique, l'anesthésie générale peut être la cause d'accidents respiratoires graves.
2. Dans le traitement de l'épilepsie, l'administration simultanée de Phénobarbital et de Diphénylhydantoïne n'entraîne pas nécessairement une action synergique de ces deux drogues.
3. La myasthénie obtenue expérimentalement chez l'animal est une condition très voisine de la myasthénie humaine par ses aspects cliniques, électromyographiques, pharmacologiques, ultramicroscopiques et immunologiques.

TABLE DES MATIERES

Chapitre I : Introduction

- A. Classification des fibres musculaires en fonction de leur profil enzymatique
 - 1. Evolution des idées
 - 2. Classification des fibres utilisée dans ce travail
- B. Organisation fonctionnelle des unités motrices au sein du muscle strié
- C. Etude morphométrique de l'innervation motrice
- D. Objectif du travail

Chapitre II : Matériel et méthodes

- A. Technique des biopsies musculaires
- B. Technique des préparations histochimiques
- C. Etude quantitative de l'innervation motrice terminale
- D. Analyse quantitative des préparations histochimiques
- E. Commentaire sur l'hétérogénéité des prélèvements musculaires et sur la validité de l'échantillonnage
- F. Analyse du matériel biopsique
- G. Traitement statistique des résultats

Chapitre III : Analyse des données morphométriques en fonction des données cliniques

A. Groupes témoins

B. Atteintes du système nerveux périphérique

1. Données cliniques
2. Données morphométriques
 - a. Résultats
 - b. Discussion
3. Données histologiques concernant 6 cas de maladie de Werdnig-Hoffmann
 - a. Observations
 - b. Discussion
4. Conclusion

C. Dystrophies musculaires

1. Myopathie de Duchenne
 - a. Observations
 - b. Discussion
2. Dystrophie myotonique
 - a. Observations
 - b. Discussion
3. Myopathies des ceintures et facio-scapulo-humérales
 - a. Observations
 - b. Discussion
4. Groupe des myopathies congénitales
 - a. Définition et matériel étudié
 - b. Observations cliniques
 - c. Etude histologique
 - d. Discussion
5. Conclusion

- D. Polymyosites
 - 1. Observations
 - 2. Discussion
- E. Myasthénie grave
 - 1. Observations
 - 2. Discussion
- F. Atteintes du neurone moteur central
 - 1. Observations
 - 2. Discussion
- G. Atrophies musculaires de causes diverses à l'exclusion des dénervations et des myopathies
 - 1. Observations
 - 2. Discussion
- H. Synthèse et interprétation des résultats

Chapitre IV : Corrélations axono-enzymatiques

- A. Etude expérimentale de la régénération neuro-musculaire après écrasement du nerf sciatique chez le rat
 - 1. Introduction
 - 2. Matériel et méthodes
 - 3. Résultats
 - a. Etude électrophysiologique
 - b. Innervation motrice
 - c. Etude histochimique
 - 4. Interprétation des résultats
 - 5. Discussion

B. Caractères distinctifs du phénomène de groupement et de la prédominance de type

1. Introduction
2. Données cliniques
3. Données histologiques et morphométriques
4. Discussion

C. Atrophies sélectives d'un type de fibre

1. Introduction
2. Observations
3. Discussion

D. Essai d'interprétation des fibres à profil enzymatique aberrant

1. Introduction
2. Fibres III
 - a. Fibres III et sujets normaux
 - b. Fibres III et maladies musculaires à déterminisme neural
 - c. Relation entre la proportion de fibres III et le RIT
 - d. Fibres III et myopathies
3. Fibres intermédiaires
4. Fibres 0

Chapitre V : Conclusions

- A. Groupement et prédominance de type
- B. Fibres à profil enzymatique aberrant
- C. Fibres angulaires
- D. Intérêt des corrélations axono-enzymatiques dans la classification et le diagnostic des affections neuromusculaires
 - 1) Classification
 - a) Neuropathies compensées
 - b) Neuropathies décompensées primaires
secondaires
 - 2) Diagnostic

Résumé

Bibliographie

TABLE DES ABREVIATIONS

Enzymes

L D H lacticodéshydrogénase

NADH - TR nicotinamide - adénine - dinucléotide (réduit) - tetrazolium -
réductase

S D H succinodéshydrogénase

Muscles

Bi biceps

D deltoïde

DA droit antérieur

GP grand palmaire

PP petit palmaire

VI vaste interne

Coefficients statistiques

$\bar{x}$ moyenne

D.S. déviation standard

CV % coefficient de variation

$s_{\bar{x}}$ erreur standard de la moyenne

Tests statistiques

M	médiane
C	Cochrane
D	Darmois
St	Student

Niveau de signification

$P > 0,05$	N.S
$P < 0,1$	N.S ?
$P < 0,05$	✕
$P < 0,01$	✕ ✕
$P < 0,001$	✕ ✕ ✕

CHAPITRE I

INTRODUCTION

Au cours des 20 dernières années, d'importants progrès ont été réalisés dans la connaissance de l'organisation des unités motrices qui constituent les muscles striés, ainsi que des modifications qu'elles subissent à l'occasion des diverses agressions du tissu musculaire et de son innervation.

A cet égard, l'application des techniques histoenzymologiques à l'étude du muscle strié a été particulièrement fructueuse, au même titre que l'étude morphologique de l'innervation motrice et l'on peut s'étonner du nombre important de prélèvements musculaires encore étudiés de nos jours par les seules colorations histologiques classiques.

Les techniques histoenzymatiques ont notamment révélé l'hétérogénéité des fibres musculaires. La mise en évidence de leurs deux types principaux permet au morphologiste d'apprécier leur proportion relative, leur organisation spatiale et leur sensibilité sélective à divers modes d'agression et lui fournit de nouveaux critères de diagnostic des maladies neuromusculaires.

Chez l'homme, la majorité des fibres musculaires se classent aisément en deux populations à l'aide de deux réactions histochimiques

fondamentales, la mise en évidence de l'ATPase myofibrillaire à pH 9,4 et de la nicotinamide adénine dinucléotide (réduit) - tetrazolium réductase (NADH - TR) (fig. 1 et 2). Les fibres I sont pauvres en ATPase myofibrillaire et riches en NADH - TR à l'inverse des fibres II riches en ATPase myofibrillaire et pauvres en NADH - TR.

A ce dualisme un peu schématique s'opposent d'autres classifications dont nous commencerons par discuter les avantages et les insuffisances.

A. Classification des fibres musculaires (en fonction de leur profil enzymatique)

1. Evolution des idées.

Dès 1891, les observations de Knoll faisaient déjà pressentir la structure hétérogène du muscle squelettique et l'existence de deux types principaux de fibres, l'un "protoplasmaarm" de couleur blanche, l'autre "protoplasmareich" de couleur rouge. En 1929, Krüger proposait d'identifier les fibres musculaires par l'aspect de leurs myofibrilles : celles-ci étaient bien individualisées dans certaines fibres (fibrillenstruktur), dans les autres au contraire, elles apparaissaient compactes et groupées par champs (felderstruktur). L'histochimie devait confirmer ces observations : en 1960, Dubowitz et Pearse démontraient la répartition complémentaire de la phosphorylase et des enzymes oxydatifs entre les fibres I et II : les fibres I sont riches en enzymes oxydatifs et pauvres en phosphorylase, les fibres II sont riches en phosphorylase et pauvres en enzymes oxydatifs.

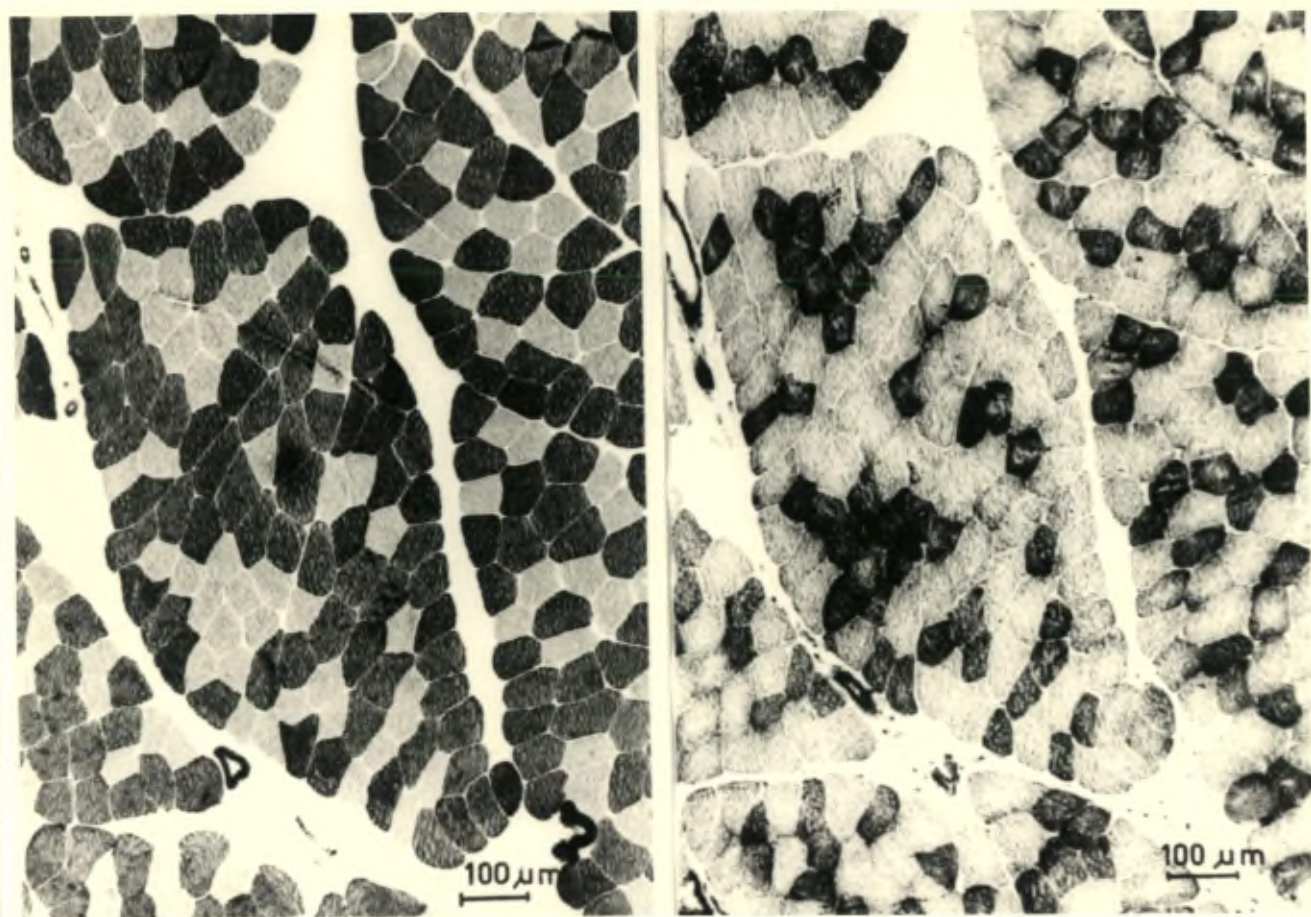


Fig. 1 et 2. Muscle humain normal

Coupes s rie es 1) ATPase myofibrillaire
2) NADH - TR

Plus tard, la réaction à l'ATPase myofibrillaire, à pH 9,4, enzyme de même distribution que la phosphorylase, s'est révélée une méthode très fidèle pour distinguer les deux types de fibres car elle fournit des images d'un contraste excellent (Brooke et Engel 1969 I).

Les colorations par les enzymes oxydatifs sont moins bien contrastées et révèlent parfois des fibres de coloration intermédiaire. (Morris 1970). Tous les enzymes oxydatifs ont une répartition identique si l'on excepte toutefois l'alphaglycérophosphate déshydrogénase liée à la ménadione dont la distribution correspond à celle de la phosphorylase et de l'ATPase myofibrillaire (Pearse 1961).

Chez les mammifères de laboratoire les images histochimiques se modifient selon l'espèce et le muscle étudié, mais on identifie généralement trois types de fibres (fig. 3 à 6). Depuis 10 ans ceux-ci ont fait l'objet de plusieurs tentatives de classification fondées sur des réactions enzymatiques différentes (tableau 1). En 1962, Stein et Padykula, suivant la répartition de la succinodéshydrogénase (SDH), définissaient trois types de fibres dans le muscle gastrocnémien du rat en fonction de leur activité croissante pour cet enzyme (A, B, C, ou blanches, intermédiaires et rouges) et deux types seulement dans le soléaire (B et C). Ces deux types B et C riches en SDH s'observent en proportion élevée dans les zones musculaires rouges qui ont une teneur élevée en myoglobine et en cytochromes. Pour ces auteurs, les fibres B et C représentaient deux populations de fibres lentes en raison de leur présence dans le soléaire, muscle lent, à l'exclusion des fibres A.

En 1964, Romanul multipliant les colorations enzymatiques, identifie 8 types de fibres dans le gastrocnémien et 3 dans le soléaire.

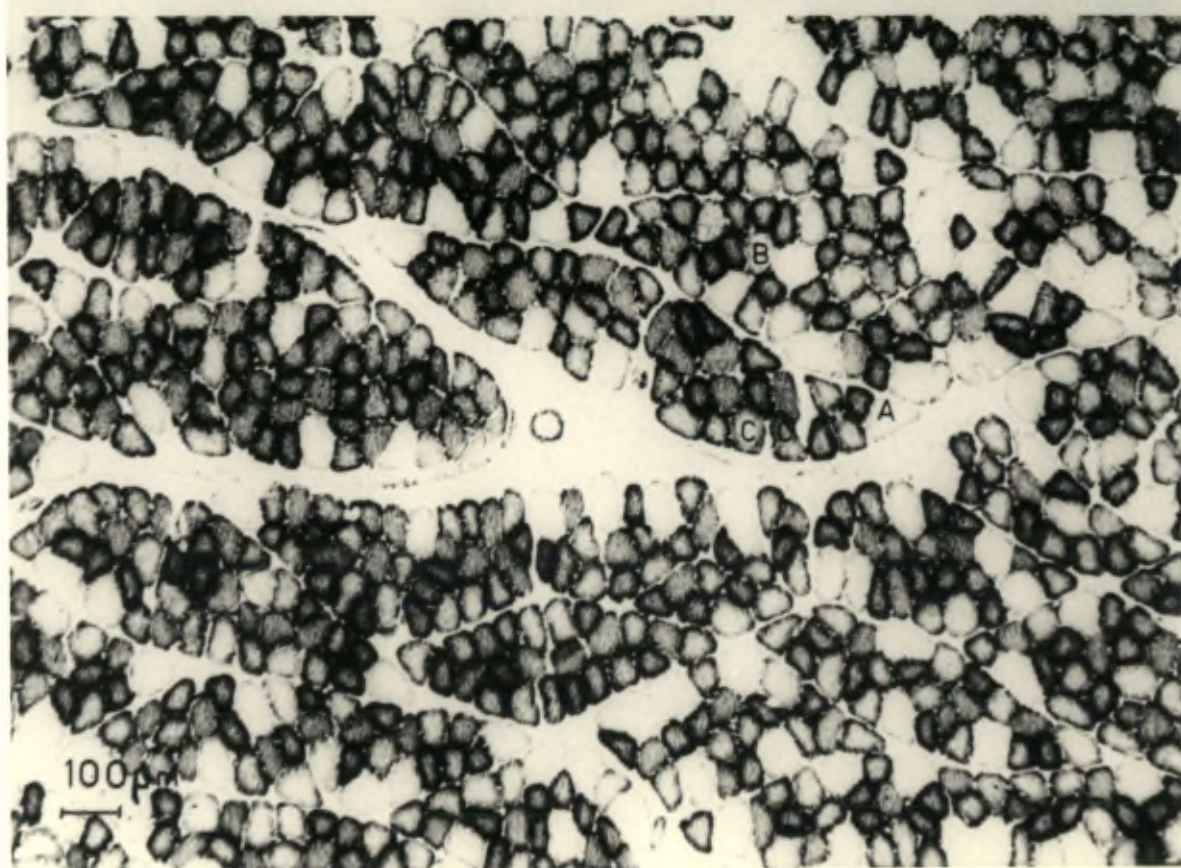
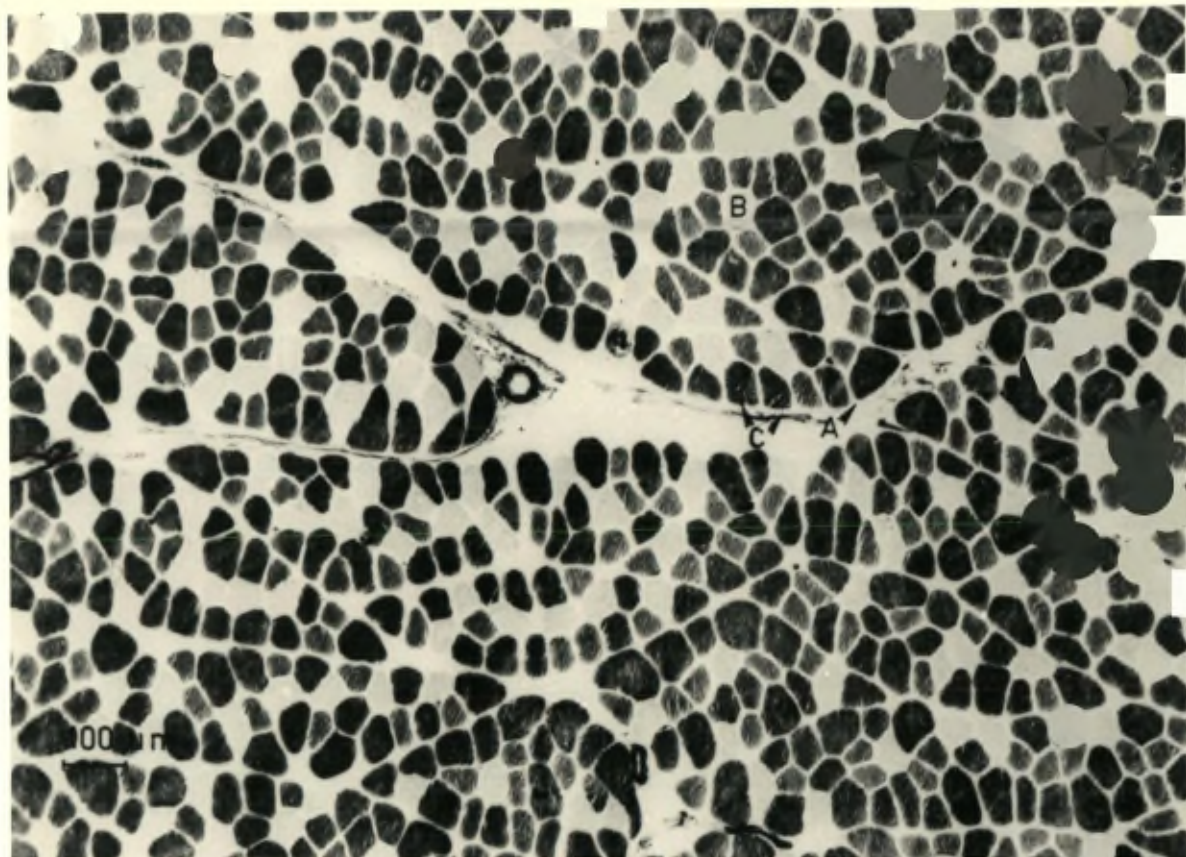


Fig. 3 et 4. Démonstration des trois types de fibres dans le muscle gastrocnémien de rat.

Coupes sériees 1) ATPase myofibrillaire.
2) NADH - TR

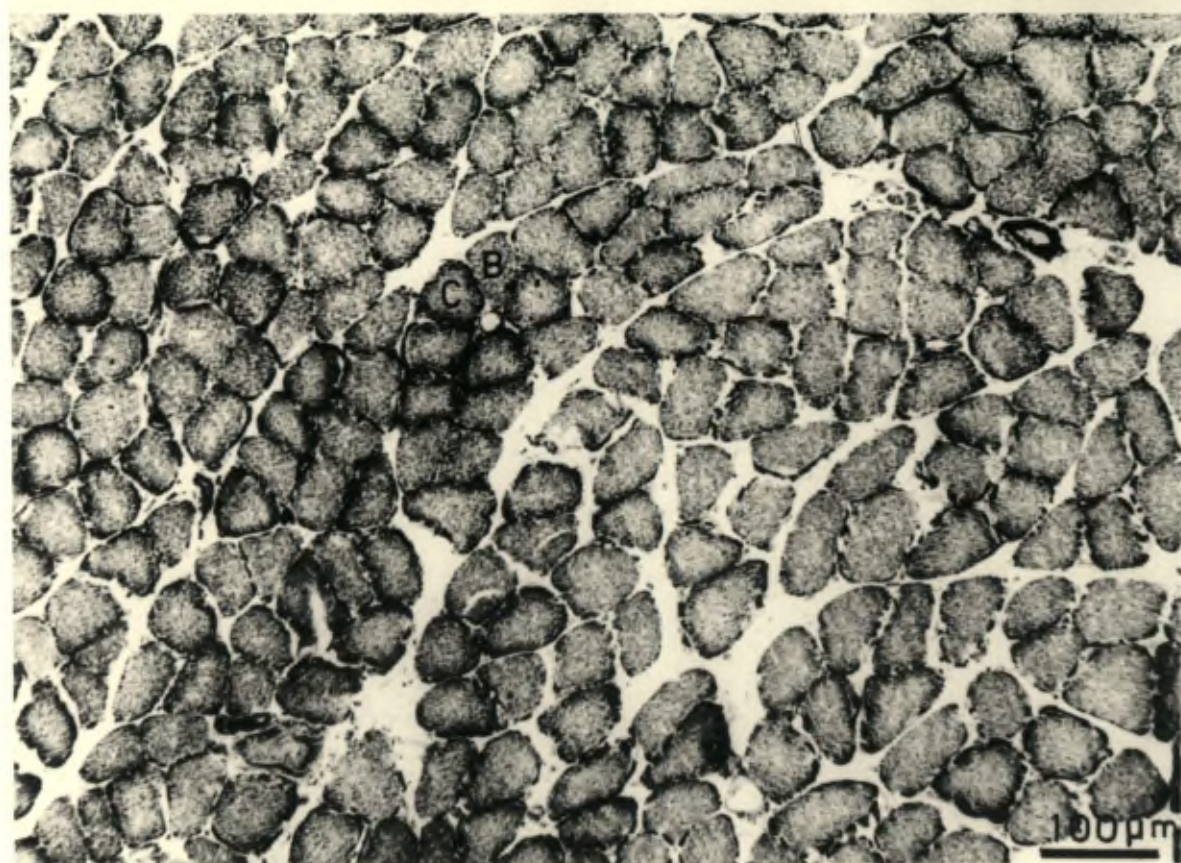
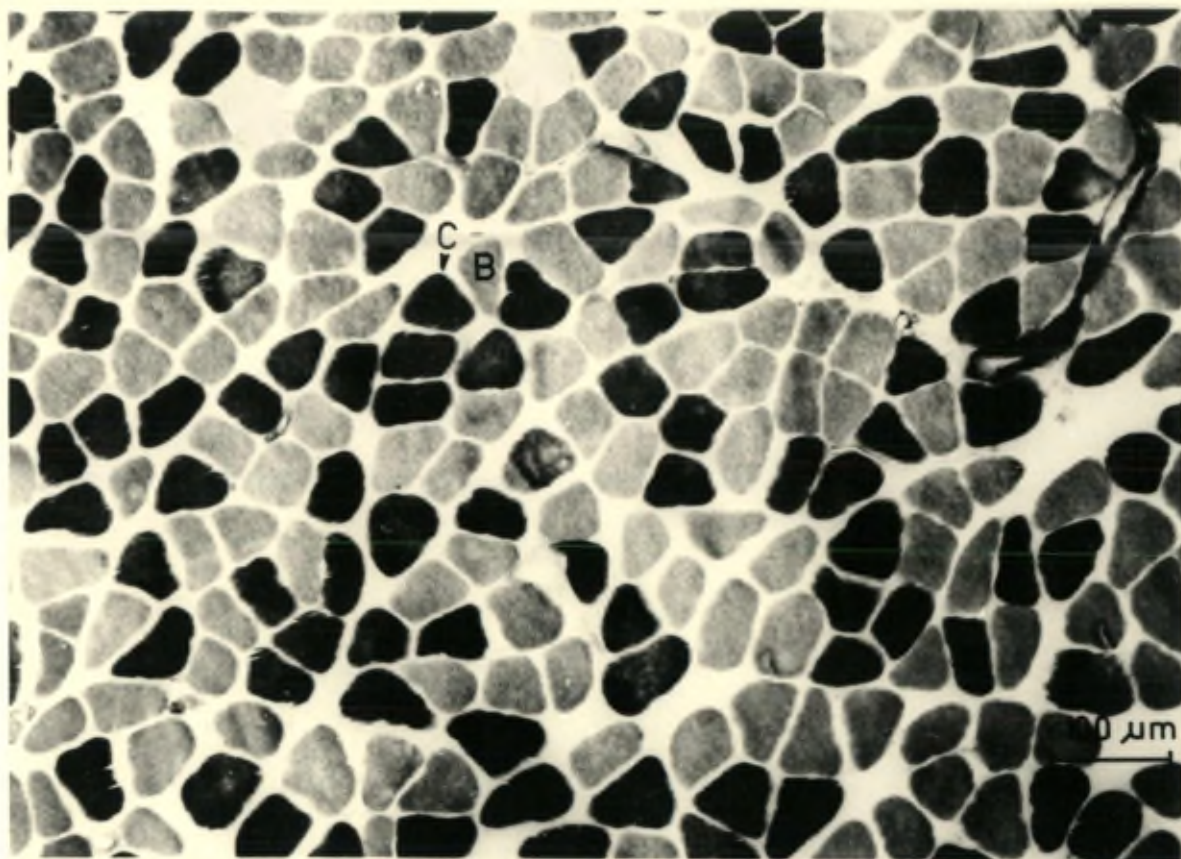


Fig. 5 et 6. Présence de fibres B et C dans le muscle soléaire de rat.
 Coupes sériées 1) ATPase myofibrillaire
 2) NADH - TR

TABLEAU 1
EVOLUTION DE LA CLASSIFICATION HISTOCHIMIQUE DES FIBRES MUSCULAIRES CHEZ LE
MAMMIFERE DE LABORATOIRE

Auteurs	Animal	Critère utilisé	Caractères des trois types de fibres		
			A	B	C
Stein et Padykula, 1962	rat gastrocnémien	S D H.	blanches réseau raréfié linéaire de petites particules (ATPase +)	intermédiaires réseau plus abondant, uniforme (ATPase -)	rouges réseau plus grossier particules plus grandes concentrées dans la subsarcolemmique (ATPase +)
Kugelberg et Edström, 1968 Edström et Kugelberg, 1968	rat (tibial antérieur)	S D H. phosphorylase stimulation répétitive (10/sec pdt 10 min) fatigabilité	A (cf ci-dessus) élevée disparition phosphorylase et glycogène (100 % des fibres musculaires) rapide	B intermédiaire disparition phosphorylase et glycogène (la plupart des fibres musculaires) modérée	C faible augmentation phosphorylase et glycogène nulle
Edgerton et Simpson, 1969	rat et cobaye	ATPase (pH 9,4) NADH-TR	blanches ATPase élevée NADH-TR basse	intermédiaires ATPase basse NADH-TR interméd.	rouges ATPase élevée NADH-TR élevée
Yellin et Guth, 1970	chat et rat	labilité de l'ATPase en fonction du pH	α (labile en milieu acide chez le chat) $\alpha\beta$ (hybrides ou labilité intermédiaire chez le rat)	β (labile en milieu alcalin) chez le chat et le rat	$\alpha\beta$ (chat) α (rat)
Brooke et Kaiser, 1970	rat et lapin	inversion de l'ATPase en milieu acide	II B inhibition à pH < 4,5 et > 10,8 inhibition complète à pH < 4,3	I inhibition à pH < 3,9 et > 10,4	II A inhibition à pH < 4,7 et > 10,8 II C idem mais inhibition complète à pH 3,9 (cf fibres I)
Burke et al, 1971	chat	propriétés physiologiques	FF contraction rapide fatigue rapide	S contraction lente résistance à la fatigue	FR contraction rapide résistance à la fatigue
Hammarberg, 1974	chat	lipides SDH NADH-TR	type 1	classification à 4 types type 3 (type 2 intermédiaire entre 1 et 4)	type 4

La classification de Yellin et Guth (1970) repose sur la sensibilité différentielle de l'ATPase actomyosinique aux variations de pH explorées à pH 4,35 et 10,4. Les fibres α ont une ATPase labile en milieu acide (pH 4,35) et stable en milieu alcalin (pH 10,4) les fibres β sont stables en milieu acide et labiles en milieu alcalin, et les fibres $\alpha\beta$ ont des réactions intermédiaires dans les milieux acides et alcalins. Si l'on classe les mêmes fibres selon Stein et Padykula, les deux classifications se recoupent différemment selon l'espèce envisagée (tableau 2). Ceci démontre le danger d'étendre une classification donnée à l'ensemble des mammifères et la nécessité de mentionner la technique enzymatique utilisée, le muscle et l'espèce que l'on étudie.

La classification de Brooke et Kaiser (1970) utilise la propriété d'inversion de l'ATPase myofibrillaire après préincubation acide (Drews et Engel, 1966) et explore la sensibilité de cet enzyme aux variations de pH comprises entre 3,8 et 5,5. En fonction du pH précis auquel s'opère le virage de la réaction, ces auteurs définissent deux types principaux I et II et 3 sous-types II A, B, et C. Bien que cette classification soit utilisée dans de nombreux centres elle reste sous la dépendance d'erreurs dans la détermination précise du pH d'incubation. De plus, le substrat réel de l'inversion de la réaction ATPasique n'est pas connu et ne peut être mis en parallèle avec les propriétés physiologiques du muscle.

TABLEAU 2

VARIATIONS DES CLASSIFICATIONS SELON LES ESPECES.

(COMMENTAIRE DANS LE TEXTE)

	Rat	Chat
A	$\alpha\beta$	α
B	β	β
C	α	$\alpha\beta$

Ces quelques exemples montrent la confusion qui a entouré les essais de classification des fibres musculaires d'autant plus qu'elles ne fournissaient pas de corrélation physiologique satisfaisante permettant de comprendre les fonctions respectives de ces fibres dans la contraction musculaire.

Les travaux d'Edgerton et Simpson (1969) définissent les trois types de fibres du rat et du cobaye de manière plus précise par leur teneur simultanée en ATPase et en enzymes oxydatifs (tableau I) et s'opposent à l'idée que les fibres rouges (ATPase +, NADH TR +) ont un métabolisme oxydatif et une contraction lente. Cette critique était déjà née avec les travaux de Hall-Craggs (1968) sur les propriétés contractiles et histochimiques des muscles laryngés du lapin. Chez cet animal, le muscle thyroarythénoïdien qui est très rapide et susceptible de se contracter à fréquence très élevée est constitué uniformément par des fibres rouges. Le soléaire, par contre, est un muscle très lent et se compose chez le rat de fibres à majorité intermédiaire et de quelques fibres rouges. Close (1967) a pu recruter dans le soléaire du rat 10 p.100 environ d'unités motrices plus rapides (temps de contraction moyen : 18 msec) que les autres (temps de contraction moyen : 38 msec), ce qui permet déjà de conclure que les fibres rouges sont plus rapides que les fibres intermédiaires.

La même conclusion se dégage des études de Barnard et al (1971) sur la contractilité de plusieurs muscles de cobaye : ceux-ci sont d'autant plus lents qu'ils contiennent plus de fibres intermédiaires.

D'autre part, les muscles blancs ou à prédominance blanche et rouge sont tous rapides. Il n'y a donc aucun parallélisme entre le caractère rouge et la lenteur de contraction des fibres musculaires que ces auteurs classent en fibres rapides rouges, fibres rapides blanches et lentes intermédiaires. Par un dosage biochimique de l'ATPase myofibrillaire, ils objectivent une corrélation positive entre la vitesse de contraction d'un muscle donné et sa teneur en cet enzyme.

Enfin, cette conception a trouvé une confirmation éclatante dans les travaux de Burke et al (1971) qui explorent les propriétés contractile d'unités motrices isolées du gastrocnémien de chat par stimulation du motoneurone correspondant à l'aide d'électrodes intracellulaires. Les unités motrices sont repérées par une stimulation répétitive prolongée qui les appauvrit en glycogène. Deux paramètres physiologiques permettent de subdiviser les unités motrices en trois groupes parfaitement distincts : la sensibilité à la fatigue pendant une stimulation répétitive prolongée et la forme de la courbe de tension développée au cours d'un tétanos sans fusion complète.

Burke distingue ainsi trois types de fibres :

- les fibres F.F. (fast - fatigables) à contraction puissante, rapide mais rapidement fatigables, qui ont les caractères histochimiques des fibres blanches.
- les fibres F.R. (fast - résistantes) à contraction rapide et résistantes à la fatigue qui correspondent aux fibres rouges.
- les fibres S (slow) à contraction lente, non fatigables et de type intermédiaire.

Les fibres riches en ATPase myofibrillaire sont capables de contractions rapides et puissantes. Les fibres F.F. ont un métabolisme glycolytique et épuisent rapidement en anaérobiose leurs réserves glycogéniques.

Les fibres S riches en mitochondries utilisent des voies métaboliques oxydatives et résistent à la fatigue. Les fibres F.R. peuvent disposer de ces deux voies métaboliques. Les fibres F.R. et S. sont entourées d'un riche réseau capillaire, tandis que les fibres F.F. sont moins bien irriguées. Cette corrélation entre la fatigabilité des fibres et leur richesse en enzymes oxydatifs avait déjà été démontrée par Edström et Kugelberg (1968).

Les profils histochimiques et physiologiques des différentes fibres musculaires résultent de l'organisation du système nerveux central qui les utilise dans l'exécution de fonctions différentes. Ainsi, plusieurs populations de motoneurones correspondent aux divers types d'unités motrices. Dans le gastrocnémien de chat, Burke (1968) les subdivise en 3 groupes en fonction de la réponse enregistrée au niveau du motoneurone pendant l'étirement du muscle. La réponse tonique consiste en une activité répétitive au repos avec nette recrudescence de la fréquence des influx pendant l'étirement musculaire. La réponse phasique ne montre aucune activité au repos ni à l'étirement du muscle. Une troisième modalité de réponse ne comporte pas d'activité au repos mais une activité répétitive intense à l'étirement.

Ces trois comportements électriques des motoneurones montrent une excellente corrélation avec les caractéristiques contractiles des unités motrices correspondantes. Il est tentant de conclure que les

fibres S. sont utilisées par priorité dans le maintien du tonus postural. Les fibres F.F. n'interviendraient que dans l'exécution des mouvements volontaires tandis que les fibres rouges F.R. seraient susceptibles de participer à ces deux modalités d'activité motrice. Cette conception va cependant à l'encontre des conclusions de Godaux (1977) pour qui l'ordre de recrutement des motoneurones ne se modifie pas en réponse à différents modes de stimulation (influx proprioceptifs phasiques, contraction volontaire lente ou rapide). Ces faits sont en faveur d'un pool unique de motoneurones dont l'excitabilité serait inversement proportionnelle à la taille, rejoignant ainsi les idées énoncées par Henneman et al en 1965.

D'autres auteurs ont encore utilisé l'évaluation simultanée des taux de lipides et d'enzymes oxydatifs (S D H), technique destinée initialement à l'étude du muscle embryonnaire (Hammarberg 1974). Cet auteur aboutit chez le chat à une classification à 4 types de fibres dont les éléments 1, 3 et 4 correspondent respectivement aux fibres F.F., S. et F.R. de Burke, le 4ème type offrant un spectre de propriétés intermédiaires entre les fibres F.F. et F.R. (tableau 1)

Dans les mains de Schmarlbruch et Kamieniecka (1974), des techniques similaires (lipides et L D H) sont appliquées à l'étude du biceps humain. Les fibres claires (A) ou modérément foncées (B) ont un taux élevé en ATPase myofibrillaire tandis que les fibres très foncées (C) aux colorations lipidiques et mitochondriales ont un taux faible en ATPase. Ces auteurs introduisent un élément d'objectivité supplémentaire par la confrontation des résultats obtenus par deux

observateurs différents. La L D H leur permet de caractériser identiquement 95% des fibres A et B et 100% des fibres C.

Appliquant les mêmes techniques à l'animal (chat et rat) ces auteurs (1975) complètent leur étude par une évaluation quantitative des enzymes oxydatifs au photomètre à flamme; 96% des fibres du chat et 90% des fibres du rat sont caractérisées identiquement par les deux observateurs. Chez le chat, les fibres A et B selon Padykula et Herman sont du type II à l'ATPase myofibrillaire et les fibres C sont du type I. Chez le rat 80 - 90% de toutes les fibres musculaires sont du type II et comprennent des éléments A, B et C. Les fibres I se colorent intensément comme des fibres C à la L D H mais sont d'un type intermédiaire à la S D H. Chez le chat, après coloration à la L D H, l'histogramme des densités optiques montre 3 sommets correspondant aux fibres A, B et C mais il n'en existe que 2 chez le rat, correspondant aux fibres A et C.

Toujours chez le rat, Khan (1975) insiste sur l'hétérogénéité des fibres II rouges. Il les définit par leur richesse simultanée en ATPase myofibrillaire et en S D H. Après préincubation acide à 4° C dans de l'EDTA potassique à pH 4,35, il identifie alors 3 sous-types de fibres C d'après leur coloration sombre, claire ou intermédiaire.

On peut conclure de cette revue de la littérature que des divergences importantes subsistent actuellement entre les divers modes de classification des fibres musculaires du rat. Elles sont liées à la coloration variable des fibres I selon l'enzyme oxydatif considéré, à la subjectivité de l'observateur, à l'utilisation d'une classification à 3 types, nombre probablement trop restreint en réalité et enfin à la diversité des nomenclatures utilisées.

2. Classification des fibres utilisée dans ce travail.

Dans la partie expérimentale de ce travail, les fibres musculaires du rat sont classées en fonction de leur coloration ATPasique, compte tenu de l'imprécision des classifications fondées sur les enzymes oxydatifs.

L'étude des biopsies humaines est fondée sur une classification à deux variables, les teneurs simultanées en ATPase myofibrillaire et en NADH - TR qui nous conduit à définir 5 types de fibres (Tableau 3). L'intérêt de ces critères histochimiques réside dans leur correspondance avec des propriétés physiologiques des fibres, à condition d'extrapoler dans le cas du muscle humain les observations recueillies par Burke chez l'animal. Nous n'avons qu'occasionnellement tenu compte de la réaction ATPasique inversée après préincubation acide, dont dépend étroitement l'intensité de la coloration. C'est pourquoi dans la suite de cet exposé la réaction à l'ATPase myofibrillaire sans mention de pH désignera toujours la réaction effectuée après préincubation alcaline à pH 9,4. Par contre, dans le cas de la réaction ATPasique inversée les conditions de préincubation acide à pH 4,6 seront précisées.

B. Organisation fonctionnelle des unités motrices au sein du muscle strié.

Les premières expériences de repérage des unités motrices au sein du tissu musculaire sont l'oeuvre de Kugelberg et Edström (1968) Brandstater et Lambert (1969 et 1973) Mayer et Doyle (1970).

TABLEAU 3

Activité enzymatique		
Type de fibres	ATPase myo- fibrillaire	NADH tetrazolium réductase

I	faible	forte
II	forte	faible
III	forte	forte
i	modérée	forte, modérée ou faible
0	faible	faible

La stimulation répétitive d'un axone provoque une déplétion progressive en phosphorylase et en glycogène dans les fibres musculaires correspondantes de l'unité motrice alors que l'estérase et les enzymes oxydatifs ne sont pas modifiés.

En coupe transversale, les fibres d'une même unité motrice sont isolées ou groupées en îlots de 2 à 4, rarement 6 éléments. Elles ne montrent aucun signe de groupement des fibres en sous-unités motrices et sont dispersées au hasard sur une aire qui représente une fraction importante de la surface de section du muscle, ce qui implique une importante interpénétration des différents territoires d'unités motrices. Cette étude confirme l'hypothèse selon laquelle les fibres musculaires d'une unité motrice sont du même type. Toutefois, les unités motrices du type A contiennent 2 p. 100 de fibres B et les unités B moins de 1 p. 100 de fibres A. Ces faits suggèrent que de rares fibres pourraient être innervées par deux axones de type différent mais l'éventualité d'une innervation polyneurale reste très conjecturale. Même si ce mécanisme intervient il n'intéresse qu'un très petit nombre de fibres musculaires et l'on peut s'en tenir à la notion de l'homogénéité du type musculaire au sein d'une même unité motrice. Ceci se conçoit aisément si l'on admet l'existence de plusieurs types de motoneurones et l'induction du type des fibres musculaires par l'axone qui les innerve. L'unité motrice représente, par définition l'ensemble des fibres musculaires innervées par un seul

motoneurone. Celles-ci sont donc nécessairement du même type.

L'influence fondamentale du neurone moteur périphérique dans la différenciation histochimique du muscle est confirmée par les expériences d'innervation croisée. Dès 1960, Buller, Eccles et Eccles obtenaient par réinnervation croisée du soléaire et du long fléchisseur des doigts chez le chat une inversion des caractéristiques contractiles de ces deux muscles.

L'inversion des caractères histochimiques a été démontrée également par Romanul et Vandermeulen (1966 et 1967) et Dubowitz et Newman (1967). La réinnervation du long fléchisseur des doigts ou du gros orteil par le nerf du soléaire peut reproduire l'aspect caractéristique du soléaire uniformément constitué de fibres riches en enzymes oxydatifs. L'expérience est plus difficile à réaliser dans l'autre sens et l'on n'obtient qu'exceptionnellement l'aspect mixte du long fléchisseur.

Plus récemment, Buller et al (1969), étudiant l'activité ATPasique de la myosine ou des myofibrilles, confirment qu'après innervation croisée l'ATPase myofibrillaire du long fléchisseur acquiert la vitesse de réaction de l'ATPase du soléaire. (Celle-ci est mesurée par l'apparition de phosphate inorganique à partir de l'hydrolyse de l'ATP). Par contre, l'activité ATPasique du soléaire n'augmente que modérément après réinnervation par le nerf du long fléchisseur.

La nature du facteur trophique par lequel le nerf induit la différenciation de la fibre musculaire intrigue depuis longtemps les expérimentateurs. S'agit-il d'une substance libérée par les terminaisons nerveuses ou au contraire, le mode de stimulation du muscle par le nerf

joue-t-il un rôle déterminant? Cette seconde éventualité doit certainement être retenue sans exclure toutefois l'intervention d'autres facteurs.

Ainsi, Vrbova (1963, 1966), Salmons et Vrbova (1969) ont bien démontré que la lenteur de contraction du soléaire de lapin et de chat est conditionnée par l'état d'activité permanente de ce muscle. Par ténotomie, section de moëlle épinière ou par l'action combinée de ces deux procédés, le soléaire mis au repos voit se raccourcir sensiblement son temps de contraction et de relâchement. Des stimulations transitoires mais répétées à la fréquence de 10 c/sec. imitant les influx toniques inhibent l'accélération de la vitesse de contraction. Celle-ci se produit néanmoins si la fréquence des stimulations correspond à celle des décharges phasiques (20 - 40 c/sec). Les caractéristiques physiologiques des muscles rapides sont inversées par application de stimulations à fréquence lente. Les modalités d'activité des différents motoneurones peuvent donc être rendues responsables des caractéristiques contractiles des muscles. Dès 1968 Edgerton et al démontraient que certaines fibres du muscle plantaire de rat s'enrichissaient en enzymes oxydatifs lorsque l'animal était soumis à un entraînement musculaire approprié (Edgerton 1968, Edgerton et al 1969).

Par une expérimentation analogue à celle de Salmons et Vrbova, Riley et Allin (1973) ont étudié cette fois les caractéristiques histochimiques des muscles intertransversaires de la queue du chat. L'inactivité induit dans ces muscles une diminution du taux des enzymes

oxydatifs et glycolytiques. Une activité à fréquence lente accroît le taux des enzymes oxydatifs mais diminue celui des enzymes glycolytiques. Une stimulation à fréquence rapide a l'effet opposé. Quelque soit le programme de stimulation préalablement envisagé, l'ATPase myofibrillaire ne se modifie pas dans les fibres blanches et rouges mais elle décroît dans un certain nombre de fibres intermédiaires. Elle paraît donc moins sensible à la fréquence des influx nerveux que les enzymes glycolytiques et oxydatifs. Son turnover lent pourrait expliquer son apparente stabilité un mois après le début des stimulations.

Le problème a été abordé différemment par Lloyd Guth et Yellin (1971) qui excisent certains muscles postérieurs de la patte du rat, ce qui permet au soléaire et au plantaire de subir une hypertrophie compensatrice. Celle-ci se traduit à l'histochimie par une augmentation du nombre et de la taille des fibres B (négatives à l'ATPase à pH 9,4). Ces modifications histochimiques se développent pendant la période de 21 semaines requise par l'expérimentation. Selon Kugelberg (1976), les modifications histochimiques du soléaire de rat au cours de la croissance résulteraient d'un accroissement des stimulations toniques secondaires à l'accroissement de poids de l'animal. L'adaptation des propriétés histochimiques des muscles aux exigences variables des performances motrices montre bien que le type d'une fibre musculaire n'est pas immuablement déterminé par son contact avec un axone d'un type donné.

C. Etude morphométrique de l'innervation motrice.

Le diagnostic des atteintes musculaires secondaires à des lésions du nerf ou du neurone moteur périphérique repose généralement

sur des arguments indirects déduits des corrélations entre les données cliniques et électromyographiques d'une part, et les images histologiques et histochimiques d'autre part. On peut enrichir les possibilités du diagnostic histologique par l'examen des axones et des terminaisons motrices. La mise en évidence de ces structures est facilement réalisable par la méthode de coloration vitale par le bleu de méthylène (Coërs 1952) après repérage électrique de la bande d'innervation terminale. Cette méthode permet de visualiser un nombre important d'axones et d'arborisations motrices dans chaque biopsie musculaire et d'objectiver l'existence de signes directs d'atteinte nerveuse. Ceux-ci peuvent s'évaluer quantitativement par la mesure du rapport d'innervation terminale (R.I.T.) c.a.d. le nombre de fibres musculaires innervées par un nombre donné d'axones subterminaux (Coërs 1955, 1). On sait en effet que la dégénérescence de certains axones induit au niveau des axones restés normaux, un processus de ramification collatérale qui permet la réinnervation des fibres musculaires dénervées (Edds 1950, Hoffman 1950).

La valeur du R.I.T. peut être mesurée avec une précision très suffisante même par un observateur peu entraîné pour autant que certaines règles soient observées (Coërs et al 1973 I). Un contrôle de la validité de la méthode a été effectué en comparant les résultats obtenus par trois observateurs dont un seul était au courant des données cliniques. Cette étude montre que les variations liées à l'observateur sont faibles par rapport aux écarts obtenus entre les différentes biopsies. La valeur normale du R.I.T. a été établie par ces mêmes observateurs chez 31 sujets paraissant indemnes d'affections

neuro-musculaires à l'examen clinique et à l'EMG et dont les prélèvements musculaires ne montraient aucune anomalie aux colorations habituelles. Ces biopsies avaient été effectuées dans le but d'investiguer une asthénie, des douleurs musculaires, un amaigrissement ou de confirmer un diagnostic clinique de maladie du collagène ou d'affection systémique (Coërs et al 1973 I). Le R.I.T. global fut calculé à partir du nombre total des axones sélectionnés dans les différents muscles et des fibres musculaires innervées par ces axones. Le R.I.T. moyen fut obtenu à partir des valeurs individuelles. Pour préciser davantage les variations normales, ces résultats furent comparés à une série antérieure de 12 sujets contrôles (Coërs 1955,2) et à un groupe de 13 étudiants s'étant soumis volontairement à une biopsie musculaire (Reske-Nielsen et al 1970). Aucune différence significative n'est apparue entre les 3 groupes qui ont dès lors été considérés comme une population homogène dont le R.I.T. moyen est de 1,11 et la D.S. de 0,05. Cette valeur ne se modifie pas en fonction des principaux muscles biopsiés qui sont les muscles palmaires, le biceps et le vaste interne. L'âge ne semble pas non plus influencer ces valeurs dans ces mêmes muscles. Il n'en est pas de même des muscles distaux des membres inférieurs dans lesquels des signes de dénervation peuvent apparaître précocement (Harriman et al 1970).

L'accroissement du R.I.T. peut être considéré comme un indice sensible et spécifique de dénervation (Coërs et al, 1973 II).

La fig. 7 reproduit les valeurs des R.I.T. obtenues dans différentes atteintes du système nerveux périphérique et en fonction de leur

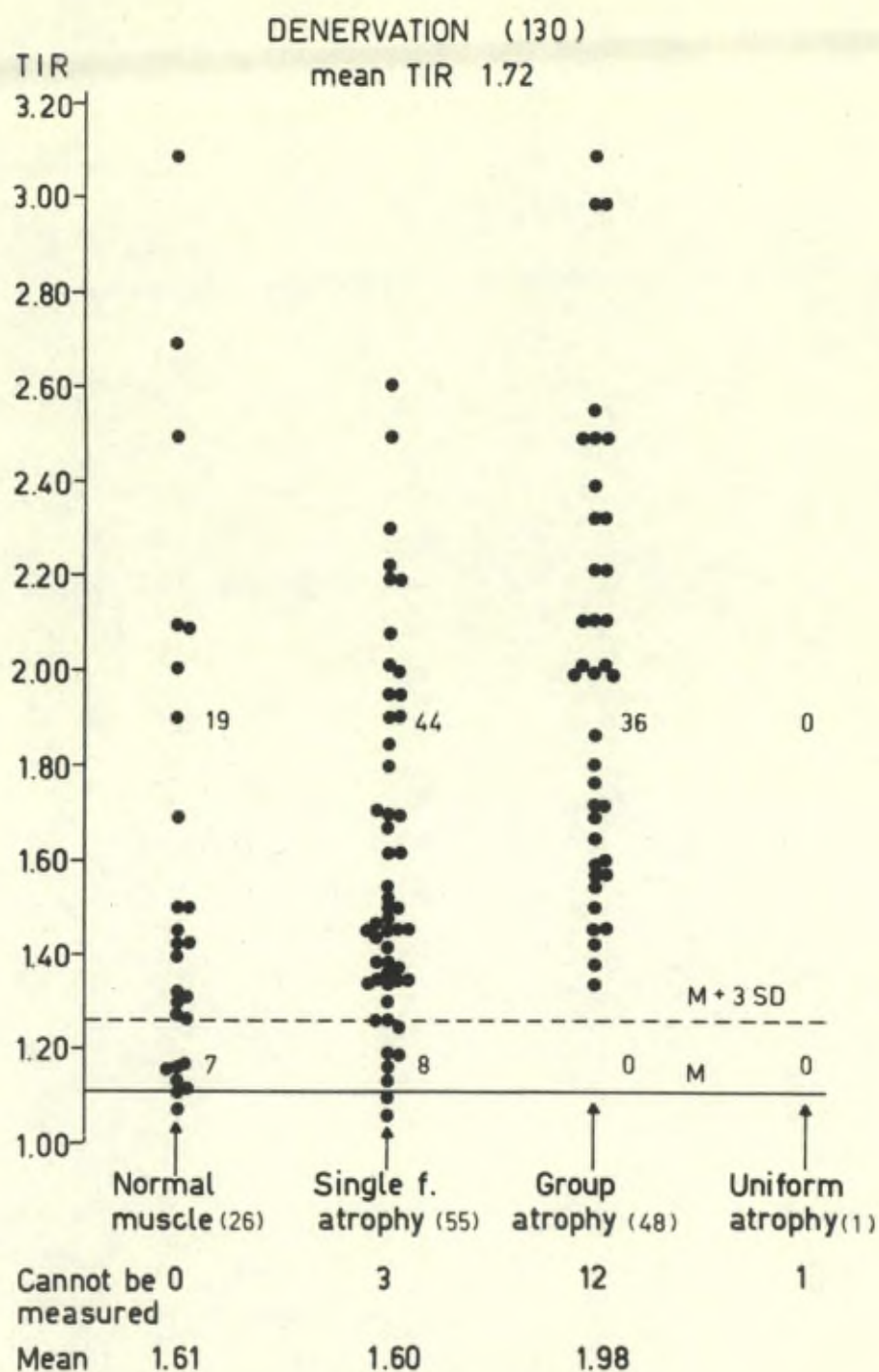


Fig. 7. Variations du RIT en fonction des modifications volumétriques des fibres musculaires dans les dénervations. (Coërs et al, 1973,II)

retentissement sur le calibre des fibres musculaires. Dans les cas où le nombre d'axones résiduels permettait d'établir le R.I.T., celui-ci a une valeur trop élevée dans 97% des muscles montrant un déficit moteur. Dans les cas où des variations volumétriques des fibres sont présentes à l'examen histologique usuel, 90% des valeurs du R.I.T. sont excessives. Ce pourcentage atteint 100% dans les atrophies fasciculaires et 74% dans les muscles cliniquement et histologiquement normaux.

Une innervation normale a par contre été observée dans 2 cas de neuropathies aiguës sur 3 biopsiées moins d'une semaine après le début des symptômes.

Les résultats obtenus dans le groupe des myopathies sont représentés par la fig. 8. Dans la myopathie de Duchenne, le R.I.T. reste normal dans tous les cas et sa moyenne pour ce groupe ne diffère pas significativement de la normale. Il n'a pas été observé non plus de raréfaction des axones ni des arborisations motrices. Une valeur accrue du R.I.T. a été observée dans 3 cas sur 8 myopathies facio-scapulo-humérales, dans 1 cas sur 13 myopathies des ceintures et dans 5 cas sur 13 dystrophies myotoniques. La signification de ces anomalies sera discutée dans la suite de ce travail. Cependant la valeur du R.I.T. est restée normale dans 82% des cas de myopathies étudiées à condition d'en exclure les myopathies acquises. Dans ces affections (polymyosites, dermatomyosites, sarcoïdose musculaire) les infiltrats cellulaires peuvent occasionner des destructions axonales et donner lieu à une abondante ramification collatérale à caractère focal (Coërs, 1965).

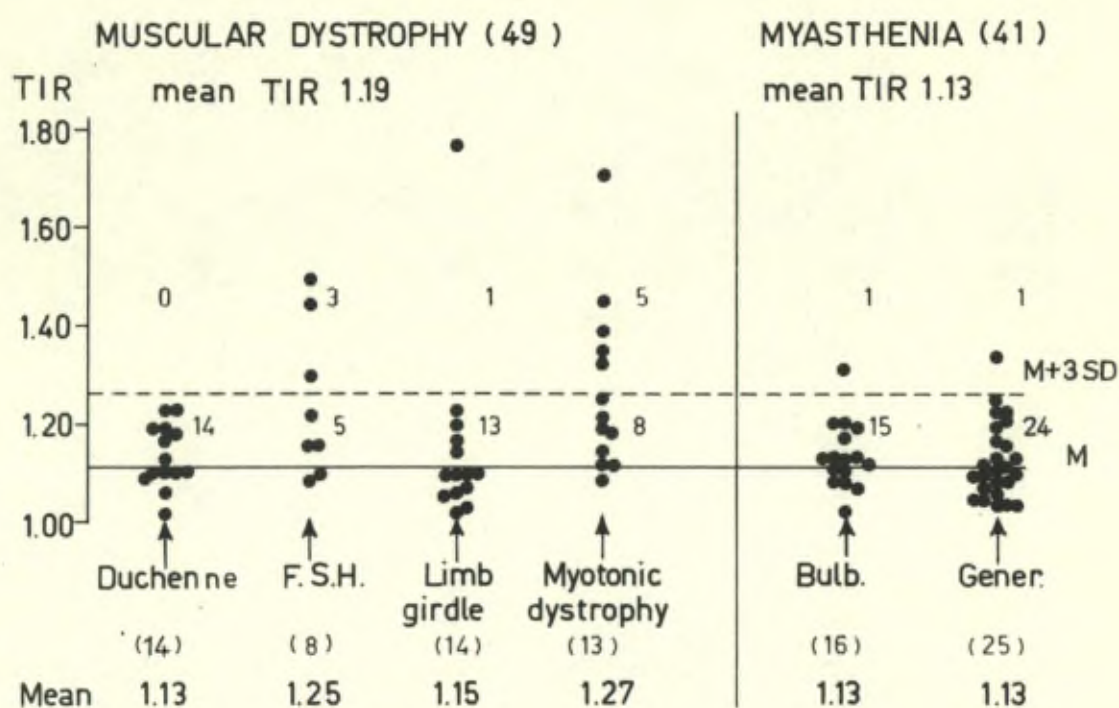


Fig. 8. Variations du RIT dans les dystrophies musculaires et la myasthénie.
(Coërs et al, 1973, II)

Une valeur accrue du R.I.T. peut donc être considérée comme un signe précoce sensible et constant dans les affections du système nerveux périphérique.

D. Objectif du travail.

La nature neurale ou myopathique des déficits fonctionnels et des atrophies musculaires est souvent difficile à établir à l'aide des méthodes histologiques traditionnelles. On peut en effet rencontrer des aspects myopathiques dans des maladies dont la nature neurale est évidente (Haase et Shy 1960, Drachman et al, 1967) et inversement, observer de l'atrophie fasciculaire dans des affections qui se présentent cliniquement comme des myopathies (Dastur et Razzak, 1971). A cet égard, les fibres issues de la fissuration longitudinale d'une fibre hypertrophiée peuvent donner naissance à des aspects évoquant une atrophie fasciculaire et faire croire à l'existence d'une maladie du système nerveux périphérique.

Il paraît donc légitime que le crédit accordé aux techniques histoenzymatiques n'ait fait que croître au cours des dernières années. Dans le vaste groupe des maladies d'étiologie neurale, diverses preuves indirectes d'atteinte du neurone moteur périphérique ont été proposées. Ainsi, le groupement histochimique des fibres d'un même type est considéré actuellement comme un signe indubitable de réinnervation (fig. 14 - 15, 18 - 19, 24 - 25)

Or, lorsque ce processus conduit à la formation de larges faisceaux musculaires du même type, l'aspect observé peut être celui de la prédominance d'un type, dans la mesure où le prélèvement intéresse uniquement ou de façon prédominante un tel faisceau (fig. 18-19). Il importe donc de distinguer ces aspects uniformes observés dans les dénervations et liés à la réinnervation collatérale de ceux que l'on rencontre dans certaines myopathies. Dans ces affections, la raréfaction ou la disparition d'un type de fibre ne résulte pas nécessairement d'une atteinte sélective des motoneurones correspondants comme plusieurs auteurs l'ont supposé dans la myopathie à némaline par exemple (Karpati et al, 1971).

Les corrélations clinico-histochimiques ont également conduit à la notion que les petites fibres à contour angulaire (fig. 54-55) étaient le témoin obligé d'une dénervation (Engel, 1967), ce qui a amené certains auteurs à admettre une participation neurale dans toutes les conditions pathologiques où ces fibres se rencontrent, par exemple Bradley et al (1978).

Depuis quelques années, sur la base d'observations neurophysiologiques, des influences neurales ont été postulées dans le déterminisme des myopathies. Ainsi, Mc Comas et al (1971) propose une méthode apparemment fort élégante pour estimer le nombre des unités motrices dans les muscles. La stimulation d'un nerf périphérique par un courant d'intensité croissante permet de recruter ces unités par paliers successifs correspondant à chaque accroissement du potentiel musculaire évoqué et donc au nombre des unités motrices. Le quotient du potentiel musculaire supramaximal par le nombre des unités motrices permettrait d'évaluer le potentiel moyen des unités motrices. Evalué par défaut,

un nombre réduit d'unités motrices permet d'assigner à toutes les maladies musculaires une étiologie neurale (Mc Comas et Sica 1970, et al 1971 2, 3, 1974, Sica et Mc Comas 1971, Upton et al., 1973). La validité de cette méthode a été contestée par plusieurs auteurs (Panayotopoulos et al. 1974, Ballantyne et Hansen, 1975, Brown et al, 1975).

Néanmoins, certains morphologistes ont continué à défendre une théorie neurale de maladies classiquement considérées comme primitivement musculaires, à l'aide d'extrapolations à partir d'aspects histochimiques dont la spécificité n'était pas clairement établie.

Il en est résulté une grande confusion et une remise en question des classifications traditionnelles notamment dans le domaine des atrophies musculaires progressives héréditaires.

Dès lors, la nécessité de comparer les données fournies par l'histochimie et par l'étude de l'innervation motrice terminale sur un grand nombre de biopsies s'est imposée à nous dans le but d'apprécier la valeur réelle de certains critères histochimiques dans le domaine des affections du système nerveux périphérique. Cette enquête fait l'objet du présent travail qui tentera de répondre aux questions suivantes :

1. quelle est la signification des aspects morphologiques que les méthodes histochimiques ont mis en évidence et, en particulier, quel rôle joue le système nerveux dans leur déterminisme?

2. quelle est la spécificité de ces tableaux histochimiques et quel crédit peut-on leur accorder dans le diagnostic des affections neuro-musculaires?

Nous nous sommes efforcés de convertir en données quantitatives les aspects que révèlent les méthodes histochimiques, à savoir les variations volumétriques et numériques des deux types principaux de fibres musculaires et l'importance du groupement des fibres d'un même type enzymatique. Nous nous sommes particulièrement attachés aux modifications du profil enzymatique des fibres musculaires et notamment aux fibres qui échappent à l'inversion habituelle de l'ATPase myofibrillaire et des enzymes oxydatifs. Nous avons confronté ces diverses variables entre elles et les avons comparées en fonction des données cliniques et des informations fournies par l'étude de l'innervation motrice terminale et notamment du degré de ramification collatérale des axones mesuré par le R.I.T.

Cette enquête essentiellement fondée sur la pathologie humaine a été complétée par une étude expérimentale. Celle-ci avait pour but de vérifier l'hypothèse selon laquelle les fibres musculaires à profil aberrant pourraient être le témoin du virage que subissent des éléments musculaires réinnervés par une collatérale d'un axone de l'autre type et dont le résultat final est le groupement de type.

CHAPITRE II

MATERIEL ET METHODES

A. Technique des biopsies musculaires.

Les prélèvements ont intéressé dans la mesure du possible des muscles cliniquement normaux ou peu atteints (atrophie ou paralysie modérée). En effet, les aspects histologiques que révèlent des muscles fortement atrophiés ou dégénérés manquent très souvent de spécificité et n'ont guère d'intérêt pour le diagnostic. Cette pratique permet d'expliquer le faible pourcentage des atrophies fasciculaires dans notre statistique alors qu'un tel tableau histologique constituait 37% des cas d'une statistique antérieure (Coërs et al 1973), lorsqu'une règle aussi stricte n'était pas encore appliquée dans la sélection des prélèvements. Cette technique nous a permis également de surprendre des altérations musculaires précoces à des stades subcliniques de la maladie.

Les échantillons musculaires ont été prélevés sous anesthésie locale. Les muscles grand palmaire et vaste interne sont utilisés le plus souvent car ils permettent un repérage aisé de leur zone d'innervation terminale. Plus rarement, les muscles biceps, deltoïde, droit antérieur

ou triceps sural ont été biopsiés avec un rendement un peu moindre dans la mise en évidence des axones intra-musculaires.

La peau est incisée au point moteur après repérage électrique percutané de ce dernier. Après incision de l'aponévrose, une nouvelle stimulation électrique localise avec une plus grande précision la zone d'innervation terminale où seront prélevés les fragments destinés à son étude. Un fragment musculaire d'environ $0,5 \text{ cm}^2$ de section et 1 cm de longueur est plongé dans du serum physiologique à 4°C en vue de l'étude histochimique. D'autres fragments de dimensions équivalentes sont fixés dans le liquide de Bouin avant leur inclusion dans la paraffine. Les faisceaux musculaires les plus excitables sont infiltrés in vivo par le bleu de méthylène selon la technique de Coërs (1952, 1955, 2) (Coërs et Woolf 1959).

B. Technique des préparations histochimiques.

La congélation des fragments musculaires est réalisée une demi-heure environ après le prélèvement. Ils sont montés sur rondelle de liège et de papier filtre et plongés pendant une quinzaine de secondes dans l'isopentane refroidi dans l'azote liquide. Les coupes à $10 \mu\text{m}$ sont effectuées au moyen d'un cryostat Lipshaw.

Sur coupes sériées, les colorations suivantes sont alors pratiquées :

1'ATPase myofibrillaire avec préincubation alcaline à pH 9,4 (méthode de Padykula et Herman, 1955, modification de Brooke et Kaiser, 1969).

l'ATPase inversée après préincubation acide à pH 4,6
(selon Drews et Engel, 1966).

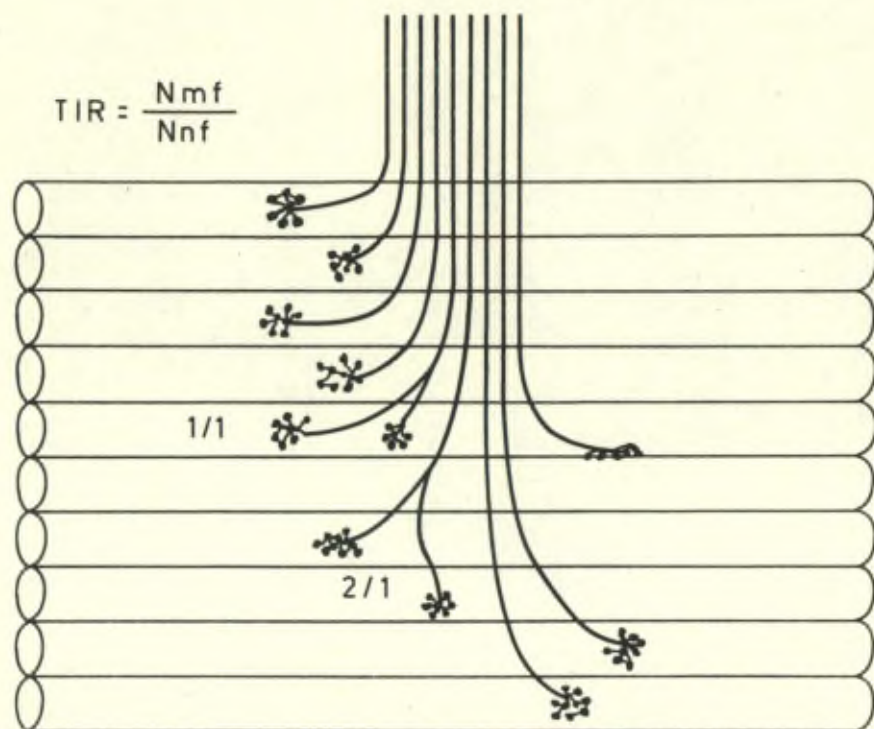
la nicotinamide adénine dinucléotide réduit tetrazolium réductase
(NADH - TR) (oudiaphorase) selon la méthode de Nachlas, Walker et
Seligman, 1958.

la phosphorylase selon Eränko et Palkama, 1961.

C. Etude quantitative de l'innervation motrice terminale.

Des coupes à congélation épaisses sont utilisées (50 - 75 μ m).
L'évaluation quantitative du degré de ramification collatérale est
établie par la mesure du rapport d'innervation terminale (R.I.T.)
vrai ou fonctionnel qui correspond au nombre de fibres musculaires
innervées par un nombre donné d'axones subterminaux, ce qui l'oppose
au R.I.T. apparent ou absolu, égal au nombre d'arborisations motrices
produites en moyenne par un axone (voir fig. 9).

La zone d'innervation terminale contient des faisceaux nerveux
de petit calibre qui donnent naissance à des fibres nerveuses isolées
ou épanouies en bouquets (axones sub-terminaux). Après un court
trajet en dehors du faisceau, elles entrent en contact avec la fibre
musculaire et forment leur arborisation motrice. Seuls les axones
sub-terminaux qu'il est possible de suivre depuis le nerf intramusculaire
jusqu'à la terminaison motrice ou dont la longueur visible dépasse
200 μ m, sont utilisés pour la mesure du R.I.T. Les bifurcations au sein



APPARENT $TIR = 11/9 = 1.22$

TRUE $TIR = 10/9 = 1.11$

Fig. 9. Définition du rapport d'innervation terminale apparent et vrai.
(Nmf = nombre de fibres musculaires. Nnf = nombre de fibres nerveuses) (Coërs et al, 1973, I)

du nerf intramusculaire ne sont pas comprises dans cette mesure (fig. 10). Une moyenne de 50 axones satisfont à ces critères dans chaque biopsie, mais il arrive que l'on puisse en utiliser 100 ou 200.

La ramification des axones peut être collatérale, terminale ou ultraterminale; elle peut aboutir à la formation de plus d'une arborisation motrice sur la même fibre musculaire ou au contraire à l'innervation de plusieurs fibres musculaires. Dans de nombreux cas, la jonction neuromusculaire est bien visible et il est facile de décider si un axone ramifié innerve une seule fibre musculaire par plusieurs arborisations ou plusieurs fibres musculaires.

Occasionnellement, cette distinction est malaisée et nous adoptons alors une règle arbitraire : comme deux arborisations ont d'autant plus de chances d'innervier la même fibre musculaire qu'elles sont plus rapprochées, nous admettons qu'un axone innerve deux fibres musculaires lorsque la distance entre les 2 arborisations excède le diamètre de la plus grande (fig. 11).

D. Analyse quantitative des préparations histochimiques.

Les caractéristiques histochimiques ont été étudiées sur des agrandissements photographiques positifs et transparents. Le choix des zones photographiées a été guidé par les qualités techniques de la préparation. Un seul cliché a été utilisé dans la mesure où l'aspect histochimique était relativement homogène dans toutes les régions de la coupe. Si les aspects histochimiques étaient variables d'un endroit à l'autre, ces régions différentes ont été étudiées séparément ce qui explique que plusieurs séries de mesures correspondent parfois

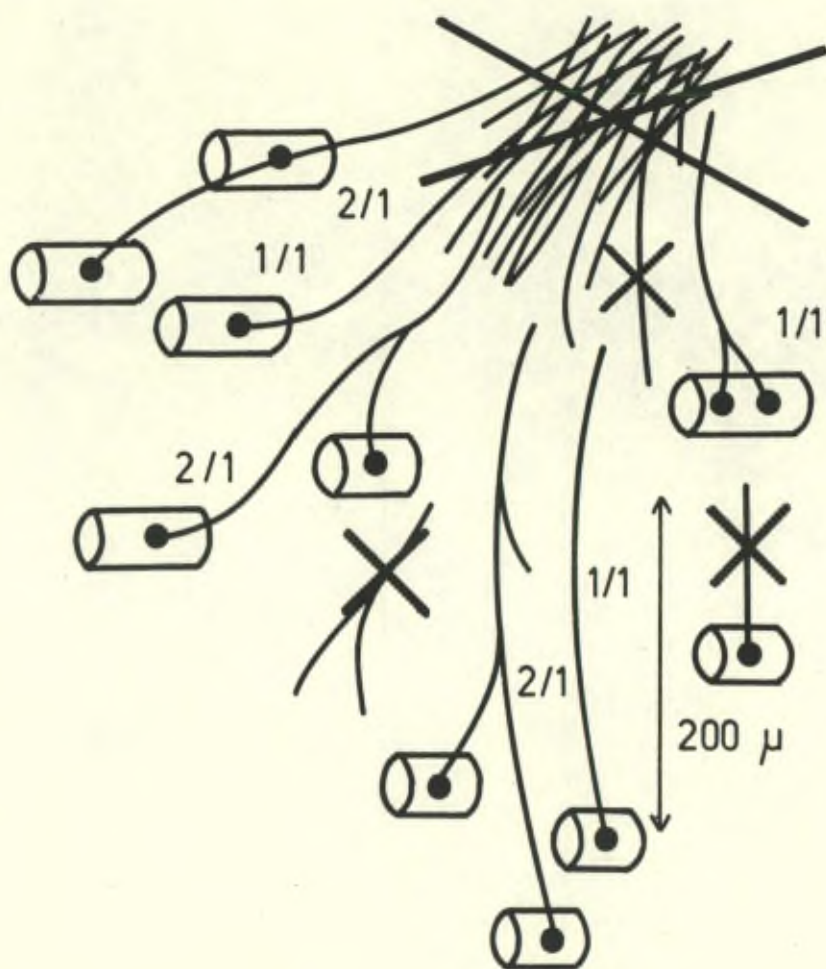


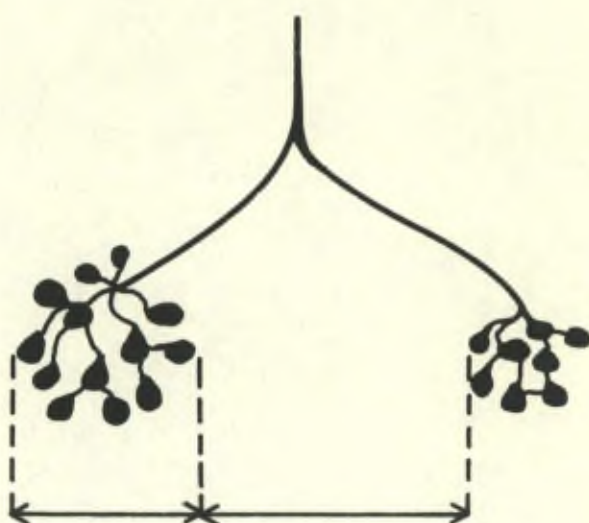
Fig.10. Sélection des axones subterminaux permettant de mesurer le RIT.
(Coërs et al, 1973, I)



X Y

$X \geq Y$

1 / 1



X Y

$X < Y$

2 / 1

Fig. 11. Valeur du RIT en fonction de la distance séparant deux arborisations motrices formées par le même axone. (Coërs et al, 1973, I)

à une seule biopsie. Un agrandissement photographique de 200 a été effectué à l'aide d'une échelle graduée. L'erreur liée à l'agrandissement a parfois atteint 10% dans certains cas, les films transparents se rétractant parfois différemment dans les bains photographiques, alors que l'échelle graduée était reproduite sur papier.

Compte tenu des erreurs liées à la technique histochimique et à la mesure du diamètre des fibres, cette erreur nous a paru acceptable et n'a donc pas été corrigée, d'autant plus qu'elle affecte dans la même proportion les différents types de fibres sur le même agrandissement photographique.

Les diverses caractéristiques histochimiques ont été obtenues en analysant une ou plusieurs séries de 200 fibres musculaires contigües selon le degré d'homogénéité de la coupe. Le type enzymatique de chaque fibre a été établi par la confrontation de son activité en ATPase myofibrillaire (à pH 9,4) et en NADH tétrazolium réductase sur coupes transversales sériées. La réaction à l'ATPase inversée à pH 4,6 n'a pas été utilisée pour caractériser le type des fibres musculaires mais elle a fourni occasionnellement des données utiles qui seront mentionnées.

Nous avons défini les fibres I par leur pauvreté en ATPase myofibrillaire et leur richesse en NADH - TR, les fibres II correspondant à la distribution enzymatique inverse (fig. 1 et 2). Nous dénommons fibres III celles qui montrent simultanément une activité élevée pour les deux enzymes

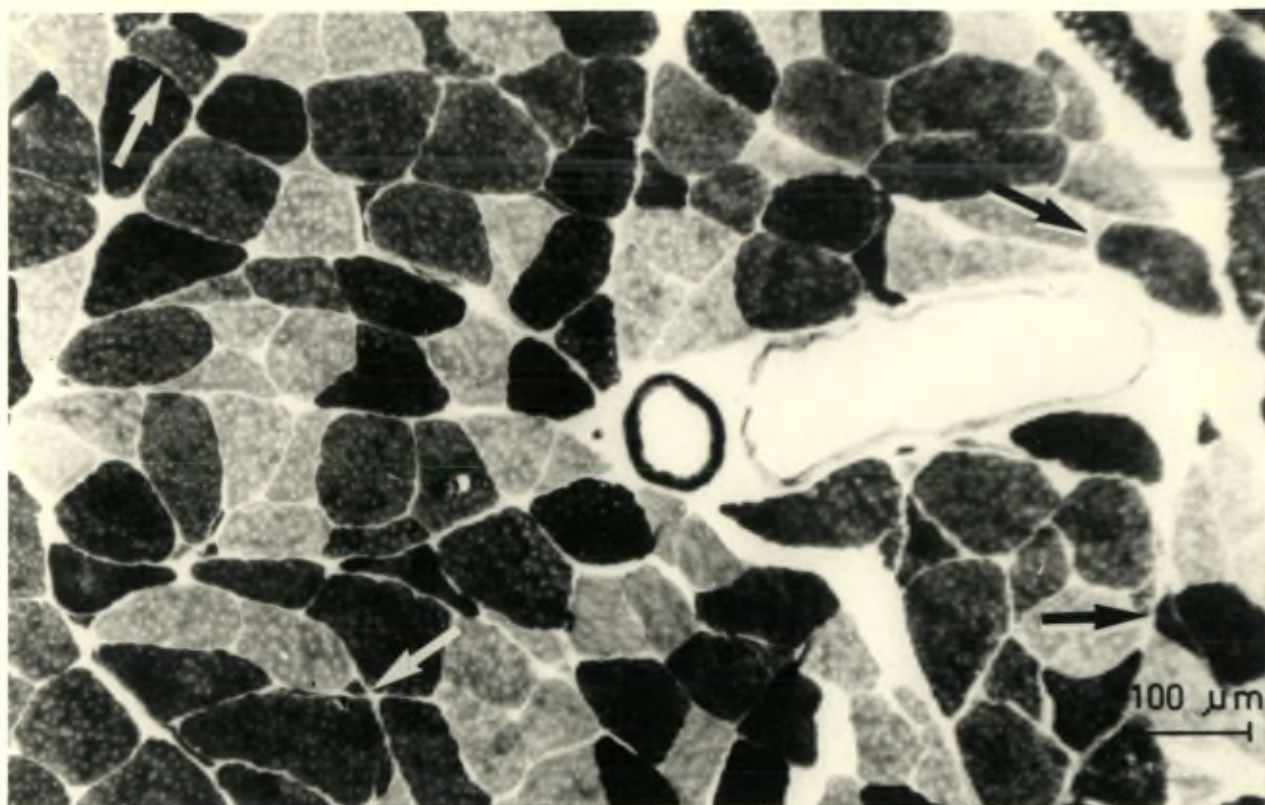


Fig. 12 et 13. Sclérose latérale amyotrophique (biopsie n° 1048). Présence de fibres III et de petites fibres III (PF III) (flèches).
 Coupes sériées 1) ATPase myofibrillaire
 2) NADH - TR

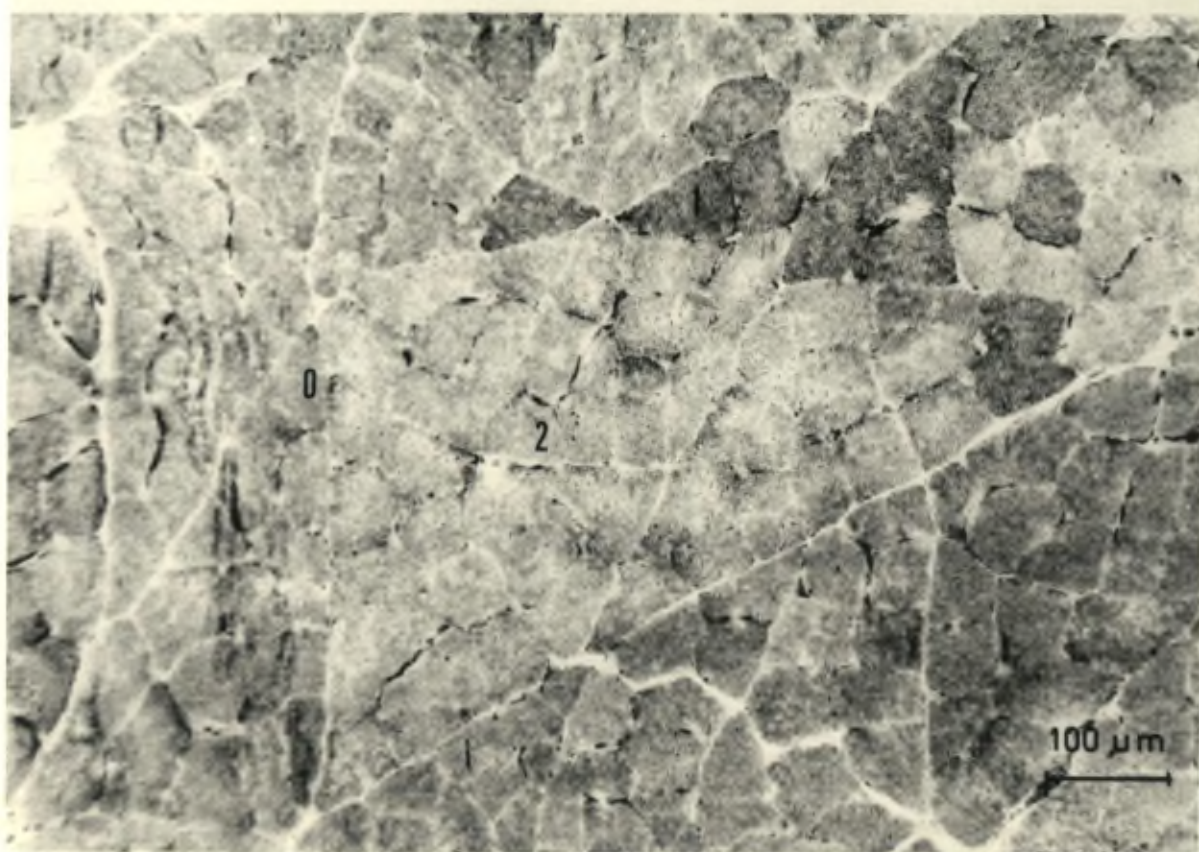
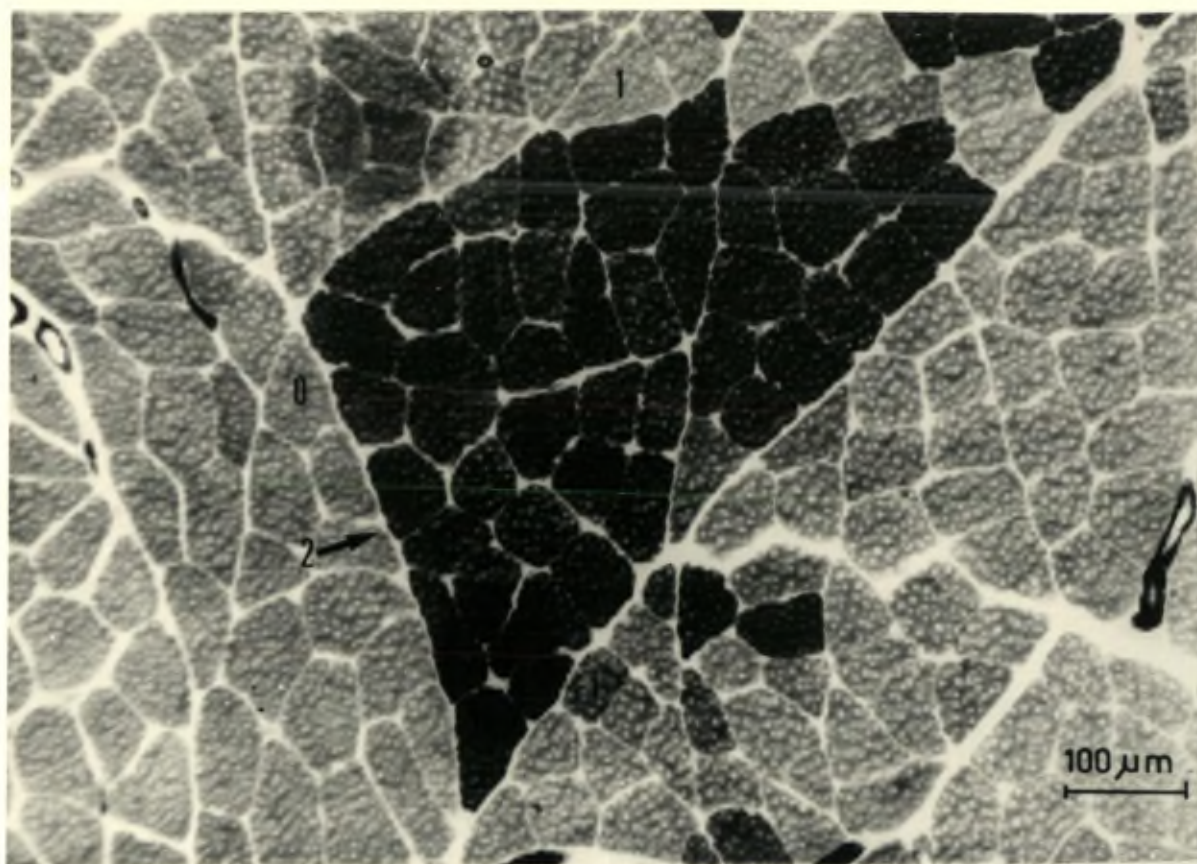


Fig. 14 et 15. Maladie de Charcot-Marie (biopsie n° 1261). Présence de fibres I, II, i et O.

Coupes sériées 1) ATPase myofibrillaire
2) NADH - TR

(fig. 12 et 13) (Telerman - Toppet et Coërs 1971). Les fibres de coloration intermédiaire à l'ATPase myofibrillaire ont été qualifiées de i quelque soit leur teneur en enzymes oxydatifs (fig. 14 et 15) (Warzawski et al 1975) contrairement à la définition retenue par Morris (1970) qui se fonde sur un taux intermédiaire de NADH - TR. Enfin, nous avons observé plus rarement des fibres pauvres simultanément en ATPase myofibrillaire et en NADH - TR : elles correspondent aux fibres 0 (fig.14 et 15) (cf. tableau n° 3). La proportion des fibres I, II et des éléments à profil enzymatique aberrant a été évaluée en pourcent pour chaque type. Pour les fibres III, nous avons distingué parmi les fibres III totales (fibres III t) les petites fibres III (P F III) de diamètre inférieur à $25\mu\text{m}$ et les fibres III proprement dites de diamètre supérieur ou égal à $25\mu\text{m}$ (fig. 12 et 13).

Le diamètre de chacune des 200 fibres a été mesuré selon la méthode de Brooke et Engel (1969,I) sur coupes transversales en considérant la plus grande distance entre les 2 côtés les plus rapprochés de la fibre. Par rapport aux mesures de surface des fibres, ce petit diamètre a l'intérêt de ne pas se modifier en fonction de l'obliquité de la coupe. Les variations des diamètres ont été appréciées par le calcul de leur valeur moyenne et de sa déviation standard ainsi que par la construction d'un histogramme (fig. 16). Le degré d'atrophie ou d'hypertrophie a été évalué au moyen des coefficients de Brooke et Engel, dérivés de l'histogramme dans le but de préciser la proportion des fibres atrophiées et hypertrophiées

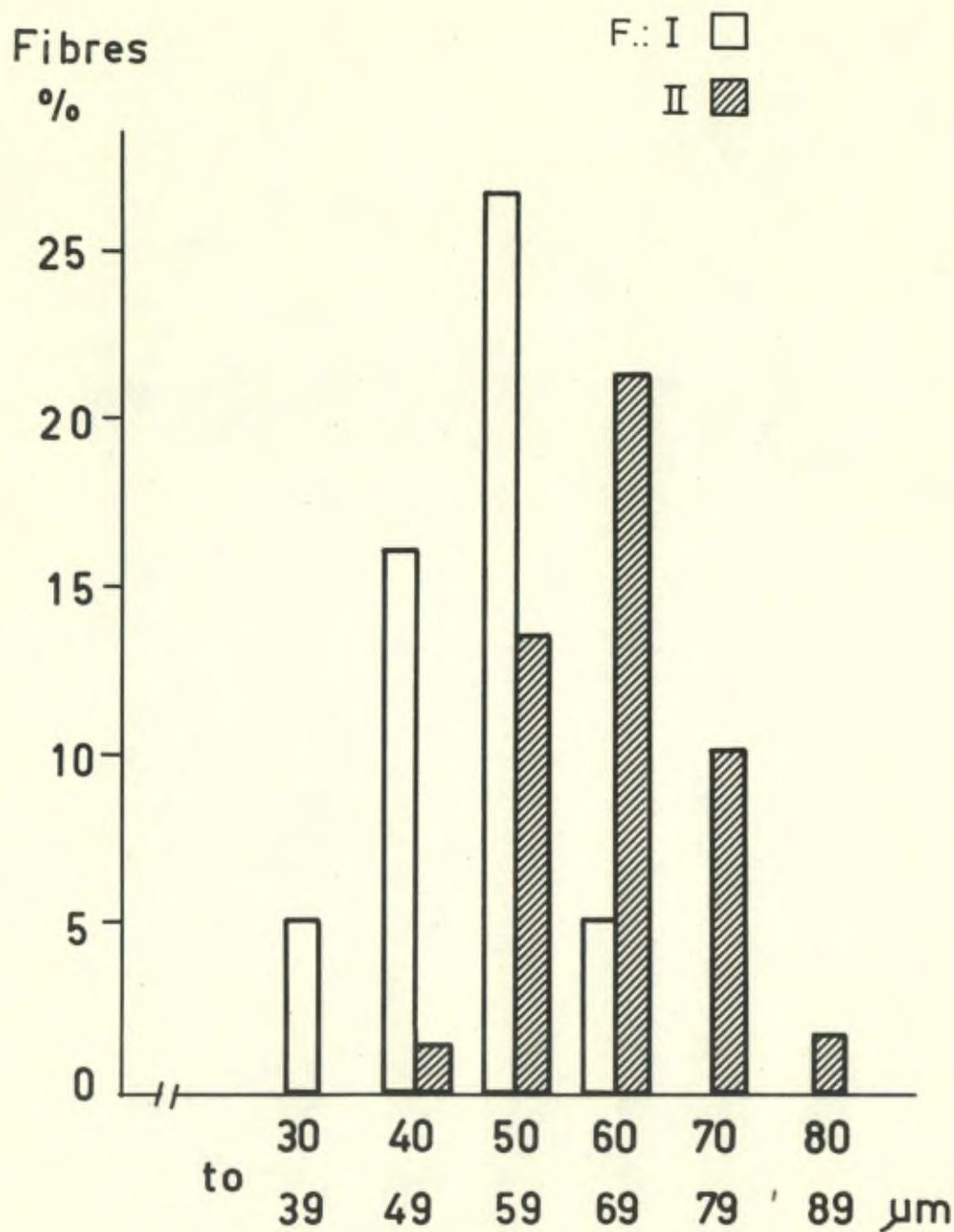


Fig. 16. Exemple d'histogramme se situant dans les limites normales.

pour chaque type de fibre. Ces coefficients dérivent des considérations suivantes : presque toutes les fibres de l'histogramme normal se situent entre 40 et 80 μm de diamètre chez l'homme et entre 30 et 70 μm chez la femme.

La signification d'une fibre atrophiée sera très différente selon que son diamètre est compris entre 30 et 40 μm chez l'homme ou entre 10 et 20 μm . C'est pourquoi chez l'homme, le nombre des fibres comprises entre 30 et 40 μm sera multiplié par un facteur 1, le nombre des fibres de diamètre compris entre 20 et 30 μm sera multiplié par 2, le nombre des fibres de diamètre compris entre 10 et 20 μm sera triplé et celui des fibres inférieures à 10 μm sera quadruplé. La somme de ces produits partiels sera divisée par le nombre total de fibres du type considéré et multipliée par 1000 afin d'éviter les nombres décimaux (fig. 17). Le même principe est utilisé chez la femme mais à partir d'une limite inférieure de la normale de 30 μm .

Les facteurs d'hypertrophie se calculent d'une manière analogue à partir d'une limite supérieure de 80 μm chez l'homme et de 70 μm chez la femme.

Les coefficients ont été établis d'une manière différentielle pour les fibres I (A_I , H_I) et pour les fibres II (A_{II} , H_{II}).

Nous les avons complétés par le coefficient $A_{II + III}$ qui correspond au coefficient A_{II} de Brooke et Engel et intéresse toutes les fibres musculaires positives à l'ATPase myofibrillaire.

CALCULATION OF A-H FACTORS

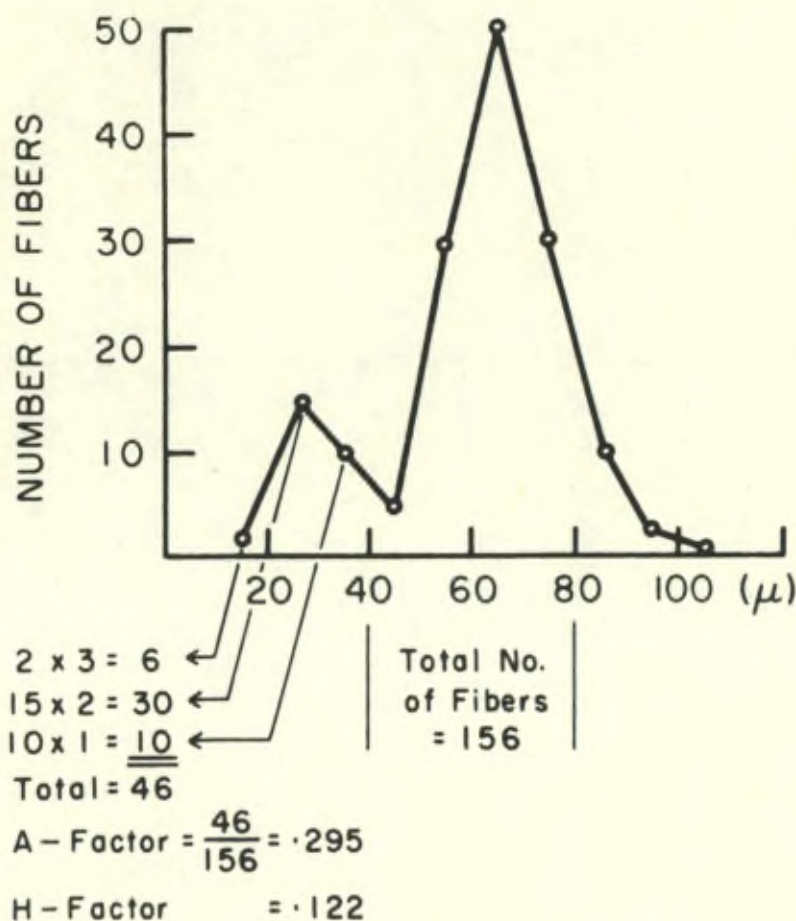


Fig. 2. Diagram to represent the calculation of the A-II factors for the histogram shown. For convenience, the resulting number should be multiplied by 1,000 to dispose of the decimal point.

Enfin, pour quantifier le phénomène de groupement des fibres nous avons étudié le degré d'organisation en îlots des fibres du même type. Nous entendons par îlots de fibres d'un même type un ensemble de fibres de même couleur à l'ATPase ayant au moins 2 côtés communs avec les fibres adjacentes et s'inscrivant dans un contour convexe (fig. 14). Nous avons établi d'une part le nombre de fibres contigües du même type contenues dans le plus grand îlot visible sur les documents photographiques, cette mesure étant effectuée pour les fibres I et pour les fibres positives à l'ATPase myofibrillaire (fibres II + fibres III). Parallèlement, nous avons utilisé le critère des fibres encloses (enclosed fibres, F.E.) utilisé par Jennekens et al (1971) à savoir le nombre de fibres entièrement entourées de fibres du même type enzymatique. Pour chaque type le plus grand îlot de fibres encloses visible sur les photographies a été compté et retenu comme caractéristique histochimique.

Ces coefficients ne permettent pas d'établir la distinction entre le phénomène de groupement des fibres et la prédominance d'un type de fibres musculaires. Cette dernière traduit la supériorité numérique d'un type de fibres par rapport à l'autre. Poussée à l'extrême, elle conduit à la disparition complète de l'autre type de fibre et se distingue alors difficilement de l'image du groupement. En effet, un prélèvement musculaire peut n'intéresser qu'un vaste faisceau de fibres groupées du même type (fig. 18 et 19). L'existence d'un groupement ne peut donc être affirmée que dans la mesure où il intéresse les deux types de fibres, ou si, lorsqu'il n'intéresse qu'un type, il ne concerne pas l'ensemble

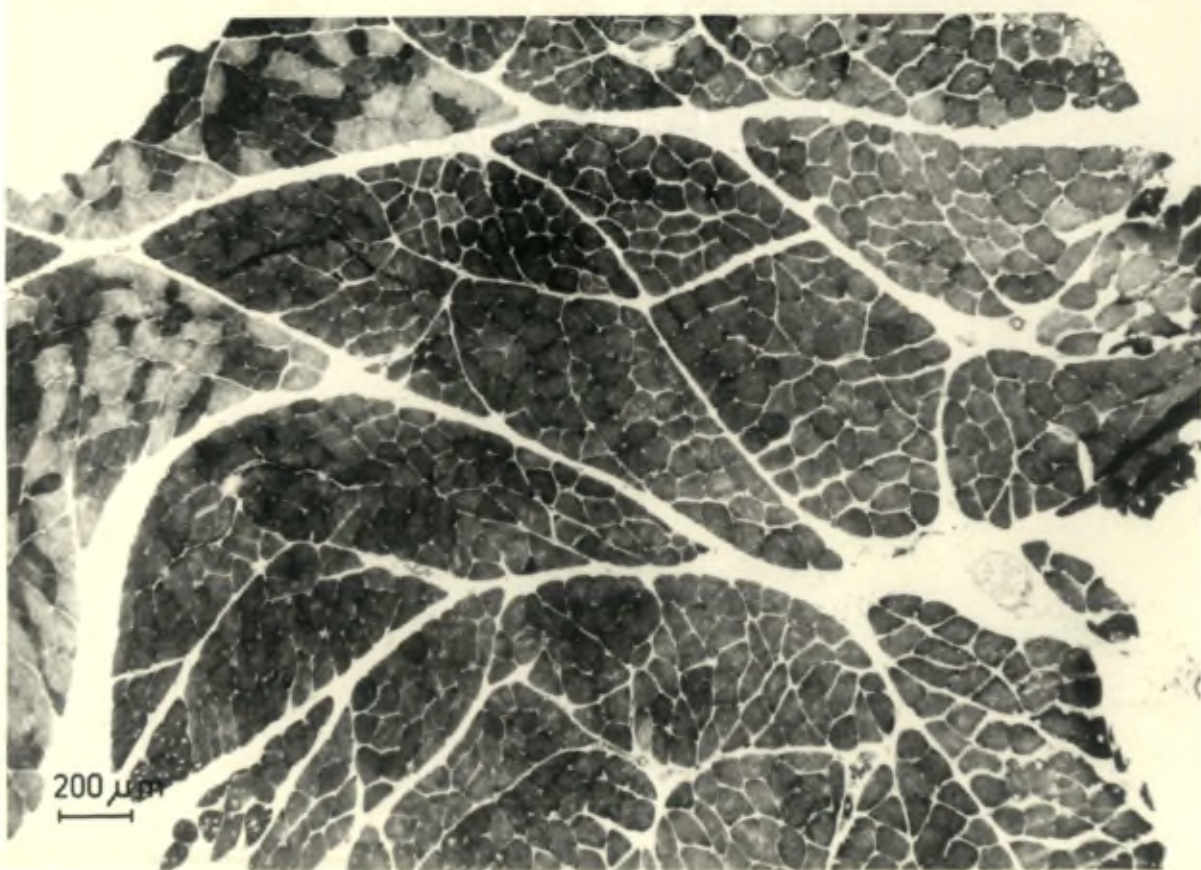
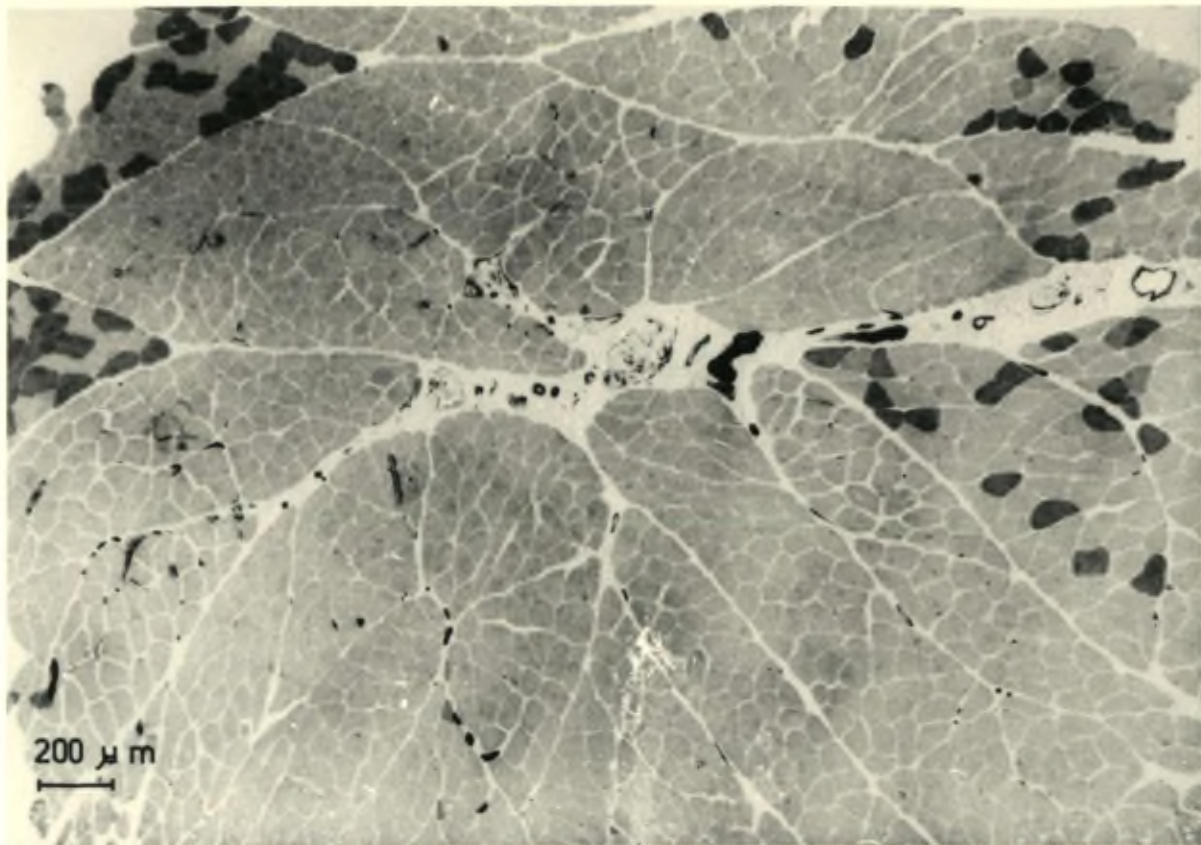


Fig. 18 et 19. Neuropathie d'origine indéterminée (biopsie n° 863).
 Illustration de la confusion possible entre groupement et
 prédominance de type dans les cas où le prélèvement n'intéresse
 qu'un grand faisceau de fibres groupées du même type.
 Coupes sériées 1) ATPase myofibrillaire
 2) NADH - TR

de la biopsie mais coexiste avec des faisceaux panachés. Il arrive qu'une biopsie intéresse des faisceaux uniformes de fibres d'un seul type. Il en résultera une élévation des coefficients de groupement des fibres de ce type mais simultanément une réduction des coefficients de groupement de l'autre type. Si l'on veut évaluer l'intensité du phénomène de groupement, il importe donc d'éliminer ces derniers coefficients de faible valeur. C'est pourquoi, lorsque nous avons voulu comparer l'importance du groupement dans des affections différentes, nous avons évité de le sousestimer en considérant le coefficient de groupement maximal F.C.M. qui représente pour chaque biopsie la plus grande valeur de F.C.I et F.C.II. Le coefficient F.E.M. se définit de la même manière à partir de F.E.I et F.E.II.

E. Commentaire sur l'hétérogénéité des prélèvements

musculaires et sur la validité de l'échantillonnage.

L'histochimie du muscle et son innervation ne s'étudient pas sur le même fragment musculaire. En effet, l'analyse histochimique est effectuée sur des coupes transversales à $10\mu\text{m}$ et celle de l'innervation sur des coupes longitudinales épaisses. La technique au bleu de méthylène implique un passage prolongé dans le molybdate d'ammonium et dans le formol, procédés incompatibles avec des réactions enzymatiques.

Or, une même coupe histochimique peut montrer des images très différentes selon les champs considérés (fig. 20). D'emblée, il est donc permis de postuler un certain nombre de discordances en rapport

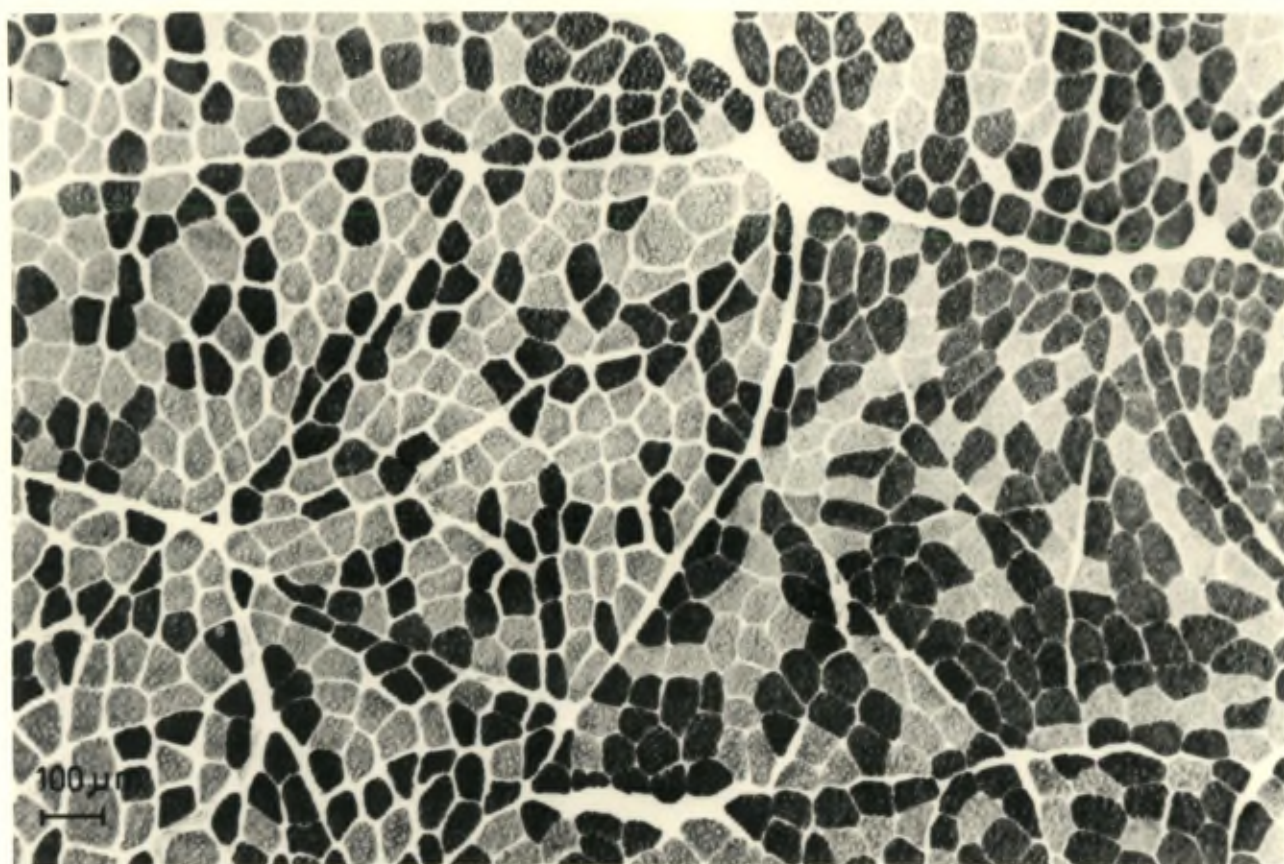


Fig. 20. Illustrant la coexistence d'aspects hétérogènes sur la même préparation. A gauche, prédominance de type I, à droite, prédominance de type II.
(ATPase myofibrillaire)

avec l'hétérogénéité du processus pathologique d'un endroit à l'autre du muscle. Un aspect normal à l'histochimie pourrait théoriquement correspondre à une innervation terminale pathologique obtenue dans un autre fragment.

Ce facteur d'hétérogénéité dû à l'échantillonnage ne peut être négligé. Il ne doit cependant être pris en considération que dans des cas individuels ou dans de petites séries. Le traitement statistique de séries plus importantes permet de le neutraliser dans une large mesure.

D'autre part, nos histogrammes ont été établis sur 200 fibres musculaires et nous avons voulu vérifier qu'un tel échantillonnage était représentatif des images observées dans une biopsie donnée. Dans ce but, un nouvel histogramme a été construit à partir d'une population de 200 autres fibres musculaires chez 9 sujets dont les documents photographiques comportaient au moins 400 fibres musculaires demeurées intactes au cours des manipulations techniques. Ces 9 sujets étaient empruntés au groupe témoin. (voir chap. III)

Notons que ce groupe est constitué exclusivement de sujets de sexe féminin. En raison d'un diamètre moyen des fibres plus réduit chez la femme, il est plus aisé d'obtenir 400 fibres musculaires par photographie.

Pour chacune de ces biopsies les coefficients histochimiques dérivés à partir des deux séries de 200 fibres ont été comparés entre eux et ont fait l'objet d'une analyse bifactorielle de la variance

(tableau 4) à l'exception des diamètres moyens des fibres (représentés par une valeur moyenne et une déviation standard). Les coefficients de groupement n'ont pas été mesurés une deuxième fois puisqu'ils sont obtenus à partir du plus gros îlot de fibres groupées observées sur le document photographique, indépendamment des 200 fibres utilisées pour l'histogramme.

La simple observation des deux groupes de résultats montre une concordance très satisfaisante des valeurs chez un même sujet. Dans le cas des coefficients H_I et H_{II} le plus souvent nuls les valeurs apparemment aberrantes de 11 et 18, ne sont en fait pas très différentes de 0 si l'on tient compte de la dispersion des valeurs considérées comme normales par Dubowitz et Brooke (1973) et qui atteignent 400 pour H_I et 150 pour H_2 dans le vaste interne chez la femme.

Dans tous les cas où le test est applicable, l'analyse bifactorielle de la variance ne met pas de différence significative en évidence entre les deux séries de coefficients mesurés. Un échantillonnage de 200 fibres musculaires a donc été considéré comme suffisant pour établir les caractéristiques histochimiques de la biopsie dans les cas où les préparations histochimiques conservent en tous points un aspect homogène.

Au contraire dans les cas où des tableaux histochimiques différents ont été observés en deux ou en plusieurs points distincts des préparations histochimiques, un nombre correspondant d'histogrammes a été établi sur des séries correspondantes de 200 fibres musculaires représentatives des différents aspects observés.

TABLEAU 4

TEST DE VALIDITE DE L'ECHANTILLONNAGE : COMPARAISON DES COEFFICIENTS MORPHOMETRIQUES OBTENUS CHEZ 9 SUJETS TEMOINS A PARTIR DE 2 ECHANTILLONS DIFFERENTS DE 200 FIBRES MUSCULAIRES

N° diopsie	Coefficients d'atrophie et d'hypertrophie					Pourcentage des fibres musculaires								Diamètres moyens								
	A _I	A _{II}	A _{II+III}	H _I	H _{II}	I	II	III	III _t	PF	i	o	Type I		Type II		Type III		Type i		Type II	
													$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS
Série A																						
913	0	41	41	0	0	39,3	60,7	0	0	0	0	0	52,8	6,7	41,3	7,5	-	-	-	-	41,3	
999	10	60	59	0	0	50,5	49,5	0,5	0,5	0	0	0	44,9	6,4	38,5	6,1	45	0	-	-	38,6	
1010	20	268	268	0	0	49	48	0	0	0	3	0	43,6	7,7	34,8	7,8	-	35	0	34,8		
1011	0	147	146	18	7	26,7	72,3	0,5	0,5	0	0,5	0	46,8	7,8	40,0	9,0	55	0	35	0	40,1	
1042	20	78	78	0	0	25	75	0	0	0	0	0	43,0	6,3	42,1	8,3	-	-	-	-	42,1	
1079	122	248	236	0	0	32	64,5	3,5	3,5	0	0	0	38,9	8,2	34,6	7,4	38,7	5,2	-	-	34,8	
1132	0	67	67	0	0	29,5	70,5	0	0	0	0	0	47,6	7,2	42,6	8,7	-	-	-	-	42,6	
1153	0	189	196	0	0	45	52,5	0,5	0,5	0	2	0	43,9	7,7	37,0	7,7	25	0	40	5,8	36,9	
1158	9	121	121	0	0	54,3	45,7	0	0	0	0,5	0	44,4	7,9	40,1	8,9	-	45	0	40,1		
Série B																						
913	11	61	61	0	0	43,3	56,7	0	0	0	0	0	51	8,7	42,3	9,0	-	-	-	-	42,3	
999	0	19	19	0	9	47,5	52,5	0	0	0	0	0	48,5	7,4	42,0	7,7	-	-	-	-	42,0	
1010	22	235	235	0	0	45,5	52	0	0	0	2,5	0	44,4	7,5	35,9	8,1	-	31	5,5	35,9		
1011	18	179	179	0	0	27,7	72,3	0	0	0	0	0	45,5	8,0	40,0	9,9	-	-	-	-	40,0	
1042	67	116	113	0	0	31,2	67	1,8	1,8	0	0	0	39,1	6,7	39,7	8,1	42,5	5	-	-	39,7	
1079	42	244	229	0	0	35,5	63	1,5	1,5	0	0	0	40,1	6,7	34,7	7,1	38,3	5,8	-	-	34,8	
1132	15	51	51	0	0	32,5	67,5	0	0	0	0	0	48,6	7,6	44,1	9,3	-	-	-	-	44,1	
1153	10	56	55	0	0	47,8	51,7	0,5	0,5	0	0	0	49,3	8,5	41,0	7,4	45	0	-	-	41,0	
1158	22	97	117	0	11	58,8	40,8	0	0,5	0,5	0	0	42,5	6,7	39,6	8,3	15	0	-	-	41,2	
Analyse bifactorielle de la variance (test t bilatéral)																						
t	0,25	1,04	0,95	1	0,80	1,86	1,33	0,41	0,23	1	1,79											
P	<0,9	<0,4	<0,4	<0,4	<0,5	<0,2	<0,3	<0,7	<0,9	<0,4	<0,2											
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS											

F. Analyse du matériel biopsique.

Notre étude du muscle squelettique humain porte sur 176 biopsies dans lesquelles les aspects histochimiques et l'innervation terminale ont pu être examinés simultanément. Dans quelques cas, des informations utiles ont été obtenues grâce à l'une de ces deux méthodes, l'autre ayant échoué pour des raisons techniques. Ainsi, par exemple le repérage électrique du point moteur est parfois difficile chez les enfants qui ne collaborent pas à l'examen ou chez les myasthéniques dont le muscle se fatigue rapidement lors de stimulations répétitives.

Le matériel biopsique a été classé en fonction de critères cliniques, selon les catégories suivantes :

- a. Patients témoins
- b. Affections du neurone moteur périphérique (N.M.P)
 - I. Polyneuropathies
 - II. Affections génétiques
 - Maladie de Charcot-Marie
 - Kugelberg-Welander
 - III. Sclérose latérale amyotrophique
 - IV. Maladie de Werdnig-Hoffmann
- c. Dystrophies musculaires
 - I. Maladie de Duchenne
 - II. Dystrophie myotonique
 - III. Myopathies des ceintures
 - IV. Myopathies facio-scapulo-humérales
 - V. Myopathies congénitales

d. Polymyosites

e. Myasthénies

f. Lésions du neurone moteur central

g. Atrophies musculaires de causes diverses à l'exclusion
des dénervations et des myopathies

L'exposé analytique des résultats obtenus pour chacune de ces catégories cliniques fait l'objet du chapitre suivant.

G. Traitement statistique des résultats.

Les coefficients morphométriques des différents groupes de malades étudiés ont été comparés à ceux du groupe témoin. Dans certains cas, des groupes pathologiques ont été comparés entre eux.

Dans un premier temps, le caractère gaussien ou non gaussien des échantillons a été évalué par la méthode des Rankits et le test de Shapiro et Wilk (L.Martin 1977). Dans les cas de distribution non gaussienne de l'un ou des deux échantillons comparés, nous avons utilisé le test non paramétrique de la médiane (X^2 à un degré de liberté). En cas de distribution gaussienne des deux échantillons et si le nombre des items de chacun d'eux était supérieur à 30, le test t de Student a été appliqué sans autre transformation. Si le nombre d'items de l'un ou des deux échantillons était inférieur ou égal à 30, la comparaison des variances (test F Snedecor) nous a orienté vers deux éventualités :

1) les variances n'étant pas significativement différentes, un test t de Student a été seul appliqué.

2) dans le cas de variances significativement différentes, le seuil du test t a été apprécié par le calcul de Cochran lorsque le nombre d'items dépassait 19 dans l'un des deux échantillons. Dans les cas où ce nombre restait inférieur ou égal à 19 pour les deux échantillons, le seuil du test t a été lu dans la table de Darmais (Gremy et Salmon 1969).

CHAPITRE III

ANALYSE DES DONNEES MORPHOMETRIQUES EN FONCTION

DES DONNEES CLINIQUES

A. Groupes témoins.

Aucune biopsie n'a été effectuée chez des sujets cliniquement normaux, ne formulant aucune plainte et se prêtant volontairement à cet examen.

Nous avons constitué notre premier groupe témoin à partir de patients ne présentant aucun symptôme ou signe de maladie neuromusculaire et chez lesquels une biopsie avait été demandée dans le but de préciser le diagnostic d'une maladie générale, par exemple une maladie du collagène. Ces biopsies ne comportaient aucune anomalie décelable par les colorations histologiques usuelles (hématoxyline-éosine, hématoxyline phosphotungstique de Mallory, trichrome de Masson). Le RIT était normal dans tous les cas. Il n'existait pas de variation excessive du calibre des fibres musculaires et les coefficients d'atrophie restaient inférieurs à 150 pour les fibres de type I (A_I) et 200 pour les fibres II (A_{II}) auxquelles sont éventuellement ajoutées les fibres III ($A_{II + III}$).

Ces valeurs limites sont celles qui ont été proposées par Dubowitz et Brooke (1973) pour les muscles biceps et vaste interne. Nous les avons utilisées à titre indicatif pour définir les variations volumétriques minimales sans tenir compte d'éventuelles variations des coefficients A_I et A_{II} en fonction du sexe ou de l'origine du prélèvement qui dans notre matériel a souvent intéressé les muscles palmaires. Notons aussi que notre coefficient $A_{II} + III$ correspond au coefficient A_{II} de Dubowitz et Brooke.

Notre matériel (tableau 5 et 6) ne comportait que 9 patients satisfaisant des critères aussi stricts. Nous avons comparé à ce groupe une série de biopsies provenant de patients qui se plaignaient de troubles peu spécifiques tels qu'asthénie, douleurs musculaires, paresthésies, mais dont l'examen neurologique était normal. De rares sujets montrant à l'examen clinique des signes discrets tels qu'un léger degré de faiblesse proximale ont été inclus dans ce groupe, de même que des sujets porteurs d'une affection neuro-musculaire, mais dans la mesure où il n'existait aucune anomalie structurale des fibres musculaires et où le RIT était normal dans le muscle biopsié. Nous avons aussi accepté dans ce groupe des sujets cliniquement normaux mais dont les coefficients d'atrophie et d'hypertrophie s'écartaient des limites normales proposées par Dubowitz et Brooke.

Nous avons effectué une comparaison statistique des données morphométriques relatives aux fibres musculaires en fonction des

1007	13	F	VI	Microcéphalie. Atrophie des membres inférieurs	1,05	41,3	11,6	50,1	7,6	50	7,1	49,3	5,1	50,1	7,6
1010	52	F	PP	Recherche de sarcoïdose	1,10	43,6	7,7	34,8	7,8	—	—	35	0	34,8	7,8
1011	53	F	VI	Asthénie. Faiblesse proximale	1,05	46,8	7,8	40,0	9,0	55	0	35	0	40,1	9,1
1012	37	M	PP	Recherche de sarcoïdose	1,09	57	10,2	85,6	10,6	—	—	—	—	85,6	10,6
1035	23	M	PP	Recherche de périartérite noueuse	1,06	52,5	7,5	61,7	8,8	—	—	—	—	61,7	8,8
1042	63	F	GP	Paresthésies	1,10	43,0	6,3	42,1	8,3	—	—	—	—	42,1	8,3
1057	33	M	VI	Faiblesse proximale régressive	1,05	42,4	8,9	41,1	10,4	—	—	41,2	9,2	41,1	10,4
1058	52	M	GP	Sclérodermie	1,14	41,6	8,4	49,2	8,7	—	—	40	7,1	49,2	8,7
1077	45	M	GP	Douleurs musculaires	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1079	22	F	PP	Asthénie	1,08	60,5	10,3	51,4	9,8	—	—	—	—	51,4	9,8
1088	55	F	VI	Douleurs musculaires	1,10	38,9	8,2	34,6	7,4	38,7	5,2	—	—	34,8	7,4
1089	30	M	—	Recherche de périartérite noueuse	1,11	62,9	12,6	54,6	15,0	40	7,1	—	—	54,4	15,1
1107	4	F	DA	Syndrome de Parsonage-Turner	1,06	56,5	9,9	59,0	10,4	—	—	—	—	59,0	10,4
1112	78	F	VI	Maladie de Niemann-Pick	1,09	43,8	7,9	51,1	6,6	35	0	35	0	50,9	6,8
1118	71	M	GP	Ptosys	1,07	62,4	15,1	52,1	12,1	55	0	25	0	52,1	12,1
1122	37	M	VI	Artérite temporale	1,19	51	9,1	48,7	9,7	28,7	17,7	—	—	47,6	11,2
1134	53	M	VI	Hystérie de conversion	1,07	60,6	8,5	58,1	12,9	—	—	—	—	58,1	12,9
1136	54	M	VI	Diabète. Douleurs des membres inférieurs	1,05	55,5	9,3	58,7	11,5	15	0	45	0	58,3	12,1
1153	33	F	VI	Recherche de périartérite noueuse	1,05	38,2	7,7	40,1	9,0	—	—	39,5	6,9	40,1	9,0
1158	55	F	VI	Myalgies	1,08	43,9	7,7	37,0	7,7	25	0	40	5,8	36,9	7,8
1160	36	F	Bi	Gonarthrose	1,07	44,4	7,9	40,1	8,9	—	—	45	0	40,1	8,9
				Douleurs des épaules	1,05	41,4	5,5	45,4	7,0	—	—	—	—	45,4	7,0

TABLEAU 6

GROUPE TEMOIN I. COMPLEMENT DES DONNEES MORPHOMETRIQUES

N° Biopsie	Coefficients d'atrophie et d'hypertrophie					Pourcentage des fibres de type					Coefficients de groupement			
	A _I	A _{II}	A _{II+III}	H _I	H _{II}	I	II	III	i	0	FC _I	FC _{II}	FE _I	FE _{II}
855	0	0	0	0	274	52,5	47,5	0	0	0	10	11	0	0
861	10	210	210	177	26	45,7	54,3	0	0	0	6	9	0	1
871	198	288	288	0	0	54,4	44,4	0	1,2	0	10	12	1	2
872	605	200	198	0	0	48,5	51,1	0,5	0	0	16	10	3	1
878	0	0	0	119	122	44	55,5	0,5	0	0	10	20	1	1
889	9	53	52	19	0	52,5	46,5	1	0	0	9	9	1	0
899	28	48	48	0	10	47,1	52,4	0,5	0	0	11	13	2	2
912	223	80	80	0	0	42,5	56,5	0	1	0	10	20	0	3
913	0	41	41	0	0	39,3	60,7	0	0	0	10	15	0	1
918	214	159	159	0	0	56	44	0	0	0	15	8	0	0
948	0	56	56	1329	141	34,4	65,6	0	0	0,5	9	15	0	1
951	145	45	45	64	0	45,4	54,5	0	0	0	10	13	0	2
984	0	8	8	346	23	37,3	62,2	0	0,5	0	7	10	0	1
999	10	60	59	0	0	50,2	49,3	0,5	0	0	15	9	2	0
1007	189	0	0	0	11	46,8	45,3	1	7	0	10	15	1	0
1010	20	268	268	0	0	49	48	0	3	0	9	8	0	0
1011	0	147	146	18	7	26,7	72,3	0,5	0,5	0	7	22	0	4
1012	48	0	0	28	1139	53,2	46,8	0	0	0	10	9	0	0
1035	12	0	0	0	42	40	60	0	0	0	11	10	2	0
1042	20	78	78	0	0	25	75	0	0	0	6	26	0	7
1057	461	637	637	0	0	45,3	50,7	0	4	0	10	10	0	0
1058	504	159	159	0	0	59	39,6	0	1,3	0	15	6	1	0
1077	14	122	122	0	0	33	67	0	0	0	7	13	0	1
1079	122	248	236	0	0	32	64,5	3,5	0	0	13	23	1	5
1088	29	61	60	338	182	33,7	65,3	1	0	0,5	11	22	0	7
1089	50	18	18	0	18	52,4	47,6	0	0	0	11	10	1	0
1107	19	0	0	0	0	53	45	0,5	1,5	0	13	8	0	0
1112	16	21	21	471	83	55,2	43,8	0,5	0,5	0	13	13	1	3
1118	127	198	264	0	0	27,6	68,3	4	0	0	11	17	0	4
1122	18	116	116	0	14	27,4	72,6	0	0	0	9	14	0	1
1134	36	61	87	0	44	41,5	57	0,5	1	0	10	20	0	3
1136	732	633	633	0	0	35,1	59,4	0	5,4	0	8	16	0	2
1153	0	189	196	0	0	45	52,5	0,5	2	0	11	11	2	1
1158	9	121	121	0	0	53,8	45,7	0	0,5	0	20	10	3	1
1160	0	9	9	0	0	44	56	0	0	0	11	7	2	0

données cliniques d'une part et de l'existence d'une anomalie de l'un ou l'autre coefficient d'atrophie d'autre part (tableau 7)

Dans la comparaison de 18 sujets cliniquement normaux avec 17 patients cliniquement subnormaux, la seule différence significative concerne le nombre de fibres contigües de type II (FC II) légèrement plus grand dans le groupe subnormal (tableau n° 7). Il en résulte aussi une valeur significativement accrue du coefficient FCM.

La comparaison entre 23 biopsies dans lesquelles les coefficients d'atrophie ne dépassaient pas les valeurs normales et les 12 biopsies pour lesquelles ces valeurs étaient excessives, ne fait pas apparaître de différences significatives (tableau n° 7).

On peut conclure de cette comparaison que les seules différences qui peuvent être mises en évidence en comparant les biopsies en fonction des données cliniques et du degré d'atrophie concerne les coefficients de groupement FC II et FCM.

En ce qui concerne FC II qui évalue l'importance du groupement des fibres II, son augmentation dans le groupe des patients cliniquement subnormaux n'implique pas nécessairement que ce groupement soit réellement plus important dans la mesure où aucune différence significative n'apparaît pour le nombre de fibres encloses de type II (coefficient FE II) qui évalue le même phénomène. Quoiqu'il en soit, sa valeur moyenne normale peut être établie sur le groupe des 18 sujets cliniquement normaux ($11,6 \pm 4,0$) de même que celle de FCM ($13,3 \pm 3,5$).

TABLEAU 7

COMPARAISON DES SOUS-GROUPES DE SUJETS TEMOINS CLASSES SELON DES CRITERES CLINIQUES
OU SELON LES COEFFICIENTS D'ATROPHIE

Coefficients étudiés (moyenne $\pm$ DS)	Patients cliniquement				Comparaison statistique			Patients avec coeff. d'atrophie				Comparaison statistique		
	N(17)		Sub.N(18)		test	t	niv. de sign.	N(23)		Augm.(12)		test	t	niv. de sign.
	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS				$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS			
RIT	1,07	0,03	1,10	0,05	M ^x	2,378	NS	1,08	0,03	1,10	0,05	M	0,0001	NS
A _I	77	122	142	230	M	0,034	NS	20	31	284	234	M	8,234	xx
A _{II}	107	154	140	155	M	0,027	NS	54,5	53	257	194	M	11,08	xx
A _{II+III}	108	153	143	157	M	0,027	NS	56	54	261	193	M	11,08	xx
H _I	39	116	124	321	M	0,071	NS	119	295	15	51	M	2,311	NS
H _{II}	17	35	103	270	M	0,2883	NS	91	239	3	8	M	3,617	NS (?)
I	42,7	9,1	44,7	9,9	S ^{xx}	0,6202	NS	42,9	9,5	45,2	9,6	S	1,023	NS
II	55,9	9,5	54,3	9,6	S	0,4765	NS	56,6	9,6	52,2	8,7	S	1,211	NS
III	(0,41	0,85	0,31	0,55	M	0,017	NS	0,24	0,33	0,58	1,10	M	0,00099	NS
PF _{III}	(0,03	0,12	0,11	0,47	M	0,4718	NS	0,02	0,10	0,17	0,58	M	0,081	NS
III _t	(0,44	0,85	0,42	0,96	M	0,2335	NS	0,26	0,33	0,75	1,44	M	0,047	NS
i	1,06	1,85	0,63	1,42	M	1,377	NS	0,28	0,54	1,91	2,40	M	1,527	NS
0	0	0	0,05	0,16				0,04	0,14	0	0			
FC _I	10,7	3,1	10,7	2,9	M	0,021	NS	10,5	2,9	11,1	3,1	M	0,0605	NS
FC _{II}	15,1	5,7	11,6	4,0	S	2,111	x	13,5	5,2	12,8	5,3	M	0,0548	NS
FE _I	0,71	0,92	0,67	0,97	M	0,021	NS	0,74	0,96	0,58	0,90	M	0,0605	NS
FE _{II}	1,88	2,0	1,2	1,8	M	0,2289	NS	1,56	2,04	1,50	1,73	M	0,0837	NS
FCM	16,2	5,0	13,3	3,5	S	2,048	x	14,7	4,7	14,7	4,3	M	1,418	NS
FEM	2,29	1,83	1,67	1,71	M	1,513	NS	2,04	1,87	1,83	1,64	M	0,0032	NS

x Médiane

xx Student

TABLEAU 8

GROUPE TEMOIN. VALEURS MOYENNES DES COEFFICIENTS MORPHOMETRIQUES

Coefficients étudiés		N	$\bar{x}$	DS	CV %	$\frac{s}{\bar{x}}$
RIT		35	1,09	0,04	3,7	0,007
RIT (Coërs et al 1973)		55	1,11	0,05	4,5	0,006
Coefficients d'atrophie et d'hypertrophie	AI	35	110	186	169	31,4
	AII	35	124	153	123	25,9
	AII + III	35	126	154	122	26,0
	HI	35	83	244	294	41,2
	HII	35	61	197	323	33,3
Pourcentage de fibres	I	35	43,7	9,5	21,7	1,6
	II	35	55,1	9,4	17	1,6
	III	35	0,36	0,70	194	0,12
	PF III	35	0,07	0,35	500	0,06
	III t	35	0,43	0,89	207	0,15
	i	35	0,84	1,63	194	0,27
	0	35	0,03	0,12	400	0,02
Coefficients de groupement différentiel et maximal	FC I	35	10,7	2,9	27,1	0,49
	FC II	18	11,6	4,0	34,5	0,94
	FE I	35	0,7	0,9	128	0,16
	FE II	35	1,5	1,9	127	0,32
	FC M	18	13,3	3,5	26,3	0,82
	FE M	35	2,0	1,8	90	0,30

En ce qui concerne les autres données morphométriques qui nous intéressent nous pouvons considérer que les 35 biopsies étudiées constituent un groupe homogène (tableau n° 8) et que les moyennes de l'ensemble sont représentatives des valeurs normales.

Pour le RIT, les valeurs des témoins ne dépassent jamais les limites normales , au contraire leur moyenne reste légèrement inférieure à celle du groupe témoin étudié précédemment (Coërs et al 1973).

Les données morphométriques de notre matériel pathologique seront comparées au groupe témoin défini dans ce travail en ce qui concerne les fibres musculaires, et au groupe témoin défini précédemment (Coërs et al 1973) en ce qui concerne l'innervation motrice.

B. Atteintes du système nerveux périphérique.

1. Données cliniques.

Nous n'avons retenu dans cette étude que les malades porteurs d'une maladie cliniquement évidente des nerfs ou du neurone moteur périphérique et nous les avons subdivisés en quatre groupes.

I. 35 malades constituent ce groupe. Ils sont atteints le plus souvent de neuropathies dont les étiologies figurent au tableau 9 mais restent indéterminées dans une dizaine de cas.

II. Dans un deuxième groupe sont inclus 5 cas de maladie de Charcot-Marie, un cas de sa forme spinale (Dyck-Lambert, 1968) avec vitesses de conduction normales, et un cas de maladie de Kugelberg-Welander. (tableau n° 10)

III. Neuf cas de sclérose latérale amyotrophique constituent ce groupe. (tableau n° 11)

TABLEAU 10

GROUPE II (MALADIES GENETIQUES) DONNEES CLINIQUES, RIT ET DIAMETRE MOYEN DES FIBRES MUSCULAIRES

n° Biopsie	Diagnostic	Age	Sexe	muscle	RIT	Diamètre moyen									
						Type I		Type II		Type III		Type i		Type II + III	
						$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS
898	Maladie de Charcot-Marie	67	M	G.P	1,46	53,6	8,9	37,0	13,7	31	18,2	-	-	36,8	13,9
1120	Maladie de Charcot-Marie	39	M	V.I	1,83	42,7	8,4	52,6	10,5	28,3	11,5	57,6	8,1	52,0	11,1
1149	Maladie de Charcot-Marie	38	M	V.I	3,1	48,7	8,9	30	7,1	41	15,2	-	-	37,9	13,8
						63,3	11,1	51,8	10,3	50	14,3	61	8,9	51,7	10,5
						59,3	9,8	53,1	11,3	-	-	51,7	5,8	53,1	11,3
						39,2	19,2	29,3	12,7	14,7	9,8	15,4	7,0	16	10,9
1181	Maladie de Charcot-Marie (forme spinale)	23	M	G.P	-	35	-	56,4	8,5	65	-	55,2	9,4	56,5	8,5
1189	Maladie de Kugelberg- Welder	50	M	G.P	2,25	73,9	35,7	38,3	32,0	18,3	5,2	-	-	28,3	24,2
1261	Maladie de Charcot-Marie	52	F	G.P	2,85	45,9	9,7	46,6	11,6	-	-	35	10	46,6	11,6
						53,1	8,9	-	-	15	-	-	-	15	-
1268	Maladie de Charcot-Marie + rétinopathie pigmen- taire	39	F	V.I	1,75	59,6	16,4	55,8	10,8	19	21,9	35	6,3	49,7	18,9

TABLEAU 11

GROUPE III (SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE) DONNÉES CLINIQUES,
RIT, DIAMÈTRE MOYEN DES FIBRES MUSCULAIRES

N° de la biopsie	Age	Sexe	Muscle	RIT	Diamètre moyen									
					Type I		Type II		Type III		Type i		Type II + III	
					$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS
879	69	M	GP	1,43	60,3	10,8	59,4	15,6	52,4	17,0	53	11	56,4	16,5
896	46	M	Bi	1,34	50,2	9,2	55	13,9	51	19,3	47,9	19,6	54,5	14,7
904	69	F	PP	1,47	38,4	18,1	51	8,7	20,8	12,0	31,7	10,3	30,6	18,0
905	66	F	GP	1,70	46,1	25,3	13,7	8,2	12,9	5,0	12,8	6,7	13,3	6,8
971	74	M	GP	2,0	57,9	10,1	54,1	17,7	20,9	12,8	25	-	50,8	20,0
1048	49	M	GP	1,53	37,1	22,3	60,1	17,8	14,1	15,1	55	26,5	44	27,7
1059	56	M	VI	1,48	44,0	10,8	50,1	14,4	39	11,4	37,5	17,1	49,7	14,4
1061	59	F	GP	1,48	51,5	14,5	41,2	14,2	32,3	20,9	48,1	10,8	39,8	15,6
1090	53	M	VI	1,45	63,2	11,4	43,3	14,7	28,1	15,4	-	-	41,7	15,5

TABLEAU 12

MALADIE DE WERDNIG-HOFFMANN

N° Biopsie	Age	Sexe	Age du début de l'affection	Siège de la biopsie
866	7 mois	M	avant 6 mois	Jambier ant.
887	2,5 ans	F	6 mois	Vaste int.
1025	1,5 an	F	avant 6 mois	Droit ant.
1201	6 mois	F	avant 6 mois	Droit ant.
1222	2 ans	F	1 an	Vaste int.
1064	16 ans	M	1,5 an	G. Palm.

IV. Dans un dernier groupe sont rassemblés 6 cas de maladie de Werdnig-Hoffmann, dont 5 formes graves typiques et un cas d'une forme plus bénigne de l'affection (atrophie spinale bénigne juvénile ayant débuté à 1 an et demi, le patient étant examiné à l'âge de 16 ans). L'étude histochimique de ce groupe n'a pu être établie sur des bases morphométriques pour les raisons suivantes :

a) le caractère extrêmement hétérogène des préparations où des faisceaux de fibres hypertrophiées coexistent avec des faisceaux très atrophiés crée des variations très importantes d'un endroit à l'autre des préparations.

b) l'atrophie profonde de nombreuses fibres rend difficile leur identification et l'élaboration d'un profil enzymatique sur coupes sériées.

Nous nous limiterons donc à une description qualitative des prélèvements biopsiques.

Les données cliniques relatives à ces différents groupes de malades sont résumées dans les tableaux n° 9, 10, 11 et 12.

2. Données morphométriques.

a. Résultats.

Pour les groupes I, II et III, les résultats de l'étude morphométrique sont repris aux tableaux 13, 14 et 15 ainsi que la comparaison statistique des moyennes par rapport au groupe témoin.

TABLEAU N° 13.

ATTEINTES DU SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE. NEUROPATHIES (GROUPE I). VALEURS MOYENNES
DES COEFFICIENTS MORPHOMETRIQUES. COMPARAISON AVEC LE GROUPE TEMOIN.

Coefficients étudiés		Groupe témoin $\bar{x} \pm DS$	N	$\bar{x}$	DS	CVZ	$s_{\bar{x}}$	Test utilisé	Tests de signification t	Niv. de signif.
RIT		1,11 $\pm$ 0,05	33	1,55	0,32	21	0,06	Student	7,985	***
Coefficients d'atrophie et d'hypertrophie	A I	110 $\pm$ 186	35	441	462	105	78,1	médiane	8,229	**
	A II	124 $\pm$ 153	31	620	521	84	93,6	médiane	8,76	**
	A II + III	126 $\pm$ 154	35	936	726	77,6	123	médiane	22,86	**
	H I	83 $\pm$ 244	35	98	309	315	52,2	médiane	0,066	N.S
	H II	61 $\pm$ 197	35	149	465	312	78,6	médiane	0,059	N.S
Pourcentage des fibres	I	43,7 $\pm$ 9,5	35	45,9	19,7	42,9	3,3	médiane	0,5147	N.S
	II	55,1 $\pm$ 9,4	32	42,0	22,0	52,4	3,9	Student	3,118	**
	III	0,36 $\pm$ 0,70	32	2,5	5,4	216	0,95	médiane	3,346	N.S ?
	PF III	0,07 $\pm$ 0,35	34	8,2	11,8	144	2,0	médiane	26,01	**
	III t	0,43 $\pm$ 0,89	32	9,8	12,0	122	2,1	médiane	18,41	***
	i	0,84 $\pm$ 1,63	32	1,65	1,82	110	0,32	médiane	6,471	*
Coefficients de groupement différentiel et maximal	FC I	10,7 $\pm$ 2,9	35	20,7	27,0	130	4,6	médiane	0,058	N.S
	FC II	11,6 $\pm$ 4,0	35	16,6	15,9	95,8	2,7	médiane	2,386	N.S
	FE I	0,7 $\pm$ 0,9	35	11	24,5	223	4,1	médiane	2,449	N.S
	FE II	1,5 $\pm$ 1,9	35	5,5	16,7	304	2,8	médiane	5,714	*
	FCM	13,3 $\pm$ 3,5	35	28,5	27,9	97,9	4,7	médiane	3,06	N.S ?
	FEM	2,0 $\pm$ 1,8	35	15,7	27,9	178	4,7	médiane	8,255	**

TABLEAU N° 14.

ATTEINTES DU SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE. MALADIES GENETIQUES (GROUPE II).
VALEURS MOYENNES DES COEFFICIENTS MORPHOMETRIQUES. COMPARAISON AVEC LE GROUPE TEMOIN.

Coefficients étudiés		Groupe témoin $\bar{x} \pm DS$	N	$\bar{x}$	DS	CV%	$s_{\bar{x}}$	Test utilisé	Tests de signification t	Niv. de signif.
RIT		$1,11 \pm 0,05$	6	2,21	0,65	29	0,26	Cochrane	t = 4,128 t' = 2,57	✕
Coefficients d'atrophie et d'hypertrophie	A I	110 ± 186	11	307	387	126	117	médiane	4,301	✕
	A II	124 ± 153	10	642	734	114	232	médiane	1,336	N.S
	A II + III	126 ± 154	11	910	1013	111	305	médiane	4,301	✕
	H I	83 ± 244	11	166	434	261	131	médiane	0,0902	N.S
	H II	61 ± 197	10	27	55	204	17,4	médiane	0,0407	N.S
Pourcentage des fibres	I	$43,7 \pm 9,5$	11	52,3	37,5	71,7	11,3	Cochrane	t = 0,7557 t' = 2,224	N.S
	II	$55,1 \pm 9,4$	11	31,4	32,1	102	9,7	Cochrane	t = 2,418 t' = 2,223	✕
	III	$0,36 \pm 0,70$	11	1,4	1,8	128	0,54	médiane	2,958	N.S ?
	PF III	$0,07 \pm 0,35$	11	3,3	9,2	279	2,8	médiane	14,35	✕ ✕
	III t	$0,43 \pm 0,89$	11	4,7	10,5	223	3,2	médiane	4,301	✕
	i	$0,84 \pm 1,63$	11	11,5	23,1	201	7,0	médiane	1,052	N.S
Coefficients de groupement différentiel et maximal	FC I	$10,7 \pm 2,9$	11	56,6	53,8	95	16,2	médiane	0,7352	N.S
	FC II	$11,6 \pm 4,0$	11	37,2	41,5	111	12,5	médiane	0,8302	N.S
	FE I	$0,7 \pm 0,9$	11	44,1	48,6	110	14,6	médiane	0,7352	N.S
	FE II	$1,5 \pm 1,9$	11	24,2	35,2	145	10,6	médiane	0,7171	N.S
	FCM	$13,3 \pm 3,5$	11	82,2	43,1	52,4	13,0	Darmois	t = 5,294	✕
	FEM	$2,0 \pm 1,8$	11	65	41,0	63	12,4	médiane	10,82	✕ ✕

TABLEAU N° 15.

ATTEINTES DU SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE. SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE (GROUPE III).
VALEURS MOYENNES DES COEFFICIENTS MORPHOMETRIQUES. COMPARAISON AVEC LE GROUPE TEMOIN.

Coefficients étudiés		Groupe témoin $\bar{x} \pm DS$	N	$\bar{x}$	DS	CV%	$s_{\bar{x}}$	Test utilisé	Tests de signification t Niv. de signif.	
RIT		1,11 $\pm$ 0,05	9	1,54	0,20	13	0,07	médiane	8,876	✕ ✕
Coefficients d'atrophie et d'hypertrophie	A I	110 $\pm$ 186	9	365	462	126	154	médiane	5,028	✕
	A II	124 $\pm$ 153	9	494	638	129	213	médiane	5,028	✕
	A II + III	126 $\pm$ 154	9	797	626	78,5	209	médiane	8,94	✕ ✕
	H I	83 $\pm$ 244	9	64	124	194	41,3	médiane	0,2607	N.S
	H II	61 $\pm$ 197	9	29	35	121	11,7	médiane	0,8124	N.S
Pourcentage	I	43,7 $\pm$ 9,5	9	36,1	15,8	43,8	5,3	Cochrane	t = 1,387 t' = 2,283	N.S
des fibres	II	55,1 $\pm$ 9,4	9	45,5	21,9	48,1	7,3	Cochrane	t = 1,276 t' = 2,294	N.S
	III	0,36 $\pm$ 0,70	9	5,2	5,5	106	1,8	médiane	5,75	✕
	PF III	0,07 $\pm$ 0,35	9	9,7	11,1	114	3,7	médiane	23,66	✕ ✕
	III t	0,43 $\pm$ 0,89	9	14,9	12,4	83,2	4,1	médiane	20,45	✕ ✕
	i	0,84 $\pm$ 1,63	9	3,5	2,8	80	0,93	médiane	5,028	✕
Coefficients de groupement différentiel et maximal	FC I	10,7 $\pm$ 2,9	9	10,7	7,5	70,1	2,5	médiane	0,0191	N.S
	FC II	11,6 $\pm$ 4,0	9	18,0	7,6	42,2	2,5	médiane	1,519	N.S
	FE I	0,7 $\pm$ 0,9	9	1,4	2,7	193	0,9	médiane	0,0191	N.S
	FE II	1,5 $\pm$ 1,9	9	4,5	4,4	97,8	1,5	médiane	3,889	✕
	FCM	13,3 $\pm$ 3,5	9	20,3	7,4	36,5	2,5	médiane	1,688	N.S
	FEM	2,0 $\pm$ 1,8	9	5,5	4,1	74,5	1,4	médiane	1,275	N.S

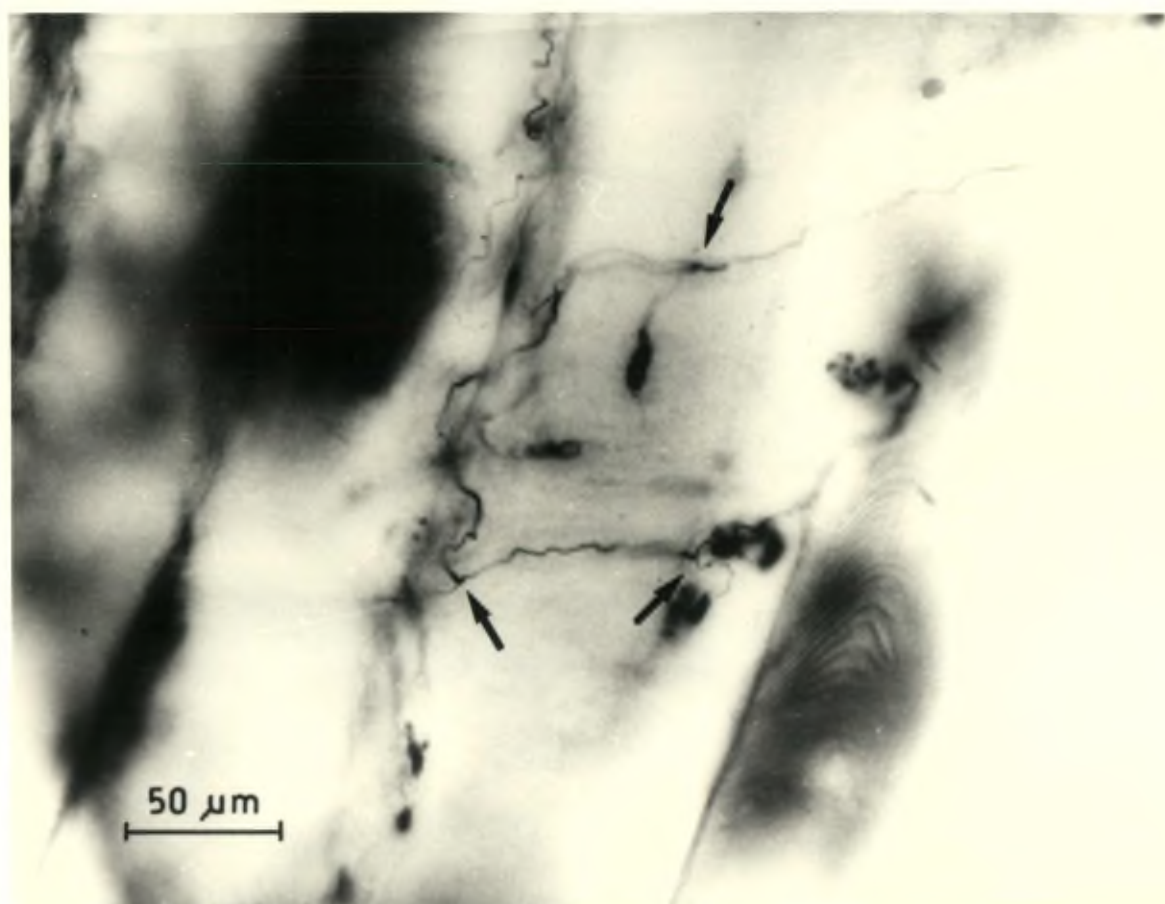


Fig. 21. Exemple de ramification collatérale exagérée (flèches) dans un cas de dénervation (maladie de Charcot - Marie, biopsie n° 1261), (coloration vitale des axones au bleu de méthylène)

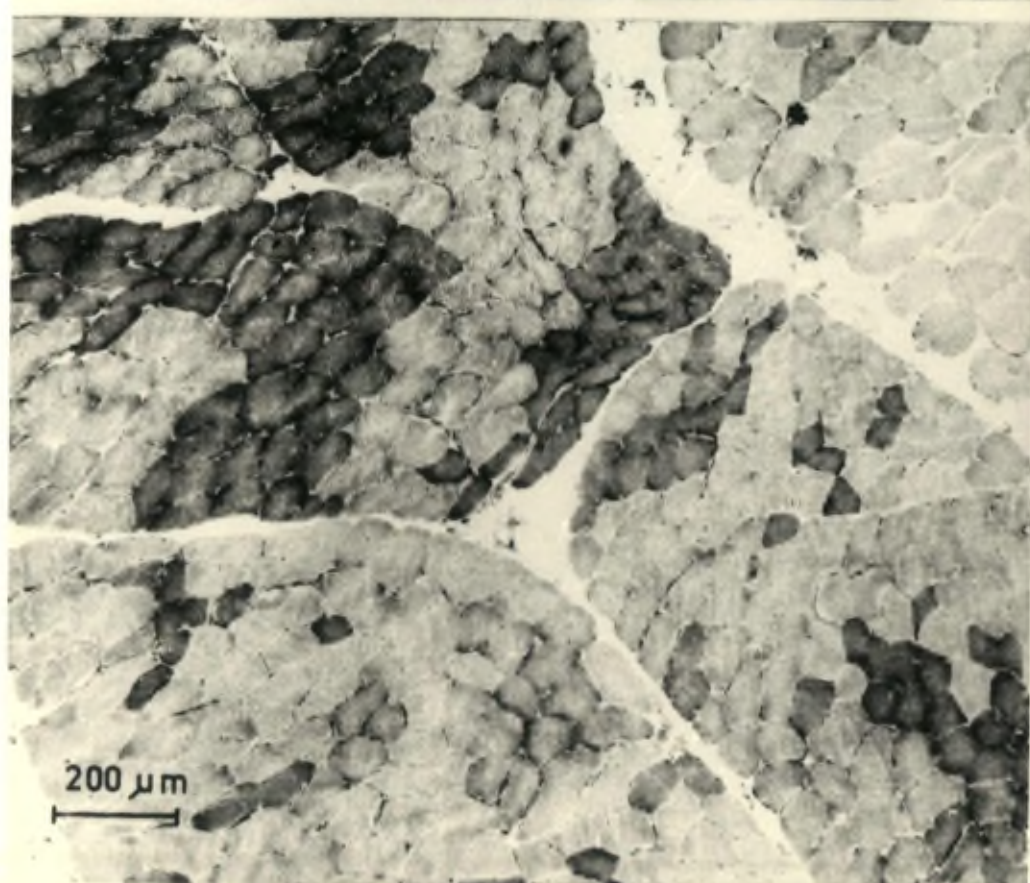
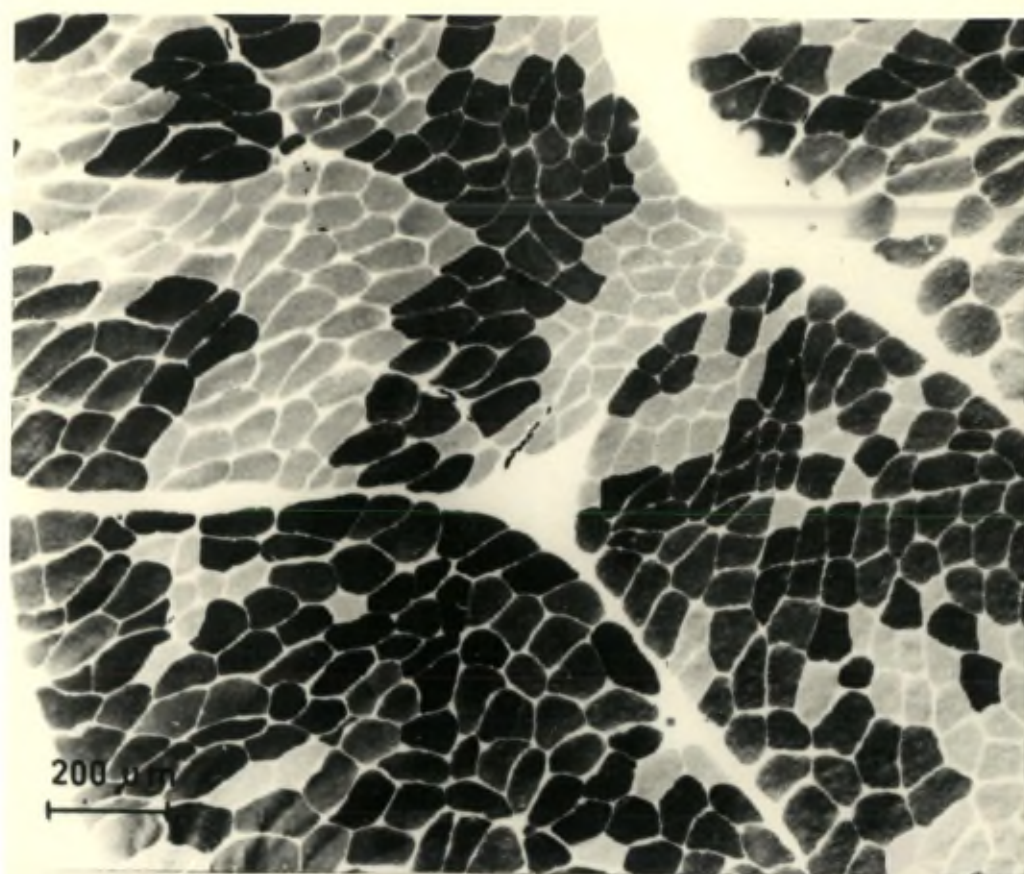


Fig. 24 et 25. Maladie de Charcot - Marie (biopsie n° 1120). Illustration du phénomène de groupement des fibres musculaires de type I et II.
 Coupes sériees 1) ATPase myofibrillaire
 2) NADH - TR

Les tests statistiques utilisés sont mentionnés dans chaque cas.

Dans les 3 groupes les valeurs moyennes du RIT sont très significativement élevées par rapport à sa valeur normale (fig. 21). Dans le groupe des neuropathies, deux des 4 valeurs normales du RIT concernent deux cas de neuropathies aiguës; l'une est un syndrome de Guillain-Barré (tableau 9, cas n° 1039) , l'autre une quadriplégie d'installation rapide chez une patiente atteinte d'une tuberculose pulmonaire sévère (tableau 9, cas n° 915, fig. 83 et 84).

Les coefficients d'atrophie sont tous trop élevés à l'exception du coefficient A_{II} dans le groupe des maladies génétiques (sa moyenne est toutefois plus élevée que celle du groupe témoin : 642 ± 734 contre 124 ± 153 , mais le test de la médiane ne permet pas d'objectiver cette différence). Cet accroissement des coefficients d'atrophie est d'autant plus significatif que nous avons accepté dans le groupe témoin des sujets dont les coefficients d'atrophie dépassaient déjà les valeurs normales. Les fibres atrophiées ont souvent un contour angulaire mais cet aspect n'est pas constant.

Le pourcentage des fibres II est significativement diminué dans les groupes I et II (fig. 22).

L'augmentation des fibres à profil aberrant concerne principalement les petites fibres III dans les trois groupes (fig. 12 et 13). Les fibres III dont le diamètre dépasse $25 \mu m$ ne sont significativement accrues que dans le groupe des S.L.A.

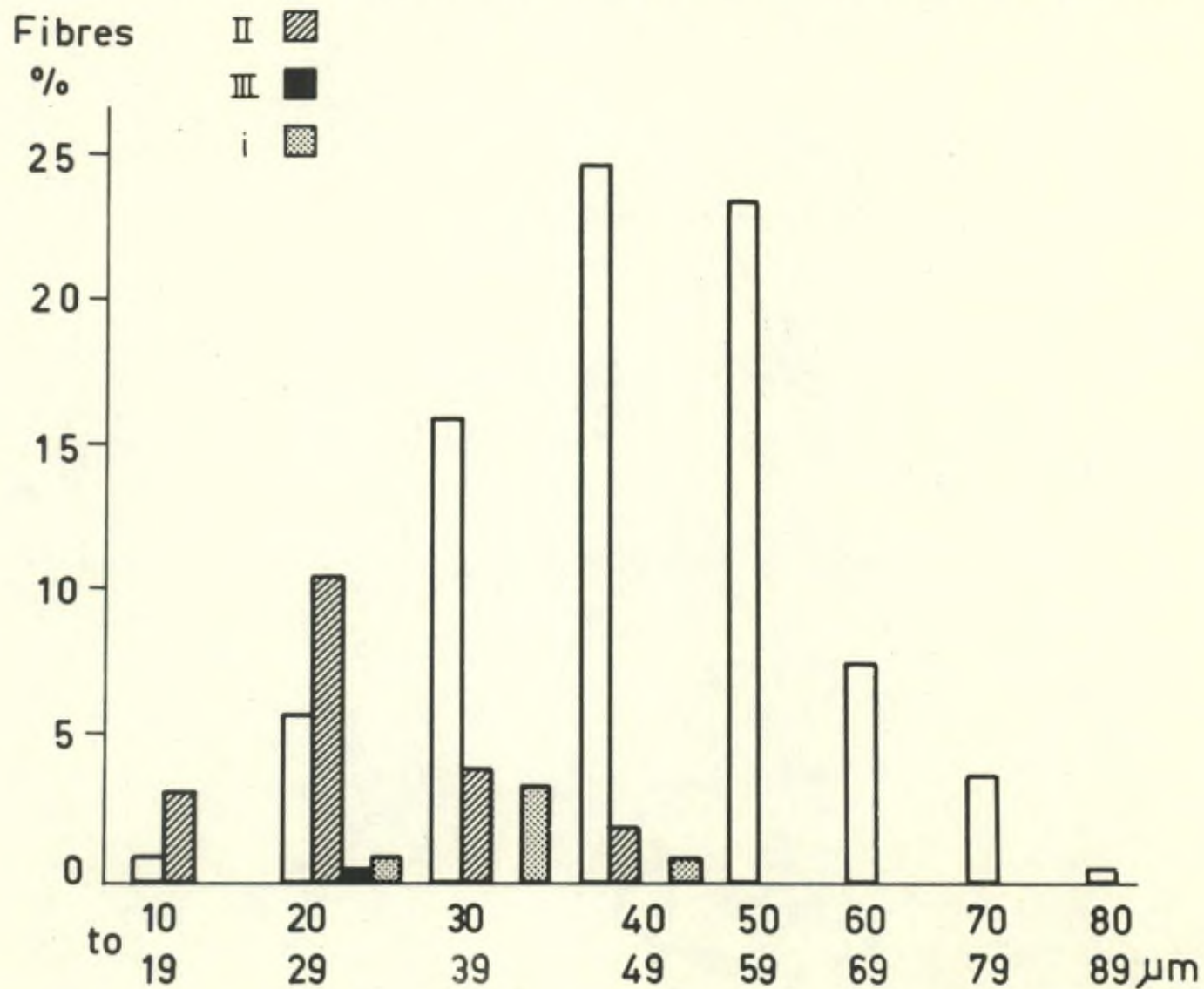
(fig. 23) (dans les neuropathies et dans les maladies génétiques cette différence n'atteint qu'un niveau $P < 0,1$).

Les fibres intermédiaires prédominent significativement dans les neuropathies et dans les scléroses latérales. Cependant c'est dans le groupe des maladies génétiques que l'on note à deux reprises les valeurs très élevées de 35,6 et 73,6% mais en raison du caractère dispersé des résultats le test de la médiane n'objective pas de différence significative par rapport au groupe témoin. Les coefficients de groupement indiquent un accroissement important de ce processus dans le groupe des maladies génétiques (fig. 24, 25 et 26) et à un degré moindre dans les neuropathies. Dans la sclérose latérale amyotrophique, seul la valeur $F E_{II}$ est significativement augmentée.

Afin de préciser les caractéristiques histologiques propres à chaque groupe une nouvelle comparaison a été effectuée entre chacun d'eux (tableau n° 16). Des différences significatives n'apparaissent pas pour le RIT en raison du nombre trop restreint des valeurs dans les groupes des maladies génétiques et des S.L.A. En effet sa valeur moyenne est de loin plus élevée dans le groupe des maladies génétiques où toutes les valeurs individuelles sauf une sont supérieures ou égales à 1,75. Au contraire, dans les cas de S.L.A., toutes les valeurs du RIT sont inférieures à 1,75 sauf une.

Seules les fibres III totales sont sensiblement plus élevées dans les S.L.A. Considérées séparément les fibres III et les petites

F. : I Fig. 22. Histogramme d'un cas de neuropathie éthylique (biopsie n° 859).



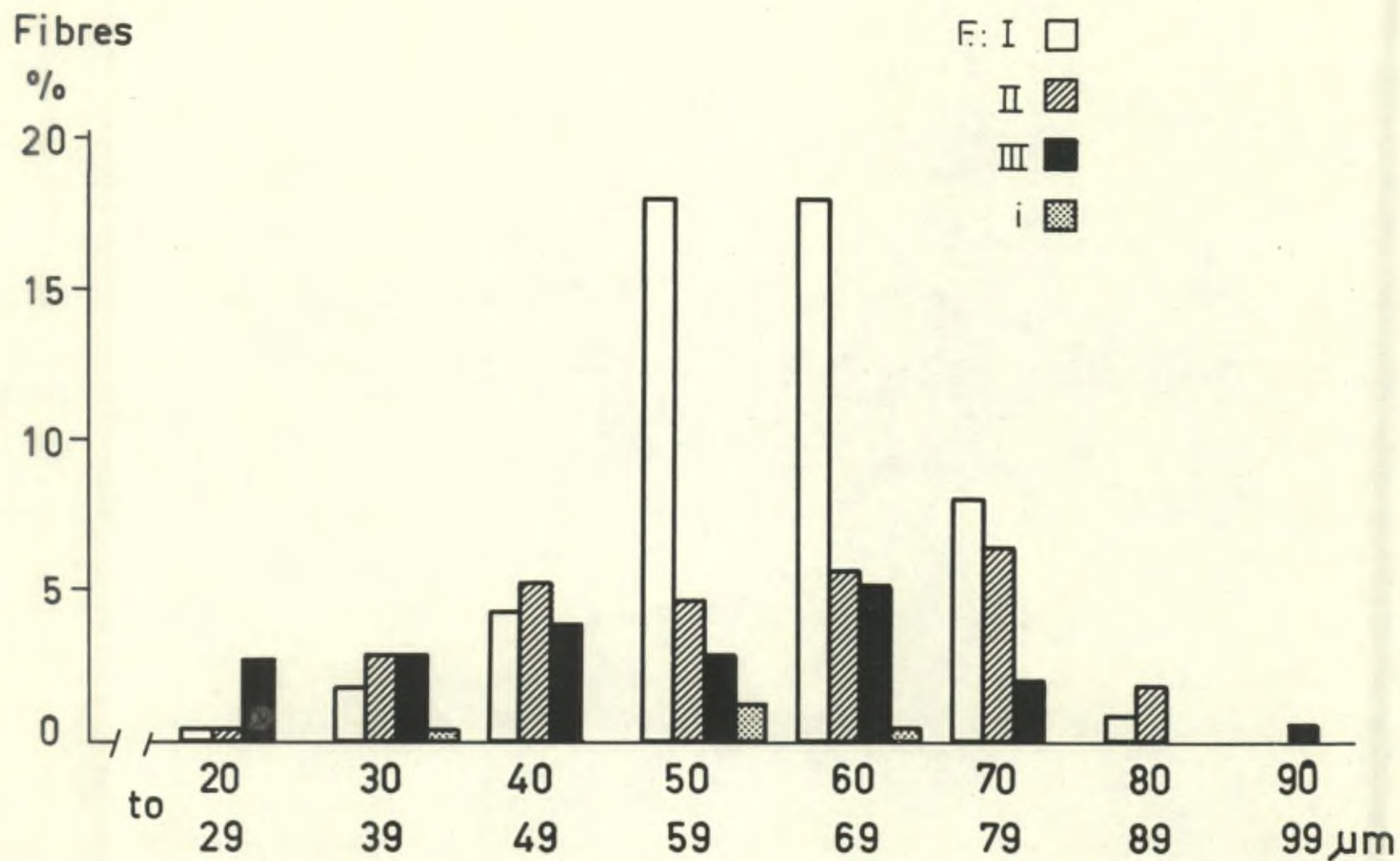


Fig. 23. Histogramme d'un cas de sclérose latérale amyotrophique avec formation de fibres à profil enzymatique aberrant (biopsie n° 879).

Fig. 26. Comparaison des coefficients de groupement dans les affections du système nerveux périphérique (groupe I, II, III).

CONTROLES
(moyennes $\pm$ DS)

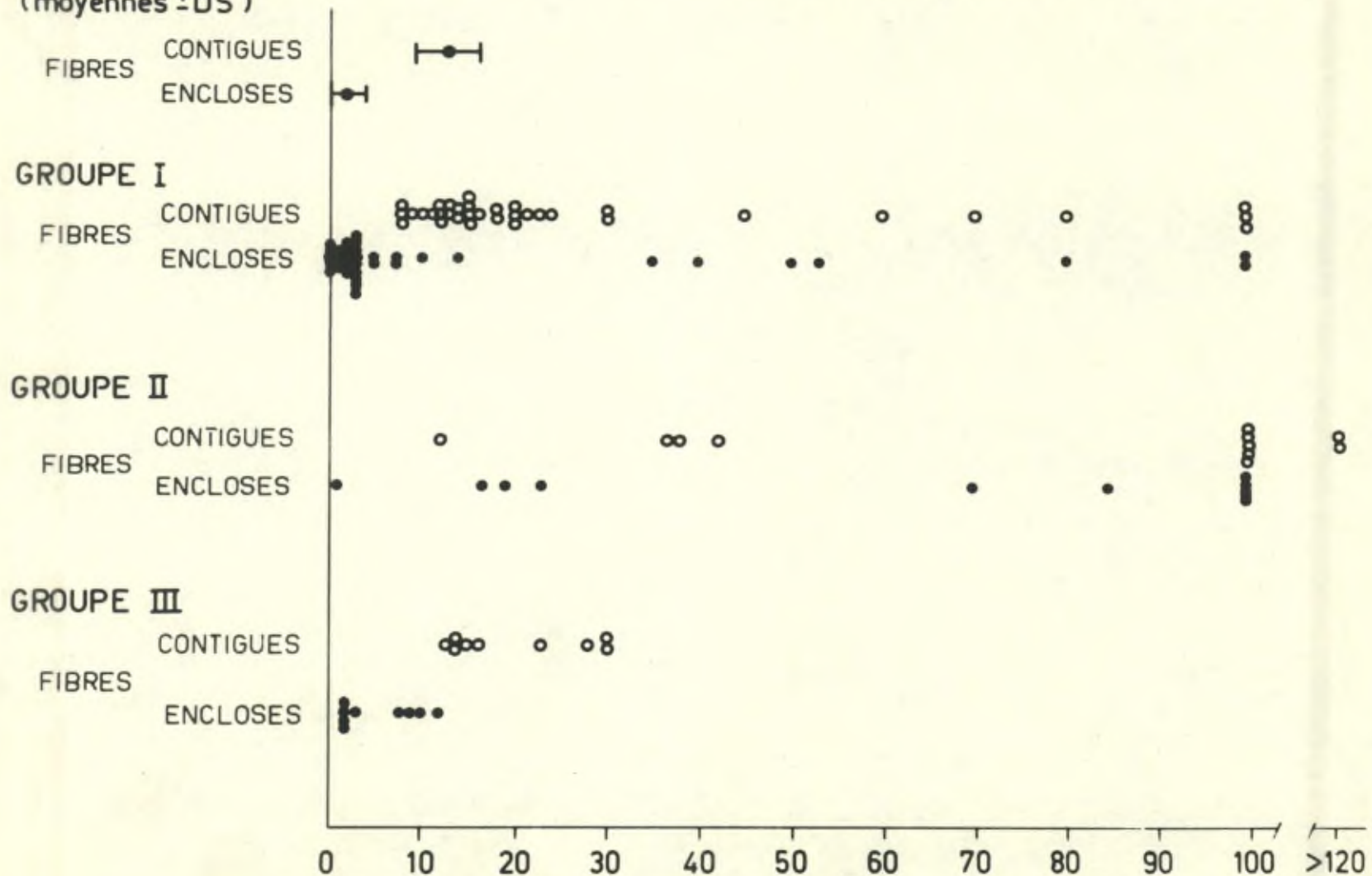


TABLEAU N° 16.

COMPARAISON DES DONNEES MORPHOMETRIQUES MOYENNES DES GROUPES I, II ET III.

		Groupes I et II			Groupes I et III			Groupes II et III		
		test [■]	t	niv. de signif.	test	t	niv. de signif.	test	t	niv. de signif.
RIT		C	t = 2,409 t' = 2,548	N.S	M	0,5657	N.S	M	3,226	N.S ?
Coefficients	A I	M	0,4779	N.S	M	0	N.S	M	0	N.S
d'atrophie	A II	M	0,0757	N.S	M	2,294	N.S	M	0,0475	N.S
et	A II + III	M	0	N.S	M	0,5587	N.S	M	0	N.S
d'hypertrophie	H I	M	0,00411	N.S	M	0,03118	N.S	M	0,1088	N.S
	H II	M	0,0422	N.S	M	1,482	N.S	M	0,4372	N.S
Pourcentage	I	M	0,4779	N.S	M	0,5587	N.S	D	t = 1,303 t' = 10,8	N.S
des	II	C	t = 1,016 t' = 2,202	N.S	S	0,4312	N.S	S	1,125	N.S
fibres	III	M	0,00799	N.S	M	3,106	N.S ?	M	3,232	N.S ?
	PF III	M	1,698	N.S	M	0,0061	N.S	M	3,232	N.S ?
	III t	M	1,714	N.S	M	0,0068	N.S	M	7,273	✕ ✕
	i	M	0,2026	N.S	M	1,012	N.S	M	0,1653	N.S
Coefficients	FC I	M	0,7352	N.S	M	0,3543	N.S	M	0,8081	N.S
de groupement	FC II	M	0	N.S	M	0,0234	N.S	M	0	N.S
différentiel	FE I	M	1,052	N.S	M	0,0003	N.S	M	0,8081	N.S
et	FE II	M	0	N.S	M	0,1967	N.S	M	0,2469	N.S
maximal	FCM	M	8,605	✕ ✕	M	0,0234	N.S	M	12,93	✕ ✕
	FEM	M	7,647	✕ ✕	M	0,003	N.S	M	12,93	✕ ✕

■ table des abréviations

fibres III ne sont pas en proportions significativement différentes dans les 3 groupes ou du moins les différences observées n'atteignent qu'un niveau de signification limite ($P < 0,1$).

Enfin, les coefficients de groupement maximal sont très significativement plus élevés dans le groupe des maladies génétiques.

Dans le but de vérifier le parallélisme entre le groupement de type et l'augmentation de la ramification collatérale nous avons comparé nos cas en fonction de l'augmentation du coefficient F E M (nombre maximal de fibres encloses). Nous avons défini deux groupes : dans le premier ce coefficient ne dépasse pas la limite normale définie par la valeur moyenne du groupe témoin additionnée de 2 D.S. soit approximativement 6. Dans le second groupe, cette valeur est dépassée. La fig. 27 et le tableau 17 montrent que le RIT moyen du 2ème groupe est significativement plus élevé.

b. Discussion.

Nos résultats confirment l'élévation très constante du RIT dans les affections des nerfs et du neurone moteur périphérique (Coërs et al 1973). Les caractéristiques de ce groupe se traduisent par une tendance marquée à l'atrophie musculaire, au phénomène de groupement de type et à l'apparition d'une proportion excessive de fibres à profil enzymatique aberrant.

De plus, le groupe des maladies génétiques présente des caractères distinctifs :

Coefficient F.E.M

Fig. 27. Variations du RIT en fonction de l'importance du groupement (affections du système nerveux périphérique). Les cas sont classés en fonction d'une valeur du coefficient FEM supérieure à 6 ou inférieure ou égale à 6.

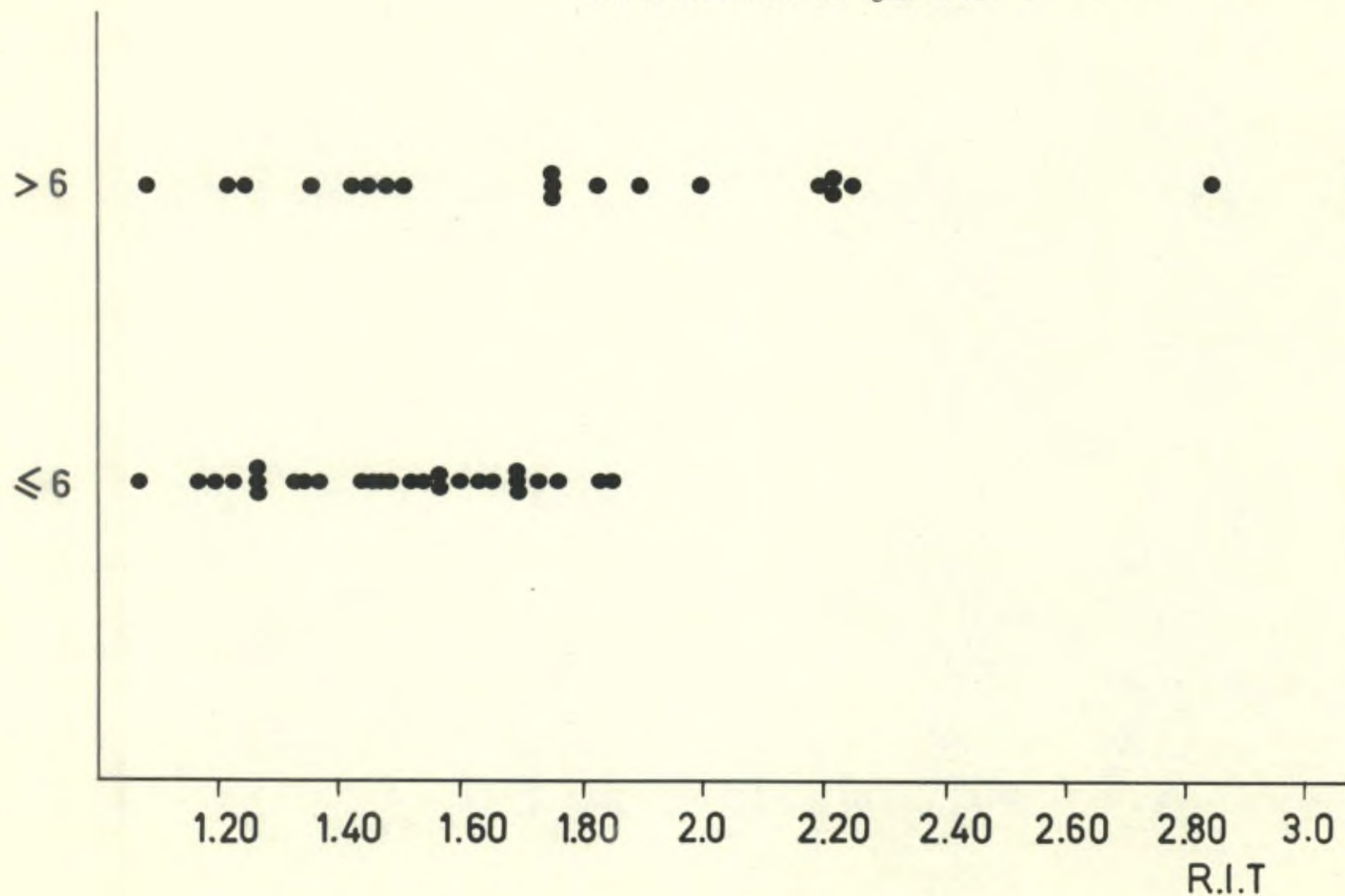


TABLEAU 17

	RIT Moyenne $\pm$ DS	Test de Cochrane
Coefficient		
FEM $\leq$ 6	1,49 $\pm$ 0,21	
(28 patients)		t = 2,699
		t' = 2,086
Coefficient		P < 0,05
FEM > 6	1,83 $\pm$ 0,53	
(20 patients)		

1) la ramification collatérale y est plus développée et le RIT atteint des valeurs plus élevées. Si nos résultats ne démontrent pas ce point d'une manière significative en raison du nombre restreint des cas, nous pouvons nous référer à une statistique antérieure rapportée au tableau n° 18 et qui porte sur un plus grand nombre de biopsies musculaires (Telerman - Toppet et Coërs 1978). Dans la plupart des cas celles-ci n'ont été étudiées que par la méthode au bleu de méthylène avant l'introduction des techniques histochimiques. Le RIT y apparaît comme statistiquement plus élevé dans le groupe des maladies génétiques par rapport aux scléroses latérales amyotrophiques.

2) cette élévation du RIT est associée à une augmentation significative des coefficients de groupement par rapport aux neuropathies et aux S.L.A. Ce tableau histochimique particulier est mentionné par d'autres auteurs (Mastaglia et Walton 1971). (Jennekens et al 1974) Mastaglia et Walton le décrivent dans la maladie de Kugelberg-Welander. Jennekens le constate également dans la maladie de Charcot-Marie en opposition avec la sclérose latérale amyotrophique et l'atrophie spinale progressive où il demeure souvent absent.

On peut admettre qu'en raison de leur évolution très chronique et relativement bénigne, les affections génétiques du nerf et du neurone moteur périphérique permettent le développement d'une ramification collatérale importante qui compense efficacement la disparition lente et progressive de certains axones, cette compensation étant beaucoup

TABLEAU 18

ETUDE COMPARATIVE DE LA RAMIFICATION COLLATERALE DANS LES
MALADIES GENETIQUES ET LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

RIT			
	Nombre de cas	Moyenne	DS
Maladies génétiqes	18	2,18	0,53
SLA	18	1,66	0,30

Niveau de
signification
(test de D'armois)

$t = 3.636$

$P < 0,05$

moins efficace dans la S.L.A.. Ce comportement différent des axones dans la maladie de Charcot-Marie et dans la S.L.A. est souligné également par Stålberg et al (1975) à l'aide d'une méthode électromyographique. Etudiant la densité de fibres des unités motrices ces auteurs constatent que celle-ci s'élève surtout dans les affections lentement progressives témoignant de la survie prolongée de motoneurones résiduels au potentiel régénératif conservé. Dans la S.L.A., la densité de fibres est moins élevée, les motoneurones dégénèrent trop rapidement pour permettre l'agrandissement des unités motrices dont le potentiel régénératif est compromis d'emblée. Le parallélisme entre l'élévation du RIT et l'importance du groupement apporte un argument supplémentaire à la théorie selon laquelle le groupement serait lié à la ramification collatérale dans les dénervations chroniques.

Il est tentant d'interpréter la présence de nombreuses fibres musculaires à profil enzymatique aberrant comme des stades de transition au cours du virage enzymatique d'une fibre musculaire réinnervée par un axone de l'autre type. Cette hypothèse sera reconsidérée plus loin à la lumière de corrélations cliniques et de données expérimentales.

3) Données histologiques concernant 6 cas de maladie de Werdnig-Hoffmann.

a) Observations

1) B.... M. n° 866.

La biopsie a été prélevée dans le jambier antérieur après une exploration du vaste interne réduit à l'état de tissu fibro-adipeux. Aux colorations histologiques usuelles les fibres musculaires ont un calibre réduit et forment le plus souvent des faisceaux homogènes.

De rares faisceaux contiennent des groupes de fibres plus grandes dont le diamètre peut atteindre $50\mu m$ et qui rendent le diagnostic incontestable. Les faisceaux atrophiés comportent les 2 types de fibres mais on note une prédominance du type II. On n'observe aucune fibre angulaire, les fibres les plus atrophiées conservant un aspect arrondi. L'organisation en échiquier est conservée et le processus d'atrophie ne semble pas avoir succédé à un phénomène de groupement. Il existe des fibres III mais leur proportion exacte est difficile à évaluer sur coupes sériées. Les préparations au bleu de méthylène contiennent quelques fuseaux neuro-musculaires abondamment innervés. Mais en dehors des fuseaux il n'y a pas d'innervation motrice visible dans l'ensemble du prélèvement.

2) V d M.... E.... n° 887

L'aspect histologique est celui d'une atrophie fasciculaire. Les grosses fibres appartiennent au type I et ont un calibre moyen de $29\mu m$ (D.S = $7\mu m$). Les faisceaux de fibres atrophiées sont au contraire constitués d'une majorité de fibres II très riches en NADH-TR, représentant donc des fibres III et qui ont une structure parfois myotubulaire. Les fibres nerveuses motrices sont fortement raréfiées, constituées de réseaux extrêmement fins parcourant le tissu musculaire atrophié et ne formant pas de synapse neuro-musculaire bien individualisée. Le RIT n'a donc pu être évalué.

3) D....I.... n° 1025

L'image histologique est également celle d'une atrophie fasciculaire. Les deux types de fibres sont présents dans les faisceaux atrophiés comme dans les faisceaux hypertrophiés. Dans ces derniers s'observent des images de groupement des fibres portant sur les deux types mais les fibres II sont plus grandes et plus nombreuses. Les petits faisceaux sont uniformément foncés à la NADH-TR indiquant que les petites fibres II sont en fait des fibres III.

Quelques fibres nerveuses très fines n'aboutissent que rarement à des plaques motrices et semblent présenter une extrémité libre ou se perdent dans le tissu musculaire. Certaines fibres nerveuses ont un aspect réticulaire. Le RIT n'a pu être calculé.

4) M....S.... n° 1201

Les préparations histologiques traditionnelles montrent la coexistence de 2 types de faisceaux, les uns atrophiés, les autres constitués de fibres normales. A l'histochimie on n'observe pas de gros faisceaux. Les faisceaux atrophiés montrent une prédominance du type II auquel appartiennent les éléments les moins atteints par le processus d'atrophie. Les fibres les plus atrophiées conservent une forme arrondie. Les colorations au bleu de méthylène montrent une extrême raréfaction de l'innervation motrice réduite à quelques axones réticulaires à moins qu'il ne s'agisse de fibres autonomes.

5) d'A....A.... n° 1222

L'atrophie est fasciculaire et les colorations histochimiques permettent d'identifier des fibres de calibre normal, de type I, hyalinisées et des faisceaux de fibres atrophiées du type II d'aspect parfois myotubulaire.

Les fibres sont mal différenciées à la NADH-TR mais on peut observer un assez grand nombre de petites fibres de type III, non pas angulaires mais de contour arrondi.

Les axones moteurs sont abondamment ramifiés et le RIT atteint 2/1.

6) T....C.... n° 1064

L'atrophie est très marquée, fasciculaire, épargnant quelques faisceaux de fibres I de calibre normal ou hypertrophiées. Les faisceaux atrophiés sont constitués de fibres dont le calibre est si réduit qu'il est difficile d'identifier leur type. Beaucoup sont invisibles à l'ATPase inversée à 4,6 et toutes sont très foncées à la NADH-TR, caractéristiques compatibles avec des fibres de type III.

Quelques axones verruqueux se terminent par des plaques motrices mal visibles. Ils sont en général fins, errant parmi les fibres musculaires atrophiées et parfois d'aspect réticulaire. Il n'y a pas de jonction neuro-musculaire visible en connection avec ces axones.

b) Discussion

Ces 6 biopsies qui illustrent la maladie de Werdnig-Hoffmann ont des caractéristiques communes : les fibres musculaires sont le siège d'une importante atrophie de type fasciculaire.

Dans les 2 cas les plus graves, il s'agit d'enfants de 6 mois environ, dont les faisceaux de fibres de calibre normal ou hypertrophié se réduisent à quelques îlots d'un petit nombre d'éléments. Les plages atrophiées montrent une prédominance du type II mais l'aspect en échiquier est conservé, les plus petits éléments restant clairs à l'ATPase myofibrillaire à pH 9,4 soit que l'atrophie n'ait pas succédé à un phénomène de groupement préalable, soit qu'au contraire les fibres II les plus atrophiées aient perdu leur colorabilité. Dans les autres cas les faisceaux normaux ou hypertrophiés sont le plus souvent du type I de façon exclusive ou prédominante. Nous n'avons donc pas confirmé la prédominance des fibres II décrite par Dubowitz (1966) dans de tels faisceaux et nous rejoignons plutôt les constatations de Engel (1967) qui décrit également une prédominance des fibres I dans les gros faisceaux. Les fibres atrophiées au contraire appartiennent plutôt au type II. L'innervation musculaire est extrêmement raréfiée de telle sorte qu'une estimation du RIT n'a pu être obtenue qu'une fois sur six. Les axones sont fins, d'aspect réticulaire, n'aboutissant quasi jamais à une jonction neuro-musculaire normale. Ces caractéristiques en rendent parfois la distinction malaisée d'avec les fibres nerveuses autonomes.

4. Conclusion

Dans les 3 premiers groupes comprenant des maladies du neurone moteur et du nerf périphérique chez l'adulte, l'atrophie fasciculaire

n'a été observée qu'exceptionnellement. Dans la plupart des cas, une atrophie par fibres isolées constituait l'anomalie histologique principale. Le contour angulaire de ces fibres, quoique fréquent, n'est pas constant. La rareté de l'atrophie fasciculaire, considérée classiquement comme caractéristique de la dénervation, résulte du fait que nos biopsies ont été systématiquement prélevées dans des muscles cliniquement normaux ou ne présentant qu'un degré modéré d'atrophie ou de déficit moteur (voir chap. II). Dans ce matériel, un groupement de type significatif des fibres musculaires est également une donnée inconstante mais plus caractéristique du groupe des affections génétiques (maladie de Charcot-Marie et de Kugelberg-Welander) que des autres dénervations (neuropathies, S.L.A.)

Dans le groupe des S.L.A., on observe une augmentation significative de toutes les fibres à profil aberrant (fibres III atrophiées ou de calibre normal et fibres intermédiaires) moins constante dans les autres groupes. Il existe également une tendance à la raréfaction des fibres II. Celle-ci n'est toutefois significative que dans le groupe des maladies génétiques et des neuropathies.

Dans la majorité des cas étudiés le RIT montre une élévation significative. De rares valeurs normales pourraient s'expliquer par un prélèvement dans un muscle épargné par la maladie ou dans des cas de neuropathies aiguës tous les axones étant atteints simultanément sans qu'aucun puisse réinnervier les fibres musculaires dénervées.

Les 6 cas de maladie de Werdnig-Hoffmann, ont des caractéristiques

histologiques assez uniformes : à une atrophie fasciculaire très marquée s'associe une destruction de l'innervation motrice qui rend impossible l'évaluation du RIT dans 5 cas sur 6 et qui témoigne de la prédominance du processus dégénératif sur les tentatives de régénération axonale. Les caractéristiques histochimiques de ce matériel n'ont pas pu être évaluées quantitativement. Il semble cependant qu'un groupement de type n'apparaisse que dans les cas les moins sévères dans lesquels les îlots de grandes fibres sont plutôt de type I et les îlots de fibres atrophiées sont plutôt du type II.

La proportion relative des 2 types ne paraît pas fortement modifiée. Le contour des fibres atrophiées est le plus souvent arrondi, et l'on n'observe presque jamais de fibres angulaires.

C. Dystrophies musculaires.

1. Myopathie de Duchenne.

a. Observations.

L'analyse histochimique a été effectuée sur 9 biopsies et ces résultats sont consignés aux tableaux n° 19 et 20 ainsi que les données cliniques. Les coefficients d'atrophie n'ont pas de valeur comparative en raison de l'âge de ces patients qui s'échelonne de 3 à 11 ans. Nous les avons donc complétés par les valeurs moyennes des diamètres des différents types de fibres et leur déviation standard. Celles-ci montrent que l'atrophie n'est pas très marquée. Le RIT n'a pu être calculé que 5 fois et reste dans des limites normales. Les coefficients de groupement des fibres ne sont

TABLEAU 19

MALADIE DE DUCHENNE. DONNEES CLINIQUES, RIT ET DIAMETRES MOYENS DES FIBRES MUSCULAIRES

N° de la biopsie	Age	Sexe	Muscle	RIT	Diamètre moyen									
					Type I		Type II		Type III		Type i		Type II + III	
					$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS
975	6	M	VI	-	32,1	8,5	29,7	11,8	28,4	6,7	36,2	7,9	29,2	10,1
1002	11	M	Bi	-	37,3	12,6	37,4	18,6	34	17,5	42,1	11,1	35,6	18,0
1003	8	M	Bi	1,10	35,7	14,5	26,3	12,9	26,1	17,0	25,4	11,1	26,3	14,3
1005	3	M	DA	1,10	33,8	10,1	35,2	16,4	30,3	12,4	35,5	8,9	32,7	14,6
1007	8	M	DA	-	38,3	14,4	30,4	15,7	25	12,9	50,0	10,0	28,6	15,0
1021	4	M	DA	-	38,1	8,7	31,2	11,8	33,8	10,0	35,5	6,0	31,9	11,4
1056	4	M	VI	1,14	27,6	6,8	30,4	15,0	28,0	9,2	25,7	7,3	29,0	11,9
1127	7	M	VI	1,20	18,8	6,9	24,2	7,7	29,3	10,7	26,4	6,9	25,9	9,0
1151	7	M	D	1,09	36,2	8,6	22,9	8,9	20,3	10,3	25	8,9	21	9,9

TABLEAU 20

MALADIE DE DUCHENNE. VALEURS MOYENNES DES COEFFICIENTS MORPHOMETRIQUES
COMPARAISON AVEC LE GROUPE TEMOIN

Coefficients étudiés		N	$\bar{x}$	DS	CV %	$s_{\bar{x}}$	Test utilisé	Tests de signification t niveau de signification	
RIT		5	1,13	0,045	4	0,02	Cochrane	0,7119	N.S
Coefficients d'atrophie et d'hypertrophie	A _I	9	1284	575	44,8	192	médiane	8,94	***
	A _{II}	9	1665	348	20,9	116	médiane	8,94	***
	A _{II} + III	9	1718	353	20,5	118	médiane	8,94	***
	H _I	9	0	0	-	-	-	-	-
	H _{II}	9	5,4	13,6	252	4,5	médiane	0,5627	N.S
Pourcentage des fibres	I	9	45,7	12,4	27,1	4,1	Student	1,713	N.S
	II	9	26,7	11,0	41,2	3,7	Student	7,797	***
	III	9	12,8	7,5	58,6	2,5	médiane	8,94	***
	PF _{III}	9	7,2	4,6	63,9	1,5	médiane	29,1	***
	III t	9	20,1	8,1	40,3	2,7	médiane	20,45	***
	i	9	7,5	4,5	60	1,5	médiane	12,12	***
	0 [■]	9	1,8	1,5	83,3	0,5	médiane	18,64	***
Coefficients de groupement différentiel et maximal	FC I	9	12,7	5,6	44,1	1,9	médiane	0,094	N.S
	FC II	9	11,6	4,2	36,2	1,4	Student	0	N.S
	FE I	9	2,2	3,2	145	1,1	médiane	0,0943	N.S
	FE II	9	2,1	1,4	66,7	0,47	médiane	0,6162	N.S
	FCM	9	14,7	4,5	30,6	1,5	médiane	0,8855	N.S
	FEM	9	3,3	2,7	81,8	0,9	Student	1,275	N.S

■ Les fibres 0 sont incluses dans le pourcentage des fibres I (ATPase - négatives), de telle sorte que la somme des pourcentages des fibres I, II, III t et i est égale à 100.

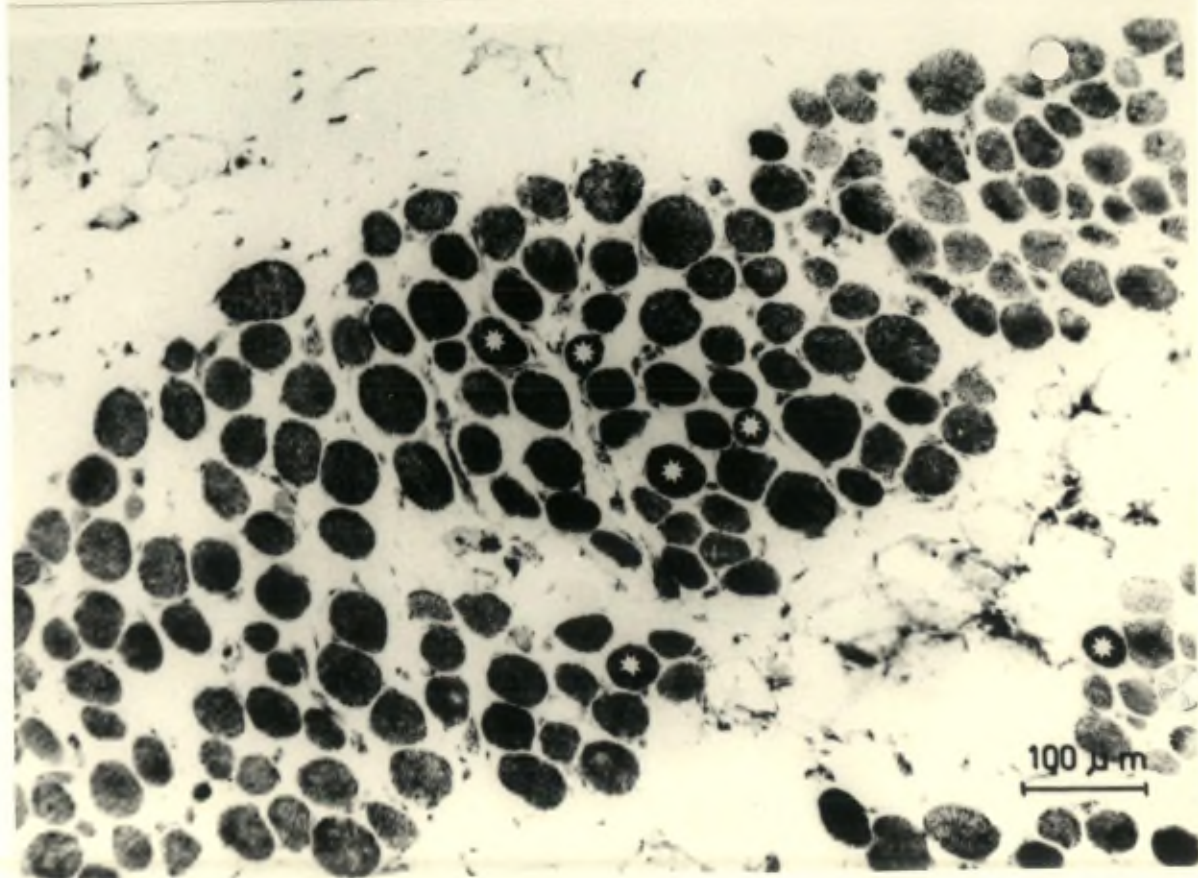
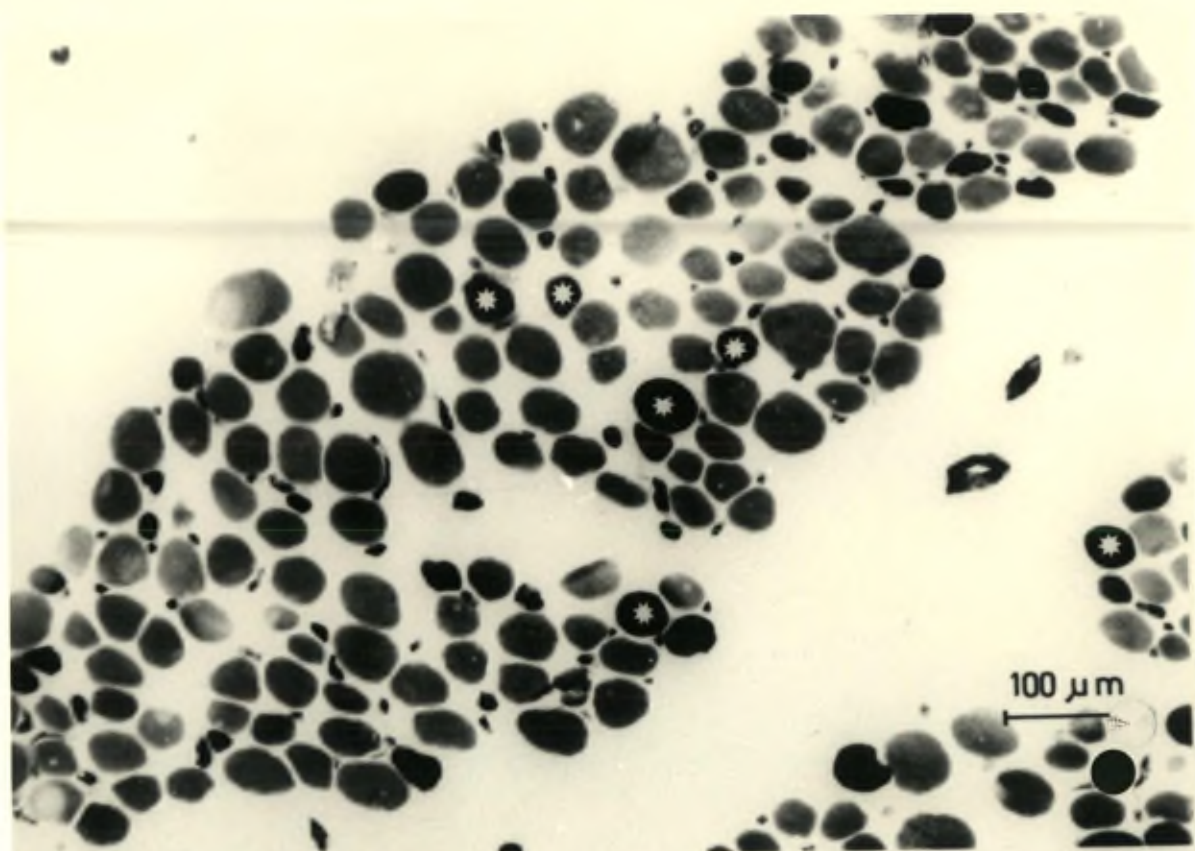


Fig. 28 et 29. Aspects histochimiques de la maladie de Duchenne (biopsie n° 1151). Plusieurs fibres III ont été marquées.

Coupes sériées 1) ATPase myofibrillaire
2) NADH - TR

pas non plus significativement différents par rapport au groupe témoin . Un nombre important de fibres III s'observe dans chaque cas. On note dans l'ensemble un appauvrissement des contrastes aux colorations oxydatives, et à un moindre degré à l'ATPase myofibrillaire (fig. 28 et 29). Nous avons considéré comme fibres III les fibres positives à l'ATPase à pH 9,4 qui contenaient un taux d'enzymes oxydatifs équivalent à celui de la plupart des fibres I.

Si certaines fibres conservent les caractéristiques enzymatiques d'authentiques fibres I ou II, de nombreuses autres fibres se rangent dans des catégories intermédiaires réalisant un spectre continu dans l'intensité des colorations dont les extrêmes correspondent aux types I et II. Dans 7 cas sur 9 nous avons observé également une proportion non négligeable (1 à 4,5%) de fibres simultanément dépourvues d'enzymes oxydatifs et d'ATPase myofibrillaire (fibres 0).

Dans les 5 cas où la localisation des prélèvements a permis une étude quantitative de l'innervation motrice terminale, le RIT reste normal mais la bande d'innervation présente parfois certaines particularités : elle est particulièrement large et étalée et il arrive qu'elle se dédouble (cas n° 1237) et que certains axones ne forment leur arborisation motrice qu'après un long cheminement le long des fibres musculaires (fig. 30) (Coërs et Telerman - Toppet 1977).

b. Discussion.

La théorie neurale de la maladie de Duchenne repose essentiellement sur les expériences de Mc Comas et al (1971 3), ultérieurement

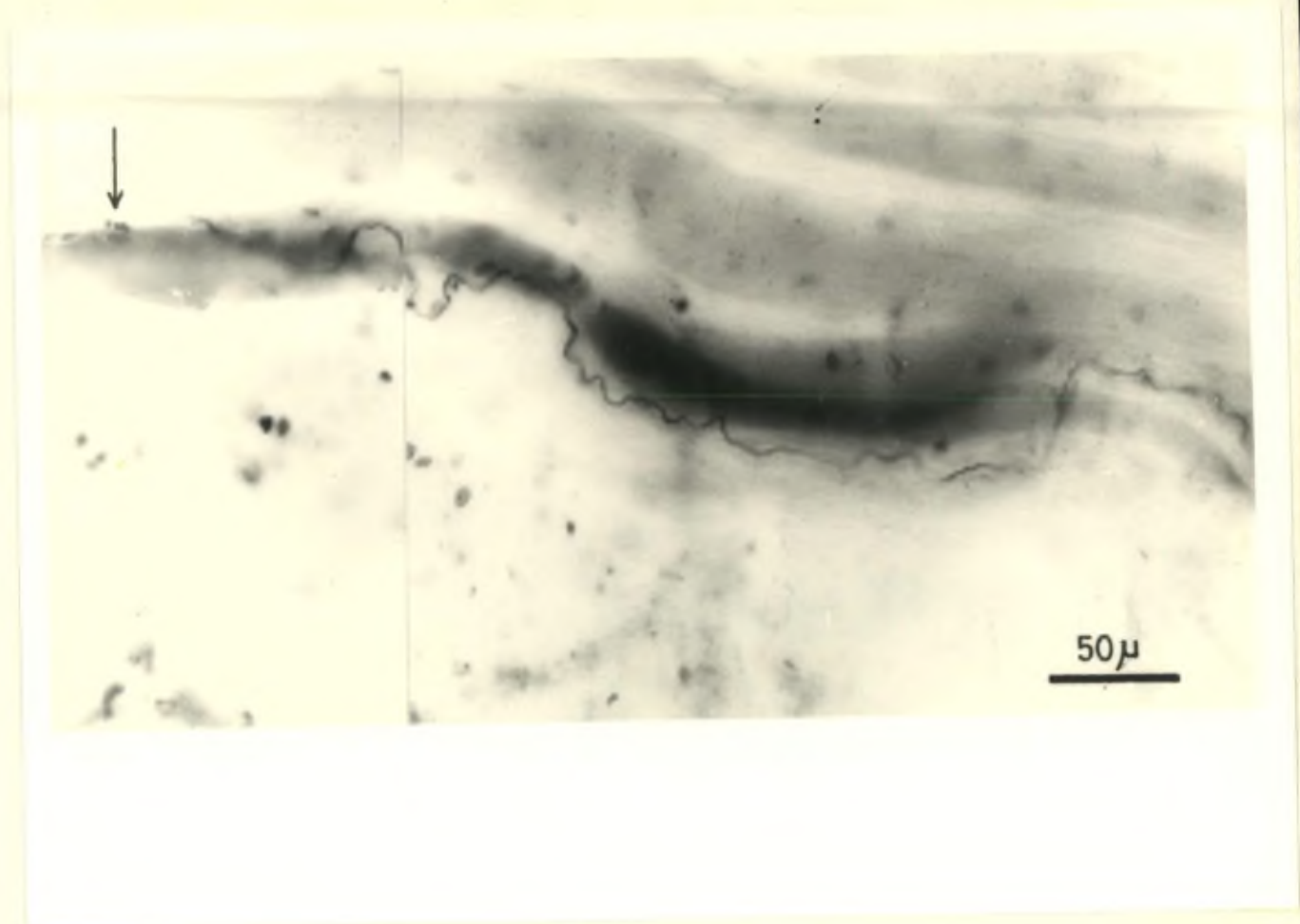


Fig. 30. Maladie de Duchenne (biopsie n° 1151). Axone formant une arborisation motrice (flèche) après un long trajet parallèle aux fibres musculaires (coloration vitale au bleu de méthylène).

trophie des fibres II et une augmentation significative du coefficient H_{II} . Le test de la médiane ne permet pas de démontrer l'accroissement du coefficient A_I . Pourtant il convient d'observer que 5 de ses valeurs sur 6 sont supérieures à la limite normale retenue par Dubowitz et Brooke (1973), dont 3 à un degré très significatif (673, 844 et 1459). D'autre part, l'une des biopsies ne contenait pas de fibres I. Il convient de rappeler également que le coefficient A_I du groupe témoin a été évalué par excès.

Les proportions des fibres I et II sont très variables et nous avons observé un cas de prédominance du type I (fig. 31 et 32). D'autres cas montrent une prédominance variable de type II (fig. 33 et 34). Il leur correspond parfois des valeurs élevées des coefficients de groupement mais pour l'ensemble du groupe ceux-ci n'atteignent pas un niveau vraiment significatif. Dans les cas 1146 et 1163 responsables de ces valeurs élevées, le RIT reste normal. Seules les P F III sont significativement augmentées (fig. 33 et 34). Dans le cas 1169 qui en contient 16% (et 21% de fibres III totales) le RIT est également normal. Certaines fibres III correspondent à des fibres entourées d'un anneau myofibrillaire (cas 1114).

b. Discussion.

Nos données confirment l'augmentation du RIT (3 cas sur 8) dans la dystrophie myotonique. Celle-ci a été signalée précédemment (Coërs et al 1973) dans une série où 5 cas sur 13 avaient un RIT

infirmées par Panayotopoulos et al (1974). Dominant les artefacts de la technique électrophysiologique, ces auteurs purent montrer que, contrairement aux affirmations de Mc Comas et al, le nombre des unités motrices n'était pas réduit dans la maladie de Duchenne.

Les études en microscopie électronique de la jonction neuromusculaire (Jerusalem et al 1974, Harriman 1976) n'ont pas objectivé d'anomalies importantes dans cette affection. En dehors de quelques similitudes mineures, les jonctions neuro-musculaires de ces myopathes ne possèdent aucun des caractères fondamentaux des jonctions néoformées dans les dénervations.

Plus récemment, Desmedt et Borenstein (1973 et 1976) ont proposé une démonstration électromyographique de l'existence d'une réinnervation collatérale dans la maladie de Duchenne. Celle-ci est fondée sur l'observation de certains potentiels tardifs unis à ceux qui les précèdent par une relation temporelle constante et interprétés sur la base d'une réinnervation des fragments de fibres musculaires isolés par nécrose segmentaire.

Cette hypothèse ne tient pas compte des observations morphologiques qui ne mettent pas en évidence de ramification exagérée des axones moteurs. En effet la valeur du RIT reste normale, confirmant ainsi une statistique antérieure de 19 cas de maladie de Duchenne dont le RIT moyen n'est pas significativement différent de celui des témoins (Coërs et al 1973). Cependant, l'idée d'une réinnervation des fragments musculaires issus d'une fibre par nécrose segmentaire n'est pas incompatible avec ces constatations (Coërs, Telerman - Toppet 1977).

Le rapport numérique $\frac{\text{axones}}{\text{fibres musculaires}}$ diffère fondamentalement

ment dans les myopathies et dans les dénervations. Dans ces dernières, la ramification collatérale a pour effet de compenser la réduction numérique des axones et elle ne s'observe pas dans les muscles myopathes qui perdent des fibres musculaires tout en conservant une innervation abondante. Il est aisé de suivre sur les préparations au bleu de méthylène les axones inutilisés qui parcourent dans le tissu conjonctif des trajets parallèles à l'axe longitudinal des fibres musculaires et se terminent par une extrémité libre ou par une arborisation motrice de petite taille. Il en résulte une dispersion des plaques motrices qui peut atteindre 10 mm. Celle-ci peut s'expliquer de deux manières : par la réinnervation de segments de fibres musculaires isolés par nécrose segmentaire, comme l'admettent Desmedt et Borenstein et dans ce cas, des fibres musculaires en régénération pourraient être aussi réinnervées. Une autre possibilité de dispersion des plaques motrices serait le déplacement longitudinal des fragments musculaires scindés par nécrose segmentaire.

Ces mécanismes rendent compte de la dispersion longitudinale de la bande d'innervation terminale en présence d'un RIT normal. La présence de potentiels EMG tardifs reste compatible avec cette interprétation. En effet, pour Stålberg et al (1975) ceux-ci correspondent à 3 mécanismes distincts : le ralentissement de la conduction le long des rameaux néoformés et incomplètement remyélinisés, la dispersion

des plaques motrices à distance de la bande d'innervation et le ralentissement de la conduction dans les fibres musculaires atrophiées.

La myopathie de Duchenne est associée à un bouleversement considérable du profil histochimique. En 1970 Bell et Conen notaient la présence de fibres simultanément positives pour la phosphorylase et la succinodéhydrogénase dans la maladie de Duchenne et ils les dénommaient fibres III. Notre matériel confirme la présence d'un très grand nombre de fibres III définies cette fois par la présence simultanée d'ATPase myofibrillaire et de NADH diaphorase. De plus il existe un grand nombre de fibres intermédiaires et de fibres 0 contenant des taux faibles des deux enzymes. La règle de complémentarité de l'ATPase myofibrillaire et des enzymes oxydatifs souffre donc ici de très nombreuses exceptions. Celles-ci ne peuvent être attribuées à une dénervation conventionnelle par perte d'axones puisqu'il n'y a pas d'accroissement de la ramification collatérale.

2. Dystrophie myotonique.

a. Observations.

Le RIT n'est trop élevé que dans un cas sur cinq et sa moyenne n'est pas significativement différente de celle du groupe témoin (tableaux 21 et 22). Nous n'avons pas fait figurer au tableau 21 3 cas dont les préparations histochimiques nous ont paru techniquement insuffisantes mais dont les RIT sont respectivement de 1,22, 1,10 et 1,71.

Nos données morphométriques objectivent la tendance à l'hyper-

TABLEAU 21

DYSTROPHIE MYOTONIQUE. DONNEES CLINIQUES, RIT ET DIAMETRE MOYEN DES FIBRES MUSCULAIRES

N° de la biopsie	Age	Sexe	Muscle	RIT	Diamètre moyen									
					Type I		Type II		Type III		Type i		Type II + III	
					$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS
1040	38	M	GP	1,28	42,3	18,3	94,5	16,1	57,0	13,0	35	24,5	92,5	17,9
1041	14	M	GP	1,09	40,8	11,6	58,9	16,5	36,2	20,0	40,7	7,5	55,1	19,0
1114	47	M	GP	1,14	54,2	16,5	68,5	16,3	39,5	17,5	-	-	62,3	20,3
					48,1	11,3	59	19,1	55	17,1	40,7	22,2	57,7	18,5
1146	46	M	VI	1,11	31,2	10,9	63,4	12,1	-	-	-	-	63,4	12,1
1163	43	F	PP	1,10	-	-	57,5	35,6	18,3	8,0	20	9,7	48,3	35,5
1253	52	F	GP	1,11	64,9	15,3	85	31,3	45	-	50	30	78,3	32,3

TABLEAU 22
DYSTROPHIE MYOTONIQUE. VALEURS MOYENNES DES COEFFICIENTS MORPHOMETRIQUES.
COMPARAISON AVEC LE GROUPE TEMOIN

Coefficients étudiés		N	$\bar{x}$	DS	CV %	$s_{\bar{x}}$	Test utilisé	Tests de signification t	Niveau de signification
RIT		6	1,14	0,07	6	0,028	médiane	0,0025	NS
Coefficients d'atrophie et d'hypertrophie	A I	6	576	531	92,2	217	médiane	1,934	NS
	A II	7	172	211	123	79,7	médiane	0	NS
	A II + III	7	276	286	104	108	médiane	0,6857	NS
	H I	6	131	234	179	95,5	médiane	1,829	NS
	H II	7	955	1012	106	382	médiane	6,171	x
Pourcentage des fibres	I	7	42,5	30,9	72,7	11,7	médiane	0	NS
	II	7	46,8	28,4	60,7	10,7	Cochrane	t = 0,7624 t' = 2,438	NS
	III	7	5,2	5,7	111	2,2	médiane	3,768	NS ?
	PF III	7	3,0	5,9	200	2,2	médiane	4,541	x
	III t	7	8,1	8,3	102	3,1	médiane	3,226	NS ?
	i	7	2,6	2,0	76,9	0,75	médiane	1,23	NS
Coefficients de groupement différentiel et maximal	FC I	6	23,7	37,6	159	15,3	médiane	0,014	NS
	FC II	7	23,9	34,7	145	13,1	médiane	0,142	NS
	FE I	6	8,8	20,2	229	8,2	médiane	0	NS
	FE II	7	18,4	37,1	202	14,0	médiane	0	NS
	FCM	7	38,7	42,5	110	16,1	médiane	0,142	NS
	FEM	7	25,9	37,6	145	14,2	médiane	2,987	NS ?

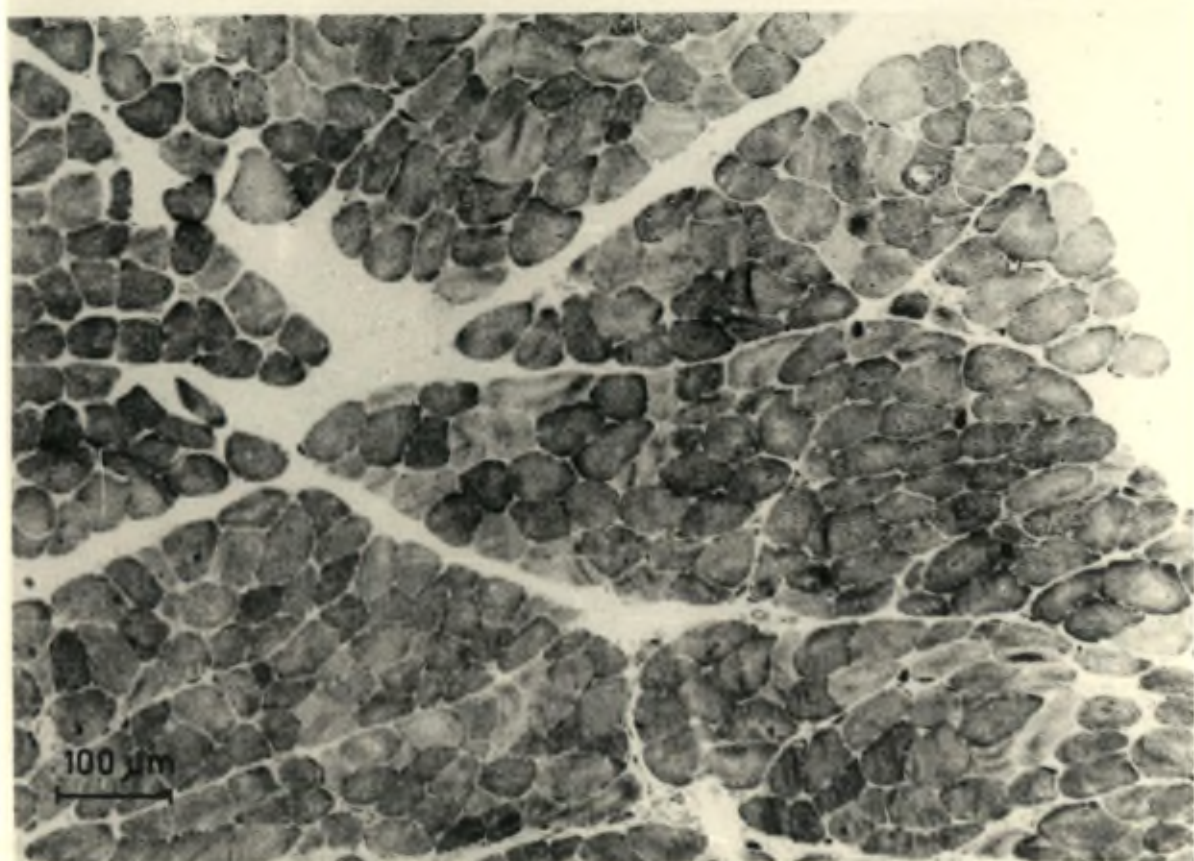
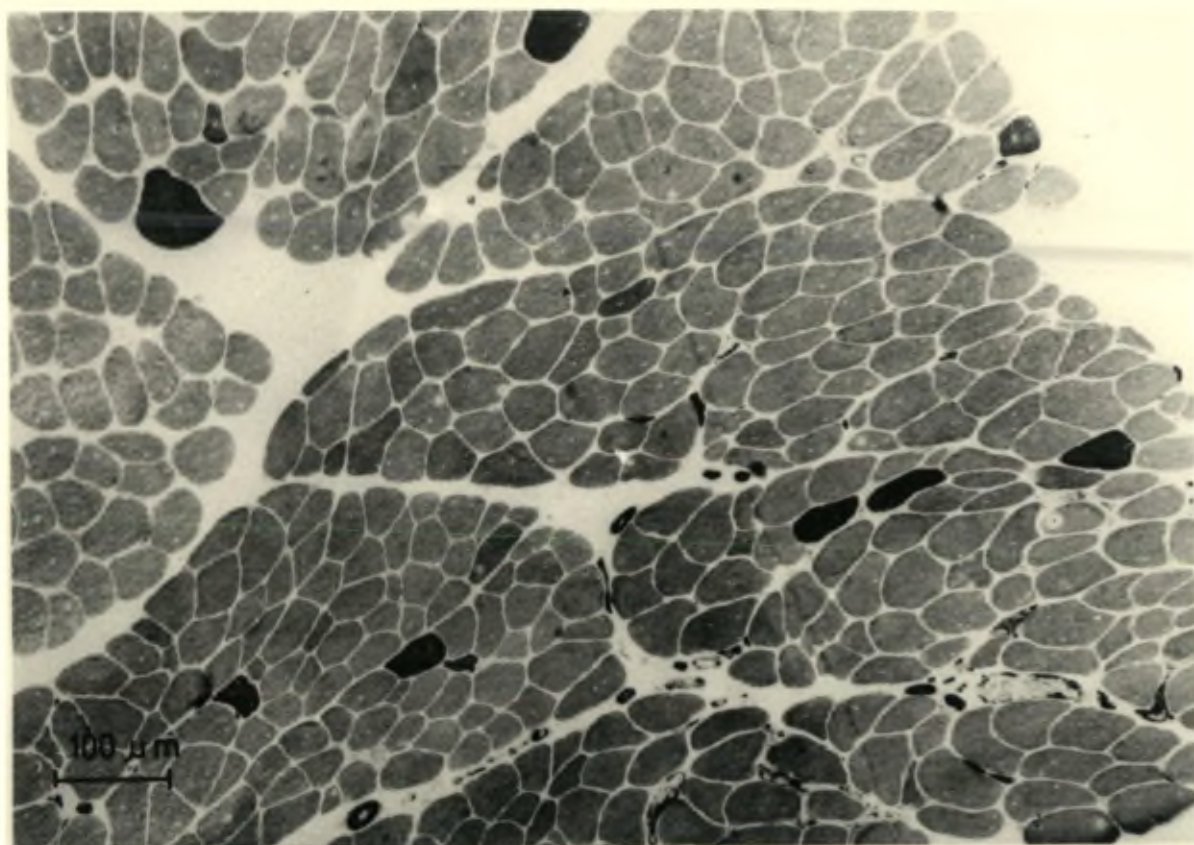


Fig. 31 et 32. Dystrophie myotonique (biopsie n° 1253).

Coupes s rie es 1) A l'ATPase myofibrillaire, pr dominance de type I.

2) A la NADH - TR, variations de la coloration des fibres I.

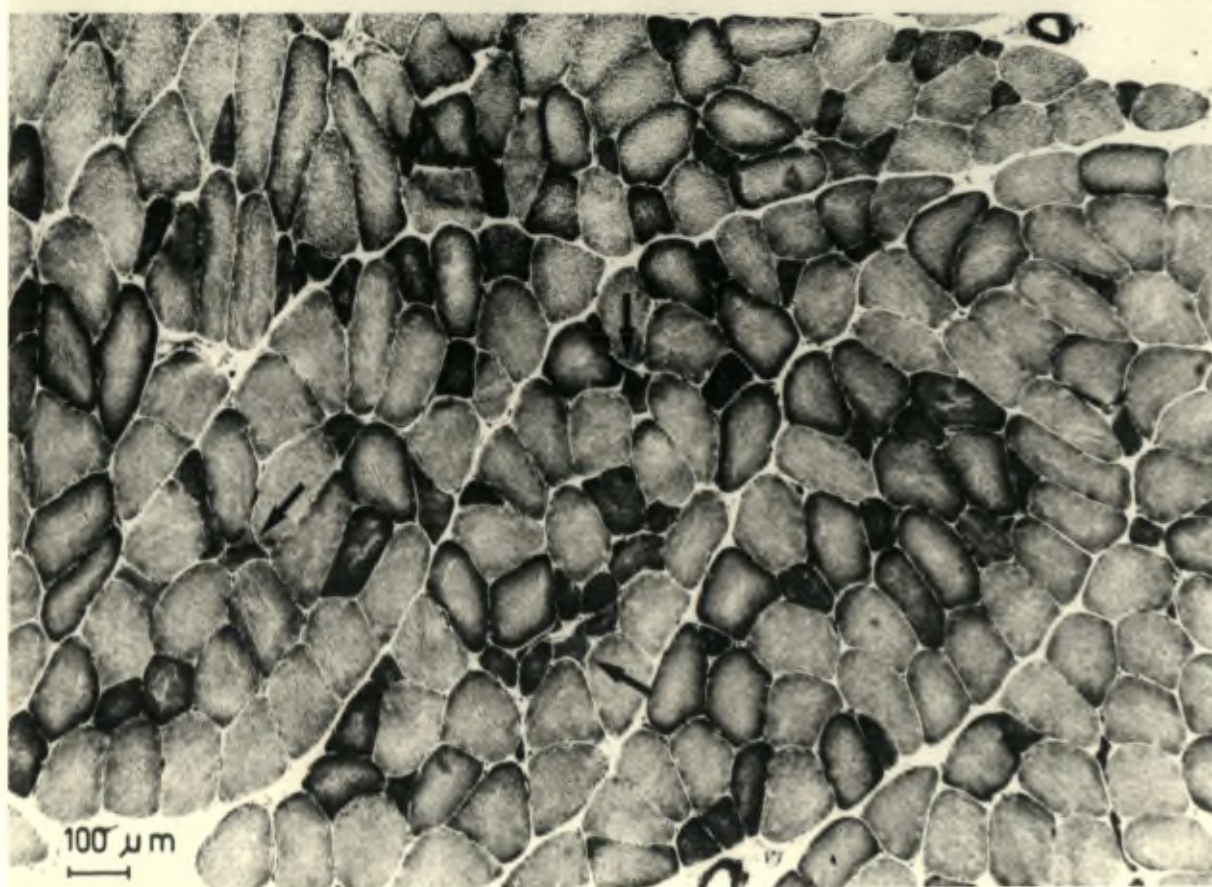


Fig. 33 et 34. Dystrophie myotonique (biopsie n° 1040). Atrophie de type I avec prédominance de type II. Présence de fibres angulaires de type III (flèches). RIT = 1,28.

Coupes séries 1) ATPase myofibrillaire
2) NADH - TR

anormalement élevé. En 1971, Negri et Caccia apportaient des arguments cliniques et électromyographiques en faveur d'une atteinte neurale périphérique chez deux patients atteints de dystrophie myotonique. L'idée d'une neuropathie associée à une dystrophie musculaire dans le cadre d'une affection diffuse plurisystémique devait encore être corroborée par les travaux de Panayotopoulos et Scarpalezos (1976, 1 et 2) qui montraient l'absence de corrélation entre l'atteinte des nerfs périphériques et celle des muscles, et de Borenstein et al (1977) qui apportaient la démonstration d'une atteinte des nerfs périphériques en microscopie électronique.

L'existence d'un RIT élevé dans certains cas de dystrophie myotonique n'implique donc pas que cette myopathie résulte d'une atteinte primitivement neurale, mais témoigne probablement de l'association occasionnelle d'une neuropathie à cette maladie plurisystémique.

Nos données morphométriques relatives aux fibres musculaires ne montrent pas de différences significatives par rapport au groupe témoin, à l'exception de petites fibres III en proportion accrue. Cependant elles illustrent dans certains cas la notion bien connue d'une atrophie sélective du type I dans cette affection. L'existence d'un groupement apparent des fibres I ou II dans certains cas, est le résultat d'une prédominance relative des fibres de ce type et notre série ne fait apparaître aucune corrélation entre ce processus et l'augmentation de la ramification collatérale.

Il en est de même des fibres à profil enzymatique aberrant qui sont aussi nombreuses lorsque le RIT est normal que lorsqu'il est élevé.

3. Myopathies des ceintures et facio-scapulo-humérales.

a. Observations.

Les données morphométriques relatives aux fibres musculaires apparaissent aux tableaux 23, 24 et 25. Cette étude a été effectuée dans 8 cas de myopathies des ceintures et 3 cas de myopathies facio-scapulo-humérales.

Dans 3 autres cas (2 myopathies des ceintures et 1 myopathie facio-scapulo-humérale) aucune étude quantitative des fibres musculaires n'a pu être entreprise, les prélèvements ne comportant pratiquement que du tissu fibro-adipeux. Nous nous bornerons donc à mentionner leur RIT normal.

Le RIT conserve des valeurs individuelles normales dans tous les autres cas sauf 1 (906) où elle dépasse légèrement la moyenne des témoins + 2 DS (1,23). Toutefois la valeur moyenne du groupe se situe dans des limites normales. Pour les myopathies des ceintures les facteurs d'atrophie sont apparemment moins élevés que ceux des deux groupes précédents, dans la mesure où nous avons exclu de l'analyse morphométrique trois prélèvements trop atrophiés pour permettre de les évaluer.

Par contre, l'existence de fibres hypertrophiées atteint un niveau de signification pour le type I.

Les pourcentages des fibres I et II sont fréquemment modifiés (raréfaction des fibres I dans 3 cas (fig.87 et 88), et des II dans 3 autres (fig. 35 et 36) de telle sorte que leurs valeurs moyennes restent

TABLEAU 23

MYOPATHIES DES CEINTURES ET FACIO-SCAPULO-HUMERALE. DONNEES CLINIQUES,
RIT ET DIAMETRE MOYEN DES FIBRES MUSCULAIRES.

N° de la biopsie	Age	Sexe	Muscle	RIT	Diamètre moyen									
					Type I		Type II		Type III		Type i		Type II + III	
					$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS
A. Myopathie des ceintures.														
901	51	M	Bi	1,10	76,9	12,0	93,6	14,3	79	11,4	85	-	93,0	14,4
906	47	M	Bi	1,23	72,6	16,9	100,2	14,2	-	-	-	-	100,2	14,2
954	48	M	VI	1,15	62,9	18,4	93,8	42,2	-	-	-	-	93,8	42,2
959	12	M	VI	1,17	27,6	9,2					-	-	39,6	14,6
1031	42	F	VI	1,14	66,5	16,2	83,4	21,9	53,3	21,7	-	-	76,2	25,2
1154	58	F	VI	1,09	37,9	7,4	37,8	13,2	29,2	13,2	33,6	3,8	36,7	13,5
1202	26	F	VI	1,11	75	20	83	22,7	49	26,1	71,7	5,8	82,1	23,3
1212	31	F	VI	1,04	46,0	23,5	30,4	15,2	24,5	16,9	37	14	28,3	15,9
B. Myopathie facio-scapulo-humérale.														
1009	73	M	GP	1,15	54	11	46,4	12,4	31,7	11,5	-	-	45,4	12,8
					51,2	6,9	46,9	10,6	47	8,4	-	-	46,9	10,5
1063		M	D		40,2	17,3	-	-	14,2	7,0	16,6	18,3	14,2	7,0
1179	46	F	Bi	1,10	65,4	27,3	54	52,8	83,6	33,4	75	27,3	66,2	47,0

TABLEAU 24
MYOPATHIES DES CEINTURES. VALEURS MOYENNES DES COEFFICIENTS MORPHOMETRIQUES.
COMPARAISON AVEC LE GROUPE TEMOIN

Coefficients étudiés		N	$\bar{x}$	DS	CV %	$s_{\bar{x}}$	Test utilisé	Tests de signification t	Niveau de signification
RIT		8	1,13	0,06	5,3	0,02	Student	1,016	NS
Coefficients d'atrophie et d'hypertrophie	A I	8	330	595	180	210	médiane	0,2162	NS
	A II	7	208	330	159	125	médiane	0	NS
	A II + III	8	314	412	131	146	médiane	0,2162	NS
	H I	8	469	431	91,9	152	médiane	4,185	x
	H II	8	1340	1123	83,8	397	médiane	1,56	NS
Pourcentage des fibres	I	8	44,1	26,9	61	9,5	Cochrane	t = 0,046 t' = 2,356	NS
	II	7	50,2	29,7	59,2	11,2	Cochrane	t = 0,4282 t' = 2,439	NS
	III	7	2,6	2,4	92,3	0,91	médiane	1,575	NS
	PF III	7	1,9	3,1	163	1,2	médiane	8,75	xx
	III t	7	4,5	4,4	97,8	1,7	médiane	1,23	NS
	i	8	1,3	1,7	131	0,60	médiane	0,014	NS
Coefficients de groupement différentiel et maximal	FC I	7	19	24	126	9,1	médiane	0,175	NS
	FC II	7	18,4	23,4	127	8,8	médiane	0,142	NS
	FE I	7	8,7	18,4	211	6,95	médiane	0,0769	NS
	FE II	7	8,3	18,5	223	7,0	médiane	0	NS
	FCM	7	31,3	27,2	86,9	10,3	médiane	3,376	NS ?
	FEM	7	16,6	22,0	138	8,6	médiane	2,987	NS ?

TABLEAU 25

MYOPATHIE FACIO-SCAPULO-HUMERALE. VALEURS MOYENNES DES COEFFICIENTS MORPHOMETRIQUES.
COMPARAISON AVEC LE GROUPE TEMOIN

Coefficients étudiés		N	$\bar{x}$	DS	CV %	$s_{\bar{x}}$	Test utilisé	Tests de signification t	Niveau de signification
RIT		2	1,125	0,035	3	0,025	Student	0,4341	NS
Coefficients d'atrophie et d'hypertrophie	A I	4	320	454	142	227	médiane	2,683	NS
	A II	3	544	311	57,2	179,5	médiane	1,448	NS
	A II + III	4	1113	1314	118	657	médiane	2,683	NS
	H I	4	276	552	200	276	médiane	0,1902	NS
	H II	4	475	950	200	475	médiane	0,0229	NS
Pourcentage des fibres	I	4	56,4	22,9	40,6	11,4	Cochrane	t = 1,099 t' = 3,16	NS
	II	4	19,4	20,6	106	10,3	Student	6,276	xxx
	III	4	3,2	2,4	75	1,2	médiane	3,495	NS ?
	PF III	4	15,5	29,8	192	14,9	médiane	9,842	xx
	III t	4	18,7	30,1	161	15	médiane	3,066	NS ?
	i	4	5,5	6,4	116	3,2	médiane	0,0229	NS
Coefficients de groupement différentiel et maximal	FC I	4	13,7	10,9	79,6	5,4	médiane	0,0229	NS
	FC II	4	12,0	12,3	102	6,1	médiane	0,023	NS
	FE I	4	3,5	5,7	163	2,8	médiane	0,0672	NS
	FE II	4	3,2	5,8	181	2,9	médiane	0,0348	NS
	FCM	4	19,2	12,5	65,1	6,2	médiane	0,3056	NS
	FEM	4	6,5	6,4	98,5	3,2	médiane	0,0948	NS

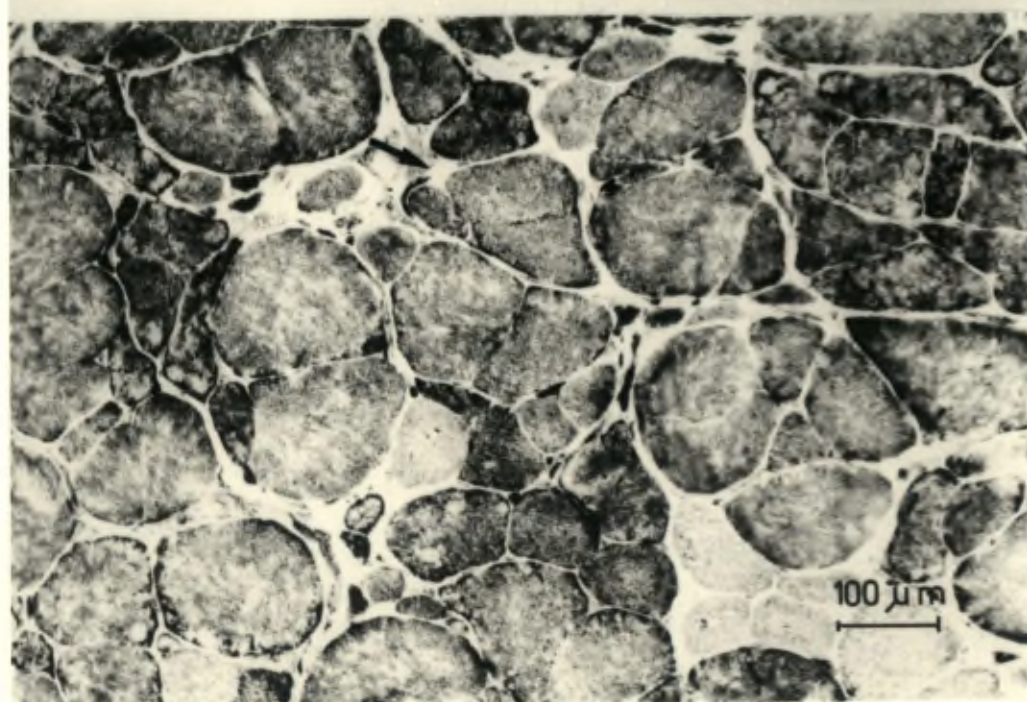
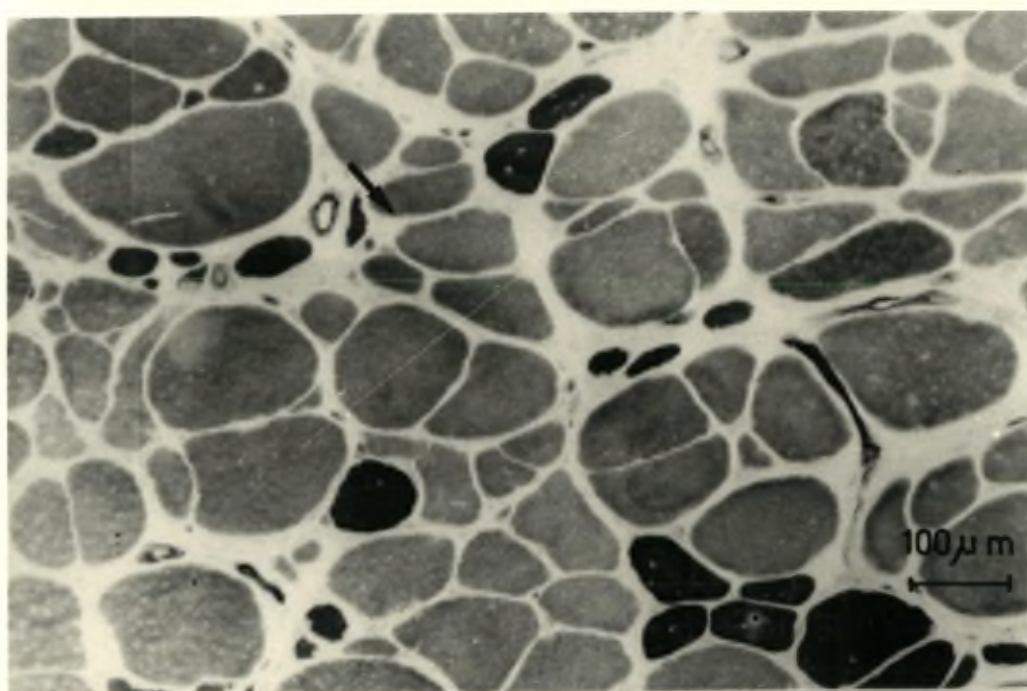


Fig. 35 et 36. Myopathie des ceintures (biopsie n° 1212). Prédominance de type I et atrophie des deux types de fibres. Illustration du phénomène de fissuration longitudinale.

Coupes sériées 1) ATPase myofibrillaire
2) NADH - TR

normales pour le groupe, mais il en résulte une augmentation des coefficients de groupement maximal à la limite de la signification ($P < 0,1$).

Parmi les fibres à profil aberrant, seules les petites fibres III sont supérieures aux valeurs témoins.

C'est chez nos patients atteints de dystrophie de ceinture que le processus de fissuration longitudinale est le plus évident. Il aboutit parfois à des images de pseudo-groupement de quelques fibres issues d'une même fibre souche (fig. 35 et 36).

Nos cas de myopathies facio-scapulo-humérales sont trop peu nombreux pour permettre une analyse représentative de ce groupe nosologique. Les seuls coefficients significativement différents des témoins sont les fibres II raréfiées et les petites fibres III augmentées. Dans le cas 1179 nous avons observé un degré extrême de concordance enzymatique entre les colorations aux ATPases préincubées à pH 9,4 et 4,6 et la NADH - TRase, portant à 61% le taux des fibres 0. De grands éléments gardaient une teinte sombre aux 3 colorations.

b. Discussion.

Nos résultats ne démontrent pas nettement l'existence d'une ramification collatérale exagérée dans ces deux groupes de myopathies dont 1 cas seulement s'écarte faiblement des limites normales.

Dans notre série de 1973 (Coërs et al) 1 cas sur 13 myopathies des ceintures et 3 cas sur 8 myopathies facio-scapulo-humérales montraient des valeurs anormales du RIT.

De toute manière, les valeurs les plus anormales des coefficients de groupement et des fibres à profil enzymatique aberrant se rencontrent chez des patients dont le RIT est égal ou inférieur à 1,11. Nous admettrons donc que ces anomalies histochimiques ne peuvent être attribuées dans ces deux groupes d'affection à l'existence d'une dénerivation chronique, notamment le nombre élevé de petites fibres III dans la myopathie FSH, correspondant probablement aux petites fibres angulaires signalées par Dubowitz et Brooke (1973).

4. Groupe des myopathies congénitales.

a. Définition et matériel étudié.

Au cours des dernières années, plusieurs affections musculaires ont été définies par la présence d'anomalies structurales caractéristiques. Ces maladies que l'on englobait jadis sous le vocable peu précis d'amyotonie congénitale sont dénommées aujourd'hui "myopathies congénitales non progressives" (Dubowitz et Brooke 1973).

En fait, cette terminologie n'est pas non plus très adéquate puisque ces lésions histologiques caractéristiques ont parfois été observées dans des formes graves, voire mortelles chez l'enfant et dans des cas d'apparition tardive à l'âge adulte.

Notre étude a porté sur les biopsies musculaires de 2 patients atteints de myopathie à cores centraux, de 3 cas de myopathie à bâtonnets et de 1 cas de myopathie myotubulaire liée au sexe (van Wijngaarden et al 1969, Barth et al 1975). Trois cas d'ophtalmoplégie externe progressive ont été inclus chez lesquels

la présence de mitochondries anormales a été observée dans les fibres musculaires. En effet, de telles anomalies ont été observées chez des enfants atteints de myopathies congénitales (Shy et Gonatas 1964, Shy et al 1966). En fait, ces anomalies mitochondriales se rencontrent dans plusieurs conditions pathologiques incluant certains cas d'ophtalmoplégie externe progressive associés ou non à des atteintes plurisystémiques intéressant le système nerveux et les glandes endocrines (Kearns et Sayre 1958, Drachman 1968, Olson et al 1972).

b. Observations cliniques.

Myopathie à "cores" centraux.

Cas n° 1 (Telerman - Toppet et al 1973)

Cette femme de 48 ans a noté le développement d'une déformation progressive des pieds avec limitation de la flexion dorsale depuis l'âge de 42 ans. Il n'y a pas d'histoire familiale à l'exception d'une cardiomyopathie découverte récemment chez le fils de cette malade. L'examen montrait un pied creux bilatéral avec forte limitation de la dorsi-flexion. La force musculaire était normale, les réflexes présents à l'exception des achilléens. Les conductions motrices et l'électromyographie étaient normales. Une première biopsie a été obtenue dans le triceps sural, une deuxième dans le biceps.

Cas n° 2 (Bethlem et al 1966)

Chez une femme de 46 ans, les premières manifestations d'une myopathie à "central coré" sont apparues très tôt : enfant, elle ne pouvait monter un escalier sans l'aide des mains. L'examen montrait une parésie discrète de la ceinture pelvienne et des membres inférieurs. Des crampes musculaires survenaient à l'effort. Les réflexes étaient normaux.

Myopathie à bâtonnetsCas n° 1

Chez une femme de 46 ans les premiers signes de la maladie ont été notés dès l'âge de 5 ans. L'évolution a été lentement progressive et l'examen montrait une faiblesse musculaire généralisée sans atteinte faciale. Les réflexes étaient présents à l'exception des bicipitaux et des achilléens. Le tracé électromyographique montrait des anomalies de nature myopathique. La vitesse de conduction motrice du nerf tibial antérieur droit était normale (46 m/sec.).

Cas n° 2

Dès l'âge de 4 ans cette fillette de 7 ans ne pouvait passer de la position couchée à la position assise sans l'aide des mains. L'examen montrait une légère parésie des muscles faciaux, des fléchisseurs de la nuque et des muscles de la ceinture pelvienne. Tous les réflexes étaient présents. L'EMG était normal. La vitesse de conduction motrice du nerf tibial antérieur droit était normale (53 m/sec.).

Cas n° 3.

Cet homme de 30 ans, père du cas n° 2 souffrait depuis l'âge de 6 ans d'une faiblesse musculaire qui à l'examen entreprenait tous les muscles à l'exception des muscles faciaux. Tous les réflexes étaient présents. L'électromyographie montrait des signes d'atteinte neurogène dans le triceps sural et le pédieux. La vitesse de conduction motrice du nerf tibial antérieur droit était diminuée (37 m/sec.)

Myopathie myotubulaire. (van Wijngaarden et al 1969)

Ce garçon de 4 ans a développé après sa naissance des complications respiratoires sévères et est resté hypotonique pendant six mois. Puis son état s'est amélioré progressivement. L'examen montrait une parésie de tous les muscles oculo-moteurs et des fléchisseurs de la tête. L'hypotonie restait généralisée, et les réflexes absents aux membres supérieurs.

Myopathies mitochondriales.Cas n° 1 (Gérard et al 1974)

Une femme de 49 ans développe depuis l'âge de 17 ans un ptosis progressif en dehors de toute histoire familiale de cette maladie. L'examen montrait une ophtalmoplégie externe complète et une faiblesse des muscles faciaux, sterno-cléido-mastoïdiens, et des ceintures. Les réflexes profonds étaient présents. Les vitesses de conduction motrices étaient normales. Le taux des protéines du L.C.R. étaient à 83 mgr%. L'examen du fond d'oeil montrait une rétinite pigmentaire.

Cas n° 2.

Une femme de 72 ans éprouve depuis 10 ans un déficit progressif des mouvements oculaires. La maladie a un caractère familial. L'examen montre une ophtalmoplégie externe complète mais tous les autres muscles sont normaux.

Cas n° 3. (Toppet M. et al 1976)

Cette fillette de 13 ans a développé dès l'âge de 7 ans des troubles endocrinologiques et métaboliques (hypoparathyroïdisme, hypogonadisme, retard de croissance et de développement pubertaire, diabète chimique, hypercholestérolémie). Ces anomalies étaient associées à des troubles neurologiques lentement progressifs : ataxie cérébelleuse statique et dynamique, surdité de perception, rétinite pigmentaire, détérioration mentale, dystrophie cornéenne, cataracte, ophtalmoplégie externe, élévation du taux des protéines du L.C.R.

Cas n° 4. (Zanen et al 1974)

Nous incluons également le cas de cette jeune fille de 17 ans chez laquelle des données histochimiques ont pu être recueillies mais dont les prélèvements ne contenaient pas d'axones. Il s'agit d'un deuxième cas de syndrome oculo-cranio-somatique avec ataxie, retard staturo-pondéral et pubertaire et bloc A.V. complet.

Absence focale de striation transversale (van Wijngaarden et al 1977)

Cet enfant de 6 ans était hypotonique à la naissance et n'a marché qu'à l'âge de 2 ans. Il n'a jamais pu courir normalement ni passer du décubitus à la position debout sans l'aide des membres supérieurs.

Une importante parésie des muscles oculo-moteurs sans diplopie ni ptosis était associée à un déficit moins marqué des masséters, à de la dysarthrie avec voix nasonnée mais sans troubles de déglutition, à une faiblesse musculaire généralisée avec atteinte prédominante des fléchisseurs de la tête, des muscles proximaux et des fléchisseurs dorsaux des pieds. Les muscles parétiques étaient modérément atrophiés, contrastant avec le développement accentué des muscles des mollets. Les réflexes tendineux étaient absents. Le thorax était déformé et la colonne en hyperlordose. Les CPK étaient normales. L'ECG était normal mais la capacité vitale réduite à 51%. L'EMG était en faveur d'une affection myogène avec tracé interférentiel constitué par des potentiels brefs de faible amplitude (200 - 500 μ V). La vitesse de conduction motrice du nerf tibial antérieur droit était normale de même que le potentiel évoqué somatosensible de la main droite et de la jambe gauche.

C. Etude histologique.

Tous les diagnostics ont bénéficié d'une vérification par microscopie électronique à l'exception de la myopathie myotubulaire.

Les données morphométriques obtenues sont rapportées dans les tableaux n° 26 et 27.

Myopathie à "cores" centraux.

Le diagnostic a été établi histologiquement par la présence de zones centrales dépourvues d'enzymes oxydatifs et de phosphorylase dans les fibres de type I (fig. 37). A ce niveau les espaces intermyofibrillaires sont fortement réduits en microscopie électronique et ne contiennent pas de mitochondries; par endroits l'architecture des myofibrilles paraît désorganisée. L'atrophie de type I n'est pas évidente mais on note une tendance à l'hypertrophie des fibres II dont le nombre se réduit fortement. Deux des 3 biopsies contenaient des fibres III. Le phénomène de fissuration longitudinale des fibres était particulièrement illustré par le cas n° 1 et intéressait les 2 types de fibres (fig. 38 - 39).

La densité des axones moteurs n'était pas réduite. Des terminaisons motrices aux expansions axoplasmiques de taille irrégulière ont été observées ainsi que des bifurcations distales d'axones moteurs formant deux arborisations sur la même fibre musculaire. La ramification collatérale n'était augmentée que dans une biopsie (RIT 1,43).

TABLEAU 26

MYOPATHIES CONGÉNITALES. DONNÉES CLINIQUES, RIT ET DIAMÈTRE MOYEN DES FIBRES MUSCULAIRES

N° de la biopsie	Diagnostic	Age	Sexe	Muscle	RIT	Diamètre moyen									
						Type I $\bar{x}$	DS	Type II $\bar{x}$	DS	Type III $\bar{x}$	DS	Type I $\bar{x}$	DS	Type II + III $\bar{x}$	DS
917	Myopathie à "cores" centraux	49	F	J	1,43	47,4	12,3	66	20,3	-	-	-	-	66	20,3
973	Myopathie à "cores" centraux	49	F	Bi	-	51,7	13,4	60,3	9,9	44,2	14,4	46,3	6,4	55,8	13,3
1062	Myopathie à "cores" centraux	46	F	VI	1,08	55,6	20,3	91,5	30,8	14	7,4	75	-	78,4	40,7
1068	Myopathie à bâtonnets	46	F	VI	1,11	64,8	13,1	64,3	13,9	85	-	-	-	64,5	14
1069	Myopathie à bâtonnets	7	F	VI	1,08	44,9	10,0	27	4,5	-	-	-	-	27	4,5
1080	Myopathie à bâtonnets	30	M	VI	1,09	55,3	12,6	40	15,1	-	-	-	-	40	15,1
882	Myopathie centronucléaire	3	M	VI	1,05	13,9	8,2	43,4	9,0	10	7,1	-	-	42,0	11,2
1046	Myopathie mitochondriale	49	F	GP	1,13	57,1	13,4	42,9	25,2	44,1	26,2	-	-	43,1	25,1
1070	Myop. mitochond.	72	F	GP	1,05	43,7	12,8	45,7	10,8	41,7	10,3	45	-	45,5	10,8
1074	Myop. mitochond.	15	F	VI	-	37,6	7,0	32,8	5,5	30	5,5	-	-	32,7	5,5
1085	Myop. mitochond.	12	F	Bi	1,05	43,2	10,4	31,6	7,7	39,2	6,9	-	-	32,9	8,0
1116	Perte focale de striation transversale	6	M	VI	1,07	15,6	6,0	10,8	5,1	-	-	-	-	10,8	5,1

TABLEAU 27
MYOPATHIES CONGENITALES. VALEURS MOYENNES DES COEFFICIENTS MORPHOMETRIQUES.
COMPARAISON AVEC LE GROUPE TEMOIN

Coefficients étudiés		N	$\bar{x}$	DS	CV %	$s_{\bar{x}}$	Test utilisé	Tests de signification t	Niveau de signification
RIT		10	1,11	0,11	10	0,035	médiane	0,5916	NS
Coefficients d'atrophie et d'hypertrophie	A I	12	584	1139	195	329	médiane	9,59	XX
	A II	12	591	944	160	272	médiane	1,186	NS
	A II + III	12	635	925	146	267	médiane	1,186	NS
	H I	12	98	169	172	48,8	médiane	2,261	NS
	H II	12	384	846	220	244	médiane	0,00866	NS
Pourcentage des fibres	I	12	73,3	21,3	29	6,1	Cochrane	t = 4,660 t' = 2,19	X
	II	12	23,6	20,0	84,7	5,8	Cochrane	t = 5,242 t' = 2,189	X
	III	12	1,8	2,7	150	0,78	médiane	0,8891	NS
	PF III	12	0,7	1,3	186	0,37	médiane	6,497	X
	III t	12	2,5	2,9	116	0,84	médiane	1,594	NS
	i	12	0,65	1,95	300	0,56	médiane	0,3424	NS
Coefficients de groupement différentiel et maximal	FC I	12	42,7	34,2	80	9,9	médiane	8,386	XX
	FC II	12	5,1	3,5	68,6	1,0	Student	4,556	XXX
	FE I	12	29,5	36,7	124	10,6	médiane	9,714	XX
	FE II	12	0	0	-	-	médiane	-	-
	FCM	12	43,2	33,7	78	9,7	médiane	6,159	X
	FEM	12	29,5	36,7	124	10,6	médiane	6,187	X

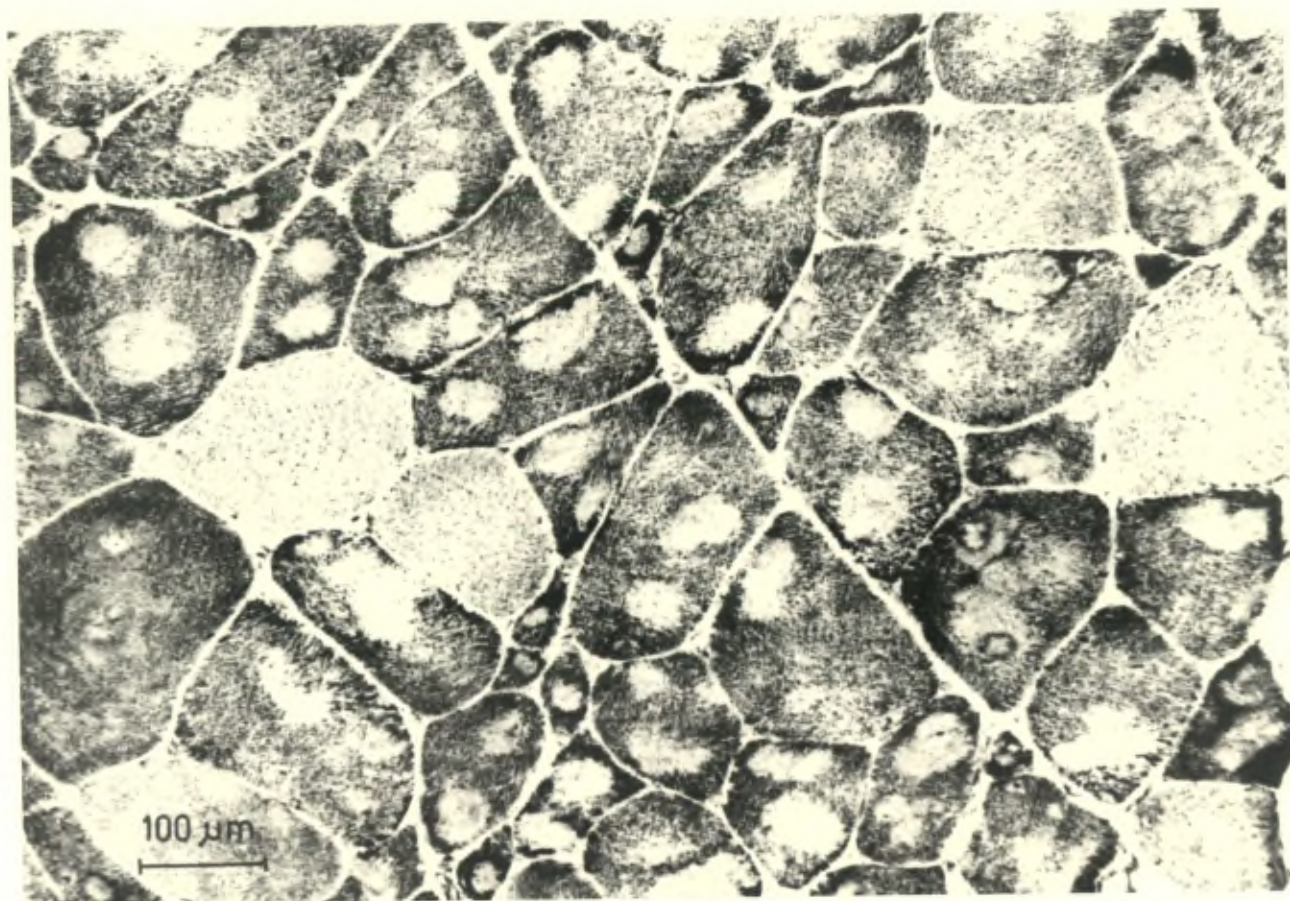


Fig. 37. Myopathie à "cores" centraux (biopsie n° 1062).
(NADH - TR)

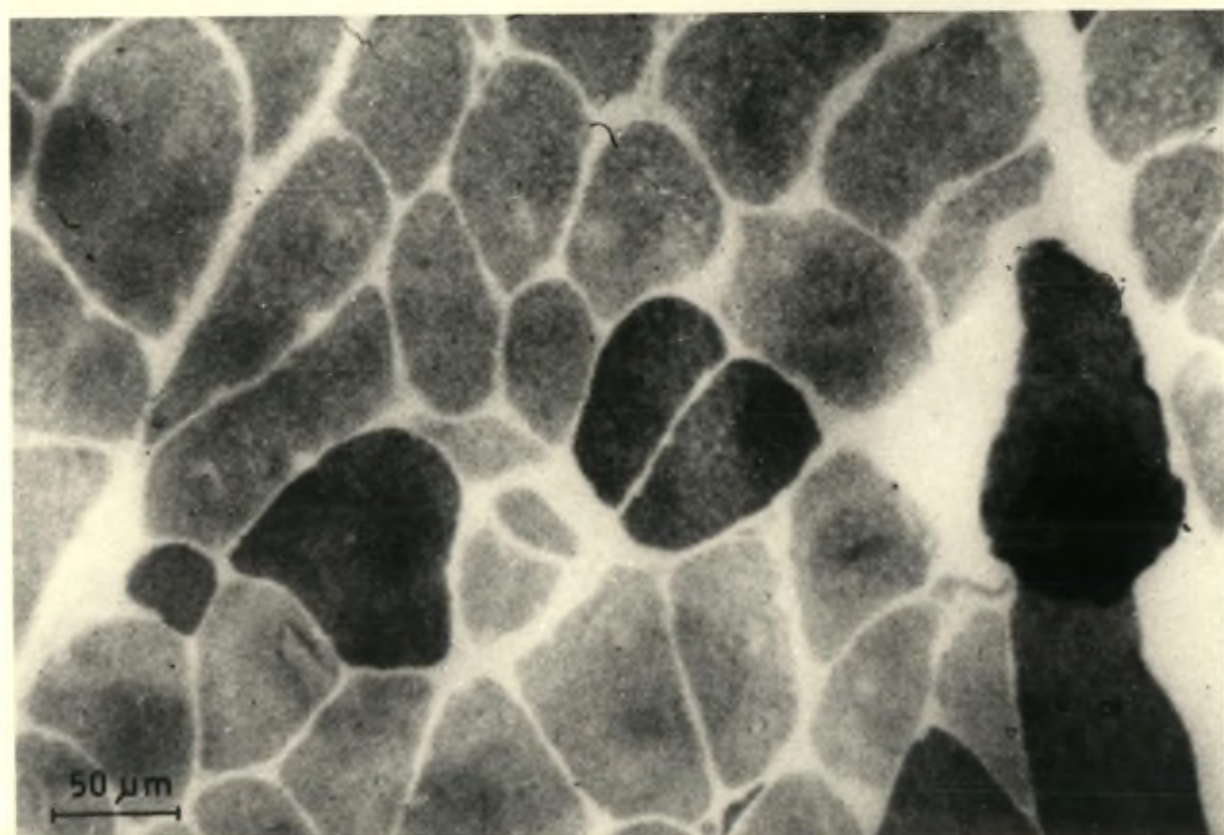
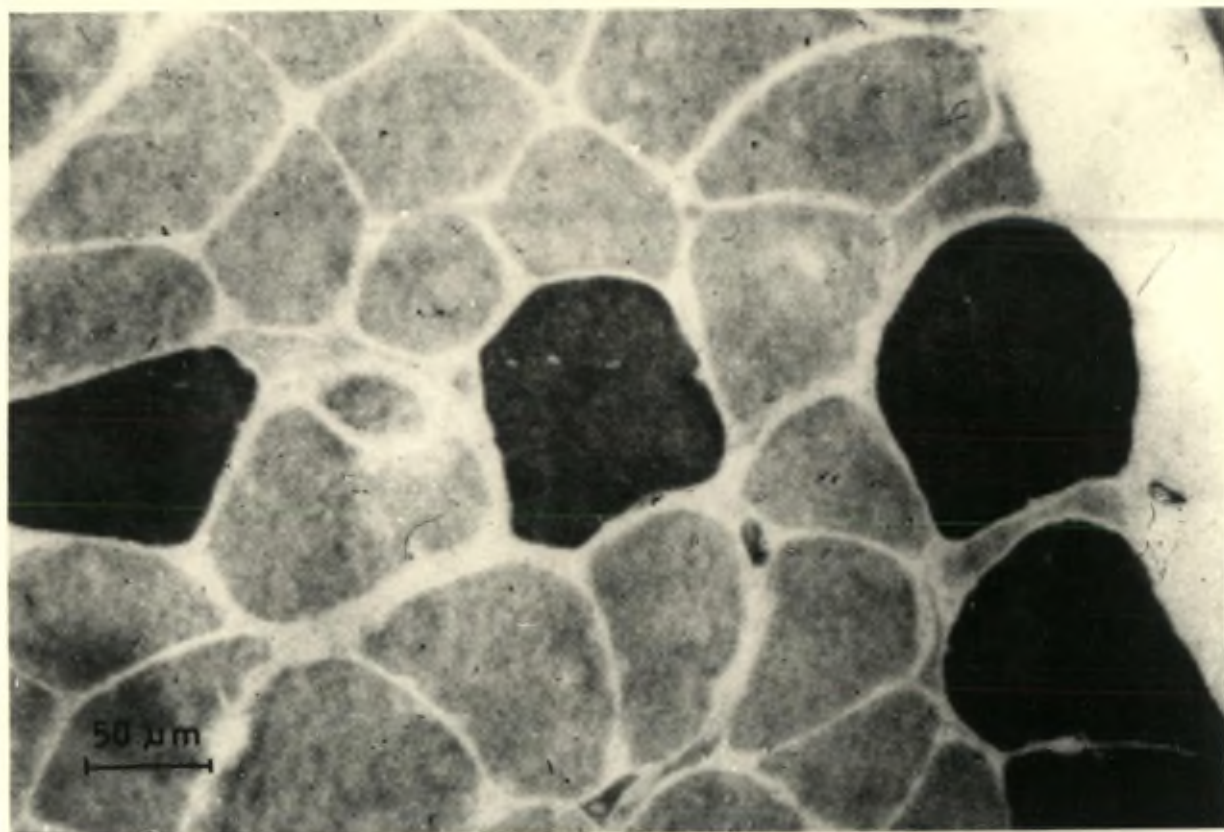


Fig. 38 et 39. Myopathie à "cores" centraux (biopsie n° 917). Fissuration longitudinale d'une fibre de type II.
(ATPase myofibrillaire. Coupes séries)

Myopathie à bâtonnets.

Le diagnostic histologique a été fondé sur la présence dans de nombreuses fibres d'accumulations d'amas de bâtonnets (fig. 40) ayant la densité de la bande Z et sa périodicité en microscopie électronique. Ces structures étaient parfois en continuité avec les bandes Z.

Chez deux patients une réduction importante tant numérique que volumétrique affectait les fibres II. (fig. 41 et 42). La ramification distale des axones moteurs aboutissait à de petites arborisations irrégulières qui ne s'étendaient jamais aux fibres musculaires voisines, de telle sorte que le RIT reste normal dans tous les cas.

Myopathie myotubulaire.

La biopsie contenait des fibres de petite taille et de structure myotubulaire à noyaux centraux entourés d'une zone dépourvue de myofibrilles. Les colorations histochimiques montraient que la plupart des petites fibres à noyaux centraux étaient du type I. De plus il existait une atrophie marquée des fibres I tandis que les fibres II montraient une réduction numérique (fig. 43). De nombreuses terminaisons motrices étaient anormalement petites et peu ramifiées, mais sans accroissement du RIT (1,05) , (fig. 44).

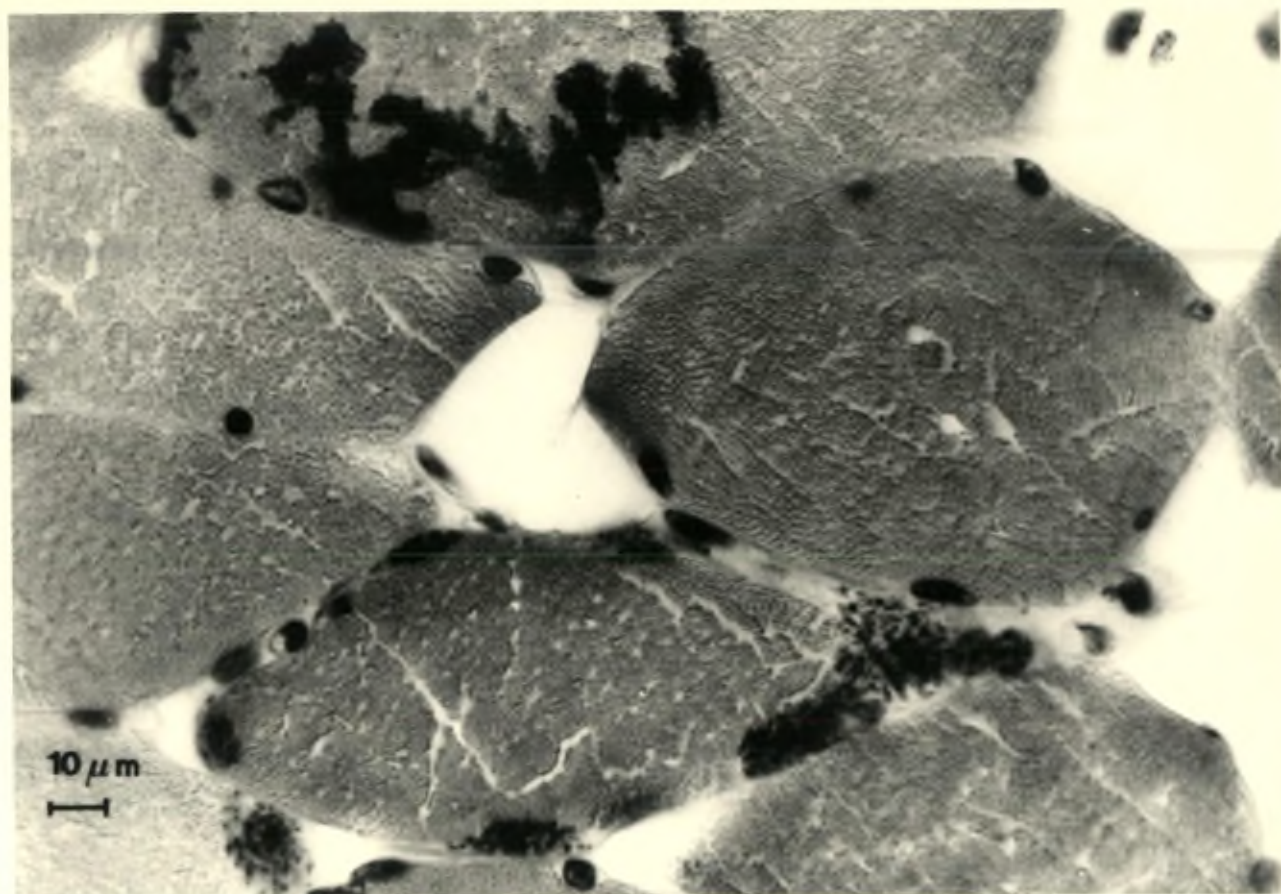


Fig. 40. Myopathie à bâtonnets (biopsie n° 1068).
(Hématoxyline phosphotungstique de Mallory)

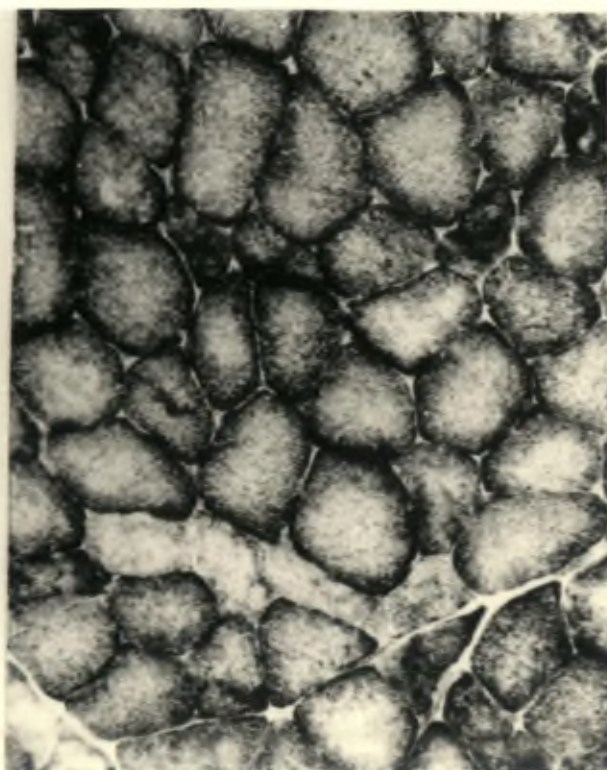
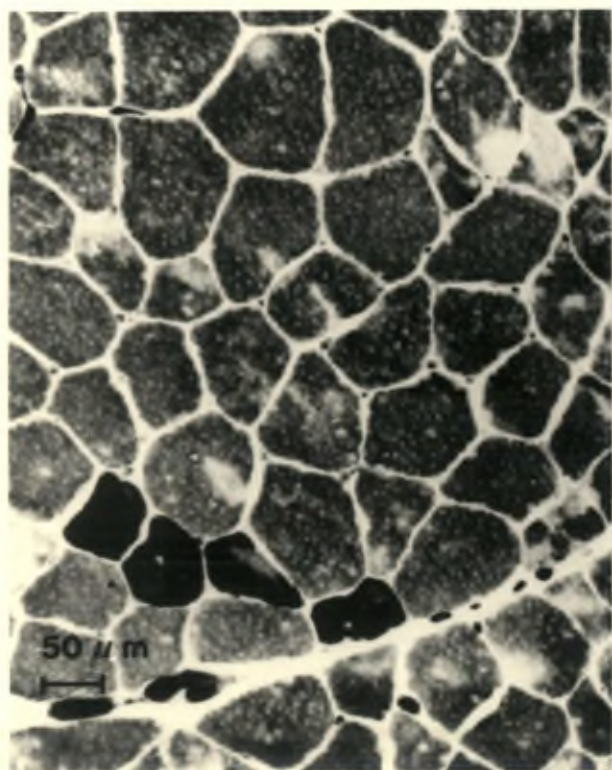


Fig. 41 et 42. Myopathie à bâtonnets (biopsie n° 1080). Prédominance de type I.
Coupes sériées 1) ATPase myofibrillaire
2) NADH - TR

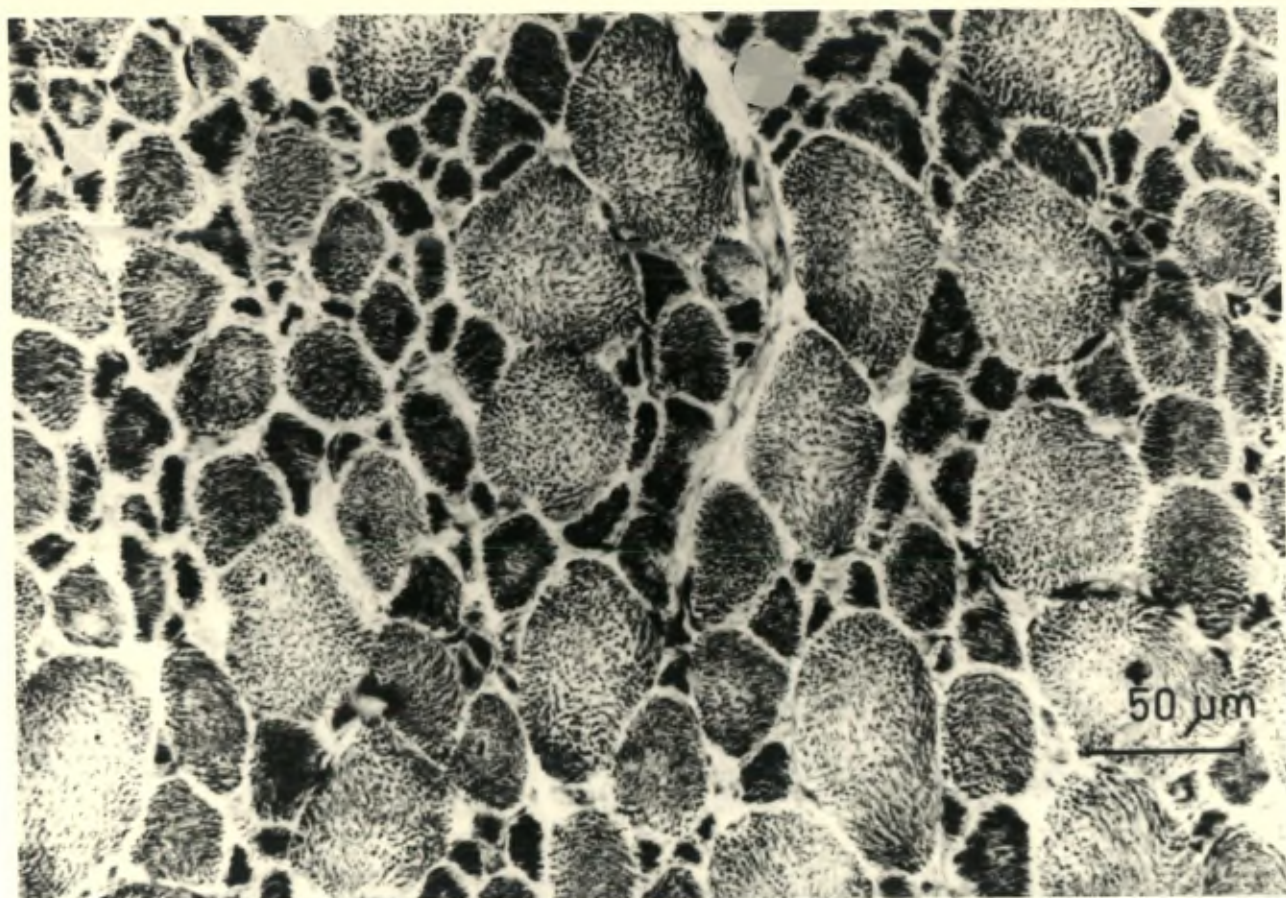


Fig. 43. Myopathie myotubulaire (biopsie n° 882). L'atrophie porte essentiellement sur les fibres de type I. (NADH - TR)

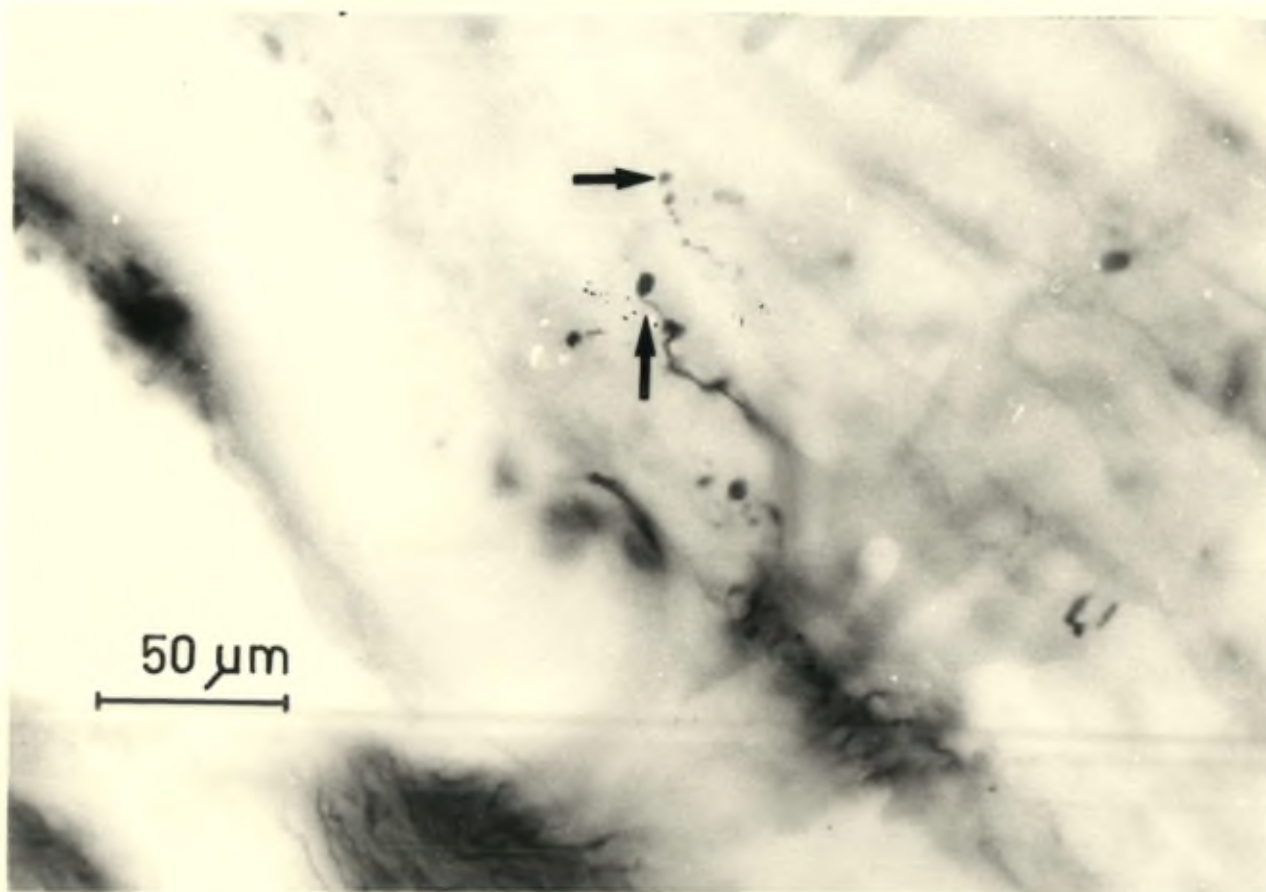


Fig. 44. Myopathie myotubulaire (biopsie n° 882). Arborisations motrices réduites à une seule expansion terminale (flèches). (coloration vitale au bleu de méthylène).

Myopathie mitochondriale.

Les colorations histochimiques montraient une accumulation de matériel granuleux dans les fibres I, aux enzymes oxydatifs. Au trichrome de Gomori et à l'ATPase ces fibres avaient parfois une apparence déchiquetée (red-ragged fibers) (fig. 45 et 46). Des variations marquées du calibre des fibres coexistaient avec une réduction à la fois numérique et volumétrique du type II. Des fibres III ont été observées dans chaque cas. En microscopie électronique des accumulations de mitochondries anormales avec formations paracristallines ou crêtes concentriques confirmaient le diagnostic.

Les colorations vitales au bleu de méthylène montraient occasionnellement des terminaisons motrices irrégulières et étalées dérivées de la ramification distale des fibres nerveuses. Cependant la ramification collatérale n'était pas exagérée, et le TIR était normal dans tous les cas.

En microscopie électronique, les fibres myélinisées étaient normales ainsi que les jonctions neuro-musculaires observées sur des fibres aux mitochondries anormales.

Absence focale de striations transversales.

Le calibre des fibres musculaires était très variable et anormalement réduit compte tenu de l'âge. Aucune fibre n'avait un aspect angulaire. Sur coupes longitudinales on notait dans toutes

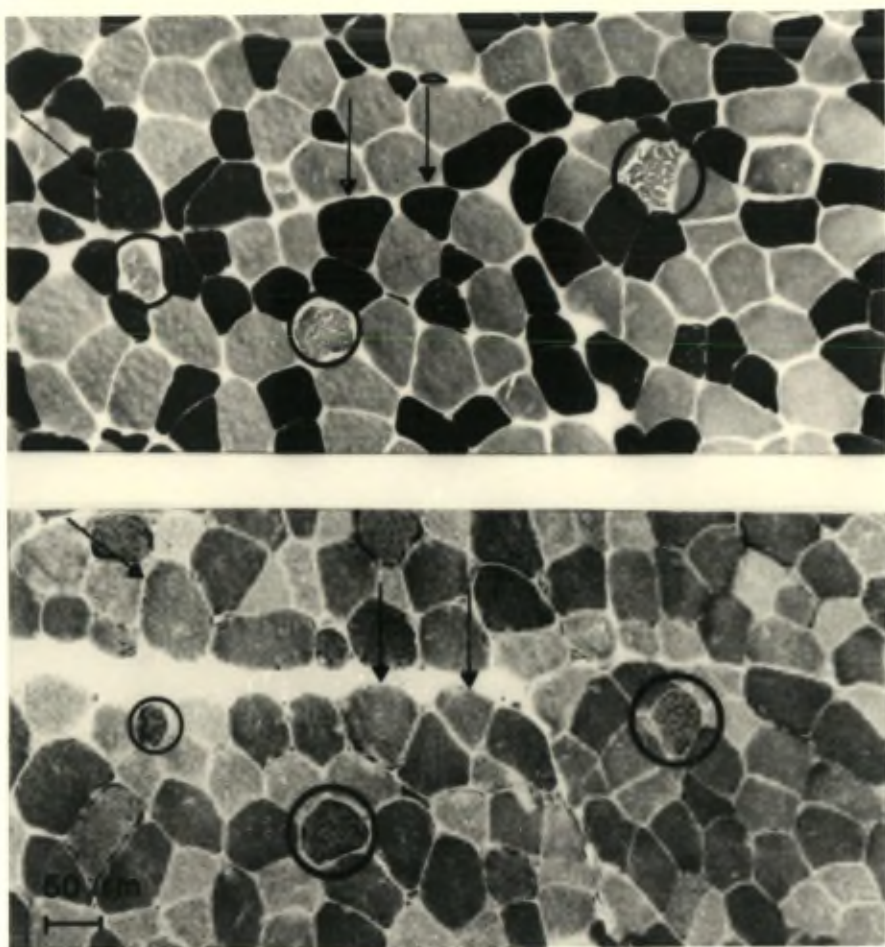


Fig. 45 et 46. Myopathie mitochondriale (biopsie n° 1085). Présence de fibres déchiquetées (cercles) et de fibres III (flèches).
 Coupes sériées 1) ATPase myofibrillaire
 2) NADH - TR

les fibres des zones dépourvues de striations transversales mais conservant des myofibrilles longitudinales; ces zones avaient une localisation tantôt centrale, tantôt périphérique ou occupaient toute la surface transversale de la fibre musculaire.

A l'ATPase myofibrillaire presque toutes les fibres appartiennent au type I, leur proportion variant de 98 à 99,5 % selon les champs microscopiques étudiés.

A la NADH - TR toutes les fibres sont foncées mais comportent des variations de coloration correspondant aux plages dépourvues de striations dont les mitochondries sont absentes.

d. Discussion.

Plusieurs arguments ont été invoqués à l'appui d'une origine neurale des myopathies congénitales. Dans la myopathie à "cores" centraux, Resnick et Engel (1967) se fondaient sur la similitude entre les fibres à "cores" centraux et les cellules cibles, considérées par Engel (1961) comme un critère de dénervation.

Dans la myopathie à bâtonnets, Karpati et al postulaient en 1971 une atteinte des motoneurones alpha en raison de l'absence quasi complète des fibres II extra-fusales, les fuseaux conservant une composition mixte en fibres des 2 types qui ne contiennent pas de bâtonnets, de même que le myocarde. La coexistence de bâtonnets et de "cores" centraux dans le diaphragme d'un sujet autopsié constituait un argument supplémentaire en faveur de l'origine neurale de la myopathie à bâtonnets.

Comme des fibres musculaires peuvent persister à l'état de myotubes après dénervation chez le rat dès la naissance (Engel et al 1968, Karpati et al 1970) la myopathie myotubulaire a aussi été considérée comme une affection d'origine neurale (Munsat et al 1969) de même que la myopathie mitochondriale fréquemment associée à des déficits multisystémiques incluant une atteinte du neurone moteur périphérique (Kearns et Sayre 1958, Shy et al 1967, Gonatas 1967). De plus, des mitochondries anormales ont été décrites dans des atrophies par dénervation (Shaficq et al 1967).

Si les myopathies congénitales étaient causées par une dénervation, au sens conventionnel du terme, avec perte de fibres nerveuses, on devrait y observer une augmentation de la ramification collatérale des axones, puisque l'accroissement du RIT représente un critère très sensible de dénervation (Coërs et al 1973). Or, sur 10 cas où cette mesure a été effectuée, 9 valeurs sont normales, et une seule exagérée dans un cas de myopathie à "cores" centraux. D'autres part les discrètes anomalies observées au niveau des arborisations terminales ne sauraient être considérées comme le reflet d'une atteinte primitivement neurale étant donné leur absence de spécificité (Coërs et Woolf 1959). Au contraire, elles pourraient être liées secondairement aux modifications de calibre des fibres musculaires. Nos observations sur l'innervation motrice des myopathies congénitales ne fournissent donc aucun argument en faveur d'une atteinte du système nerveux périphérique dans ces maladies.

Les myopathies myotubulaires et centronucléaires avec atrophie de type I ont été attribuées par certains auteurs à un trouble de maturation (Badurska et al 1969) qui pourrait avoir une origine neurale (Engel et al 1968, Karpati et al 1970). Harriman et Haleem (1972) ont admis également la possibilité d'un trouble de maturation d'origine neurale, mais dans leur cas, le seul de la littérature à avoir fait l'objet d'une étude de l'innervation, ils n'observent aucun signe de dénervation. Dans notre cas de myopathie myotubulaire, les modifications observées au niveau des arborisations motrices sont semblables à celles que l'on observe chez les jeunes enfants jusqu'à l'âge de 2 ans (Coërs 1955 2). Elles rejoignent les constatations de Coërs et Pelc chez un enfant de 6 ans hypotonique (1954), et suggèrent un retard de maturation de la jonction neuro-musculaire.

Notre étude histochimique confirme l'existence d'une réduction numérique des fibres II dans les myopathies congénitales. Celle-ci rend compte de l'élévation des coefficients de groupement du type I et de la diminution des coefficients de groupement du type II. Nous avons observé un nombre assez élevé de fibres III dans les myopathies à "central core" et à mitochondries anormales. Notons que dans les myopathies à bâtonnets l'absence de fibres riches en ATPase est incompatible avec l'apparition d'un taux significatif de fibres III. Notons aussi que la présence de ces fibres ne montre aucune corrélation avec l'existence éventuelle d'un processus de dénervation au sens

classique puisque la seule biopsie associée à un RIT accru ne contenait pas ce type de fibre et que toutes les biopsies qui en contiennent ont un RIT normal.

L'existence d'une valeur normale du RIT dans les myopathies congénitales plaide contre l'existence d'une dénervation responsable de ces maladies sans toutefois permettre d'exclure un trouble fonctionnel des motoneurones qui retarderait la maturation des fibres musculaires.

5. Conclusion.

Notre étude n'apporte aucun argument en faveur d'une origine neurale des myopathies génétiques. Dans tous les groupes de dystrophie musculaire analysés dans ce travail, l'étude de l'innervation terminale n'a pas démontré d'anomalies des axones moteurs permettant d'admettre qu'une dénervation chronique fût responsable de ces maladies.

En effet, sur nos 37 cas de dystrophies musculaires nous n'avons observé que 2 valeurs significativement élevées du RIT. Or, l'une de celles-ci correspond à un cas de dystrophie myotonique et l'on sait que cette affection comporte parfois une atteinte neurale concomitante de la dystrophie musculaire (Panayiotopoulos et Scarpalezos 1976, 1 et 2, 1977, Borenstein et al 1977). La seconde concerne une myopathie des ceintures et se situe à la limite supérieure de la normale.

Le phénomène de groupement des fibres n'a jamais été observé dans sa forme caractéristique des dénervations comportant la juxtaposition d'îlots de fibres groupées des deux types ou,

en cas de groupement d'un seul type, la coexistence de zones panachées dans un autre secteur de la préparation. Les groupements de type observés dans les myopathies dépendaient toujours de la forte prédominance de ce type se traduisant par une élévation de la proportion des fibres correspondantes dans la direction escomptée.

Enfin, des proportions parfois élevées de fibres à profil enzymatique aberrant sont présentes dans certaines catégories. Elles ne peuvent être considérées dans ces cas comme des formes de transition liées à une réinnervation collatérale puisque le RIT reste normal. Nous reviendrons sur leur signification dans un chapitre ultérieur.

D. Polymyosites.

1. Observations.

Ce groupe comporte 5 malades (tableaux n° 28 et 29).

Dans 3 cas, la possibilité d'une dénervation associée a pu être objectivée par une élévation du RIT dans 2 cas et par la présence d'images de groupement des deux types de fibres dans le troisième dont les préparations colorées au bleu de méthylène ne contenaient pas d'axones.

Les coefficients d'atrophie sont significativement augmentés pour les fibres I et pour les fibres positives à l'ATPase myofibrillaire ($A_{II + III}$).

TABLEAU 29

POLYMYOSITES. VALEURS MOYENNES DES COEFFICIENTS MORPHOMETRIQUES.
COMPARAISON AVEC LE GROUPE TEMOIN

Coefficients étudiés		N	$\bar{x}$	DS	CV %	$s \bar{x}$	Test utilisé	Tests de signification t	Niveau de signification
RIT		4	1,32	0,29	22	0,145	Cochrane	1,486 (t = 3,18)	NS
Coefficients d'atrophie et d'hypertrophie	A I	6	280	399	142	163	médiane	5,174	κ
	A II	6	264	288	109	118	médiane	0,4065	NS
	A II + III	6	465	278	59,8	113	médiane	5,174	κ
	H I	6	47	61	130	25	médiane	1,829	NS
	H II	6	97	104	107	42,5	médiane	0,4065	NS
Pourcentage des fibres	I	6	57,4	11,5	20	4,7	Student	3,196	κκ
	II	6	32,4	11,7	36,1	4,8	Student	5,269	κκκ
	III	6	2,9	5,5	190	2,2	médiane	0,8241	NS
	PF III	6	3,6	4,2	117	1,7	médiane	16,66	κκ
	III t	6	6,5	9,3	143	3,8	médiane	2,322	NS
	i	6	3,6	4,6	128	1,9	médiane	2,322	NS
	0	6	1,6	1,4	87,5	0,57	médiane	16,66	κκ
Coefficients de groupement différentiel et maximal	FC I	6	18,2	11,3	62,1	4,6	médiane	1,934	NS
	FC II	6	11,2	5,8	51,8	2,4	Student	0,1856	NS
	FE I	6	3,8	5,3	139	2,2	médiane	0,4065	NS
	FE II	6	2,0	3,0	150	1,2	médiane	0,1768	NS
	FCM	6	18,3	11,1	60,6	4,5	médiane	0,2222	NS
	FEM	6	4,3	5,0	116	2,0	médiane	0,322	NS

L'aspect caractéristique de l'atrophie périfasciculaire était présent dans 3 cas (fig. 47) et associé à deux reprises à des signes de dénervation. La proportion des fibres I comparées aux valeurs témoins est significativement accrue tandis que celle des fibres II se réduit parallèlement.

La proportion des petites fibres III et des fibres 0 est significativement accrue mais il n'existe pas de corrélation évidente entre l'augmentation du taux de ces fibres et les anomalies de l'innervation motrice. Dans la biopsie 1200 dont le RIT est normal et qui est associée à la proportion la plus élevée de fibres III (F III et PF III). celles-ci sont souvent disposées à l'extrême périphérie des faisceaux musculaires.

2. Discussion.

Le diagnostic de polymyosite n'a bénéficié qu'accessoirement des données combinées de l'histochemie et des colorations au bleu de méthylène. En effet, l'aspect le plus spécifique observé 3 fois sur 5 est celui d'une atrophie périfasciculaire mais celle-ci est visible aux colorations histologiques traditionnelles de même que les fibres nécrotiques et l'infiltration inflammatoire qui constituent les éléments pathognomoniques du diagnostic. Les signes de dénervation qui sont présents 3 fois sur 5 peuvent s'expliquer par la destruction de certains axones intramusculaires au sein des infiltrats inflammatoires (Coërs 1962, 1965). Cette interprétation est en accord avec l'absence de signes cliniques en faveur d'une neuropathie associée chez ces malades.

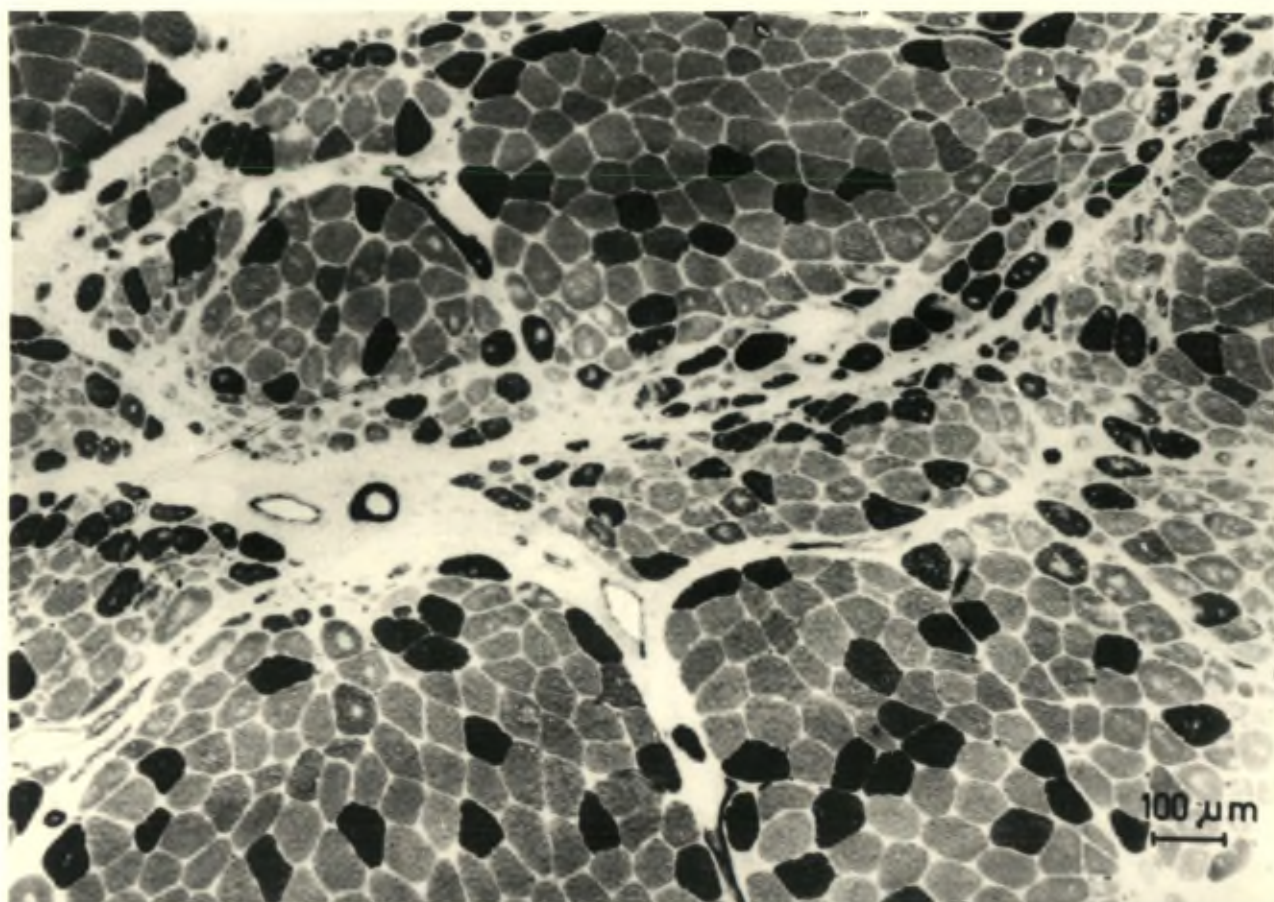


Fig. 47. Polymyosite (biopsie n° 1095). Aspect caractéristique de l'atrophie perifasciculaire. (ATPase myofibrillaire)

E. Myasthénie grave.

1. Observations.

L'analyse a porté sur 16 cas de myasthénie grave (tableau 30 et 31).

Un aspect histologique normal ou subnormal a été le plus souvent observé (fig. 48 , 49); le RIT est supérieur à la normale dans 4 cas dont les âges ne sont pas inférieurs à 58 ans. Dans la biopsie 952 il atteint la valeur de 1,83/1, toutefois il n'a été estimé que sur 12 axones. Dans cette biopsie, un îlot étendu de fibres I groupées s'observe en bordure des préparations et coexiste avec des zones quasi normales ne montrant qu'une discrète raréfaction des fibres I. Si le RIT est normal dans 12 cas sur 16, par contre des arborisations motrices de type allongé sont présentes dans 11 cas (fig. 50). Un tableau d'atrophie de type II n'a été observé que dans 2 cas (fig. 51). Par rapport aux valeurs témoins, les seules valeurs significativement différentes sont les coefficients de groupement différentiel du type I et de groupement maximal (fig. 52).

2. Discussion.

En dehors de l'observation fréquente d'arborisations motrices allongées, peu d'anomalies spécifiques apparaissent à l'examen histologique de ces cas de myasthénie. Les signes de dénervation sont loin d'être aussi fréquents que le travail d'Engel et Mac Farlin l'avait laissé supposer (1966). En effet, ces auteurs les ont trouvés dans

TABLEAU 30

MYASTHENIE . DONNEES CLINIQUES, RIT ET DIAMETRE MOYEN DES FIBRES MUSCULAIRES.

N° de la biopsie	Age	Sexe	Muscle	RIT	Diamètre moyen										%PMA
					Type I		Type II		Type III		Type i		Type II + III		
					$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	
853	30	F	PP	1,19	48,6	9,1	50,7	9,6	-	-	-	-	-	-	8
858	20	F	GP	1,11	54,9	8,0	56,4	8,4	-	-	-	-	-	-	5
870	66	F	GP	1,10	45,5	8,5	31,6	9,8	-	-	-	-	31,6	9,8	30
888	66	F	GP	1,13	53,5	9,7	60,1	10,3	35	28,3	-	-	59,3	11,6	0
892	35	M	GP	1,13	56,5	7,4	52,6	8,6	-	-	-	-	52,6	8,6	10
923	16	M	PP	1,20	60,7	13,4	48,4	11,1	31,7	11,5	-	-	48	11,4	78
952	61	F	GP	1,83	52,0	6,9	47,9	8,8	55	-	-	-	48,0	8,8	0
991	77	M	GP	1,13	48,3	8,7	50,6	10,7	-	-	-	-	50,6	10,7	0
992	38	M	GP	1,16	60,3	8,7	51,4	9,2	-	-	-	-	51,4	9,2	8
1004	62	M	PP	1,48	48,6	9,6	41,1	9,7	30,4	12,9	37,9	7,8	40	10,5	0
1028	58	F	GP	1,24	44,9	8,4	39,8	6,9	-	-	-	-	39,8	6,9	58
1060	72	F	GP	1,12	46,2	8,1	38,7	8,5	43,6	13,4	-	-	39,0	8,9	18
1166	18	F	GP	1,07	43,6	7,0	41,1	8,1	5	-	45	5,8	40,7	8,9	0
1198	74	M	GP	1,11	50,9	10,5	65,2	12,4	60	7,1	25	12,2	65,1	12,3	15
1205	64	M	GP	1,53	50,5	10,7	56,2	13,1	25	-	51,7	11,5	54,4	14,8	1
					49,3	10,5	60,8	15,6	-	-	-	-	60,8	15,6	
1213	67	F	GP	1,10	47,6	9,9	41,0	10,9	35	-	-	-	40,9	10,8	1%

TABLEAU N° 31.

MYASTHENIES. VALEURS MOYENNES DES COEFFICIENTS MORPHOMETRIQUES. COMPARAISON AVEC LE GROUPE TEMOIN.

Coefficients étudiés		N	$\bar{x}$	DS	CV %	$s_{\bar{x}}$	Tests de signification		
							Test utilisé	t	Niveau de signification
RIT		16	1,23	0,21	17	0,05	médiane	2,203	N.S
Coefficients	A I	17	63	73	116	17,7	médiane	0,3496	N.S
d'atrophie	A II	17	142	177	125	42,9	médiane	0	N.S
et	A II + III	15	181	196	108,3	50,6	médiane	0,381	N.S
d'hypertrophie	H I	17	10	24	240	5,8	médiane	0,0694	N.S
	H II	17	33	61	185	14,8	médiane	0	N.S
Pourcentage	I	18	52,4	18,8	35,9	4,43	médiane	0,9386	N.S
des fibres	II	18	45,7	18,9	41,3	4,45	Student	t = 1,974 t' = 2,101	N.S
	III	15	0,65	0,94	145	0,24	médiane	0,099	N.S
	PF III	15	0,27	0,53	196	0,14	médiane	4,556	✕
	III t	15	0,92	1,3	141	0,34	médiane	0,9815	N.S
	i	15	1,3	2,6	200	0,67	médiane	0,0162	N.S
Coefficients	FC I	18	20	22	110	5,18	médiane	10,13	✕ ✕
de groupement	FC II	18	13,6	8,4	61,8	2,0	Darmois	t = 0,9312 t' = 2,66	N.S
différentiel	FE I	18	8,3	23,3	281	5,5	médiane	5,362	✕
et	FE II	18	2,4	2,8	117	0,7	médiane	1,426	N.S
maximal	FCM	18	24,8	20,6	83	4,8	médiane	7,133	✕ ✕
	FEM	18	9,9	22,9	231	5,4	médiane	5,623	✕

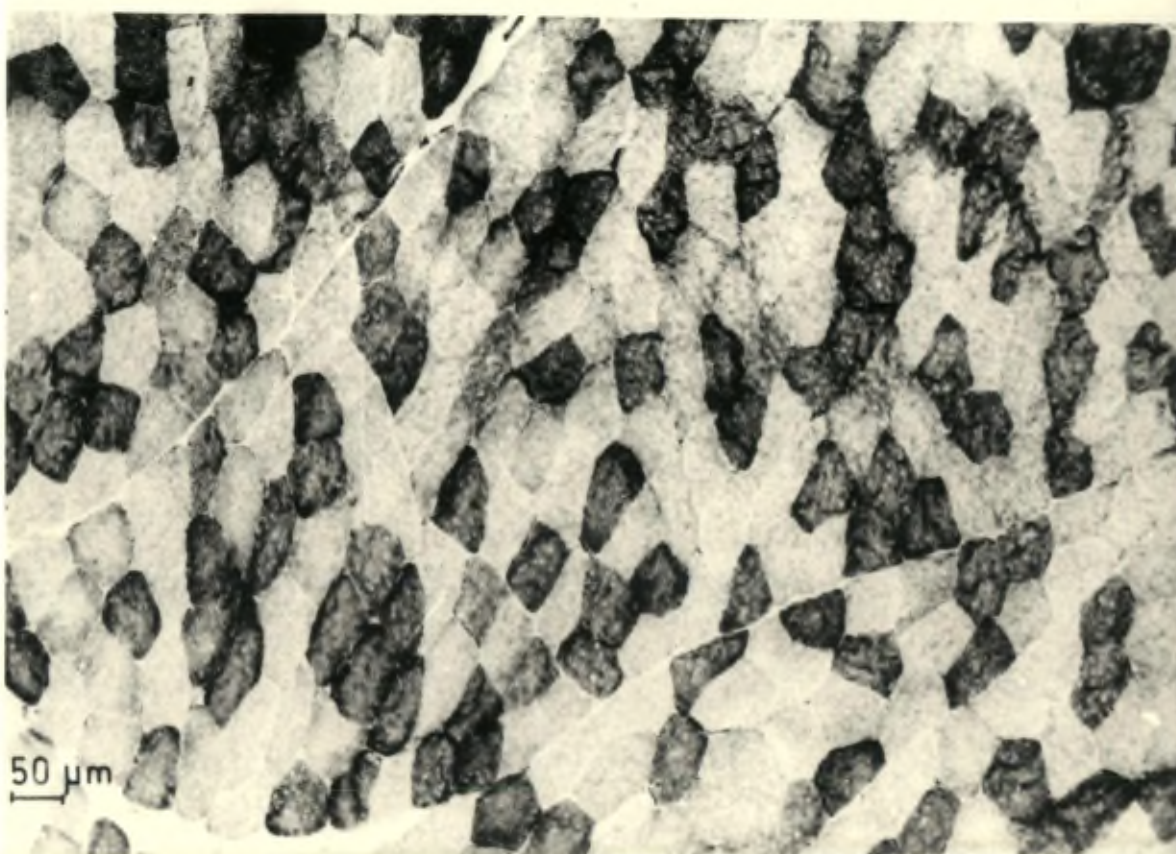
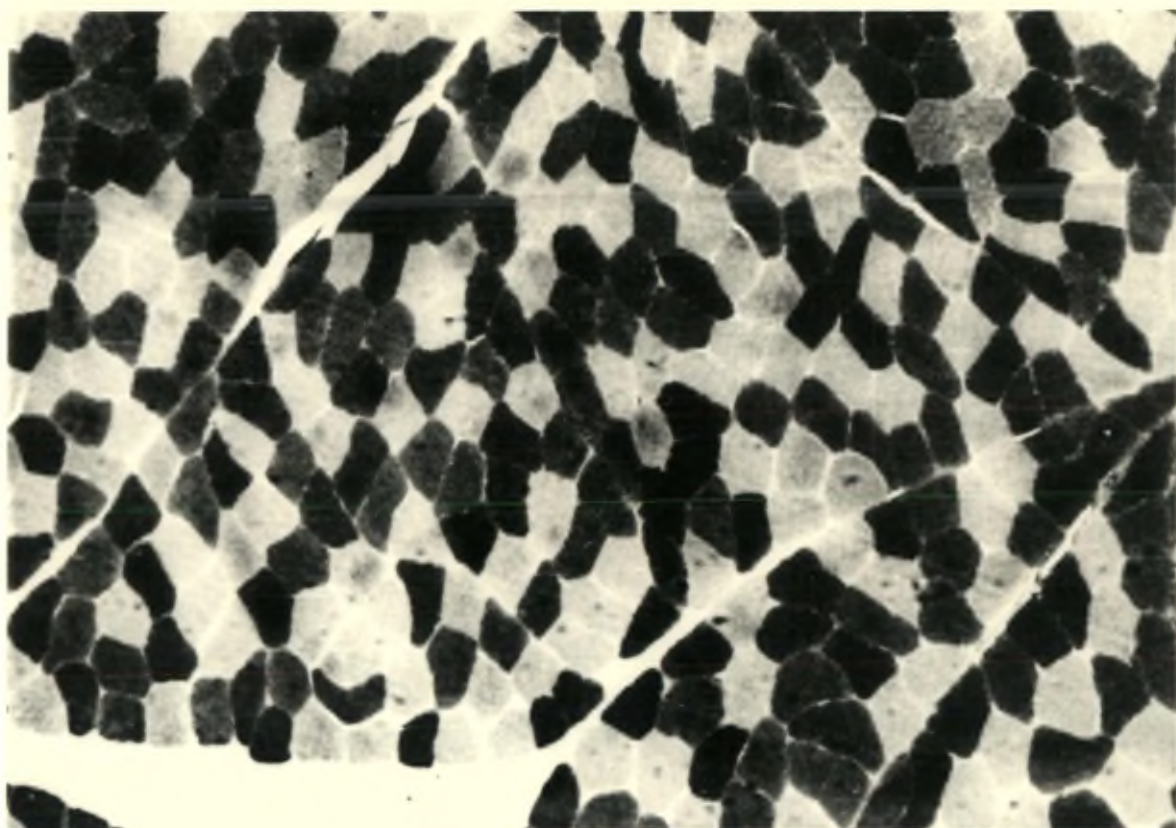


Fig. 48 et 49. Myasthénie grave (biopsie n° 892). Aspect normal.
 Coupes sériées 1) ATPase myofibrillaire
 2) NADH - TR



Fig. 50. Myasthénie grave (biopsie n° 923). Allongement caractéristique des arborisations motrices . (coloration vitale au bleu de méthylène)

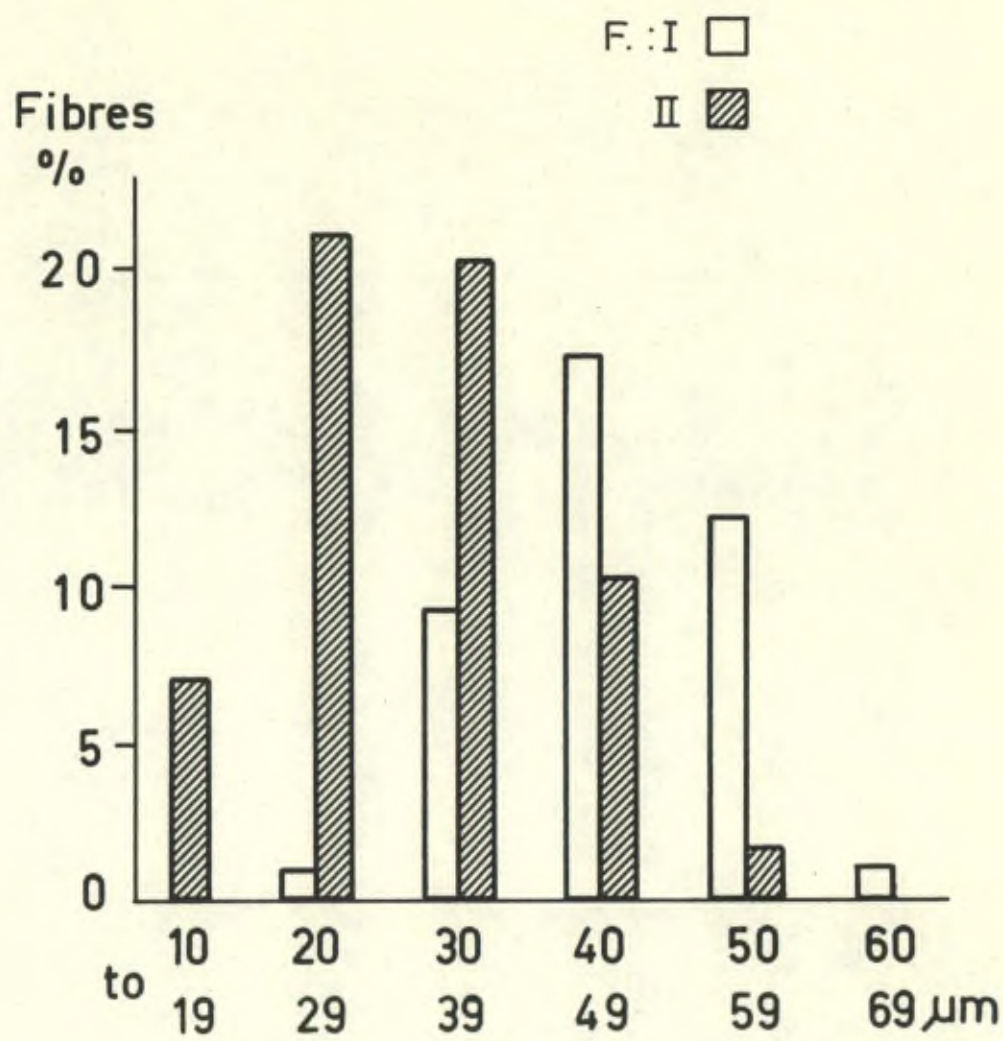


Fig. 51. Myasthénie grave (biopsie n° 870). Représentation histographique d'une atrophie de type II.

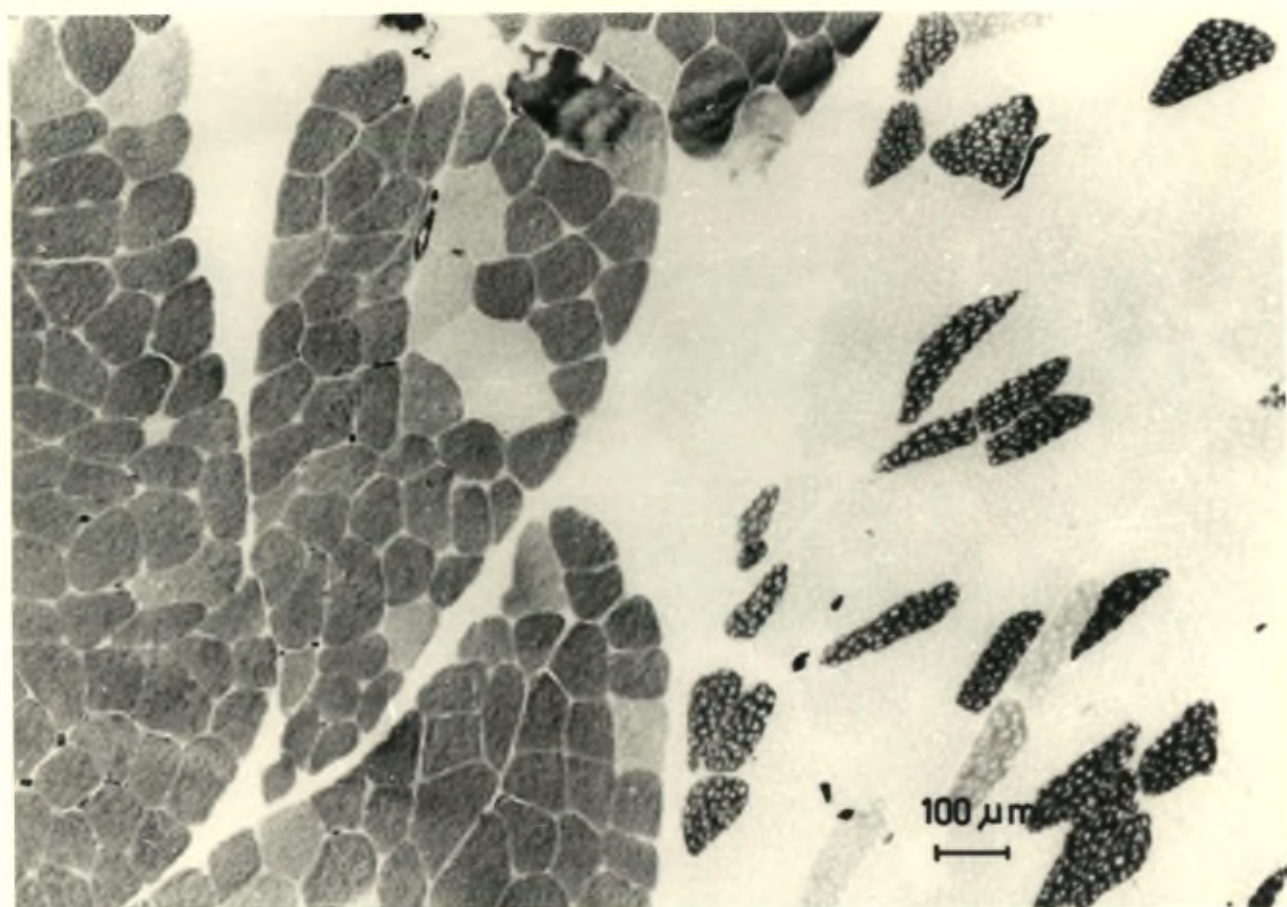


Fig. 52. Myasthénie grave (biopsie n° 1205). Exemple de groupement histo-
chimique des fibres musculaires. (RIT : 1,53). (ATPase inversée).

approximativement 2/3 de leurs cas et une atrophie de type II était présente dans 50% des cas. Selon Engel et al (1974) la plupart des cas étudiés présentaient des formes très graves de la maladie. Toutefois, comme ce travail ne comporte pas l'observation directe des axones moteurs, on peut s'interroger sur la validité des critères de dénervation utilisés par ces auteurs.

Ainsi, l'observation de petites fibres angulaires nous a paru mériter une mise au point en tant que critère de dénervation, et nous montrerons plus loin que de telles fibres peuvent coexister avec une innervation motrice tout à fait normale. Si l'on s'en tient à l'existence d'un groupement de type ou d'une ramification collatérale augmentée comme critère de dénervation, un tel processus n'est démontré que dans 1/4 de nos cas. Encore concerne-t-il des malades âgés de plus de 50 ans.

Chez nos myasthéniques jeunes, on observe plus souvent l'allongement caractéristique des arborisations motrices. Il est impossible d'établir actuellement si ces différences morphologiques correspondent à deux formes distinctes de myasthénie survenant à des âges différents ou au contraire de deux modalités réactionnelles différentes du patient myasthénique en fonction de l'âge. Quoiqu'il en soit les arborisations motrices allongées nous paraissent constituer la seule caractéristique histologique vraiment spécifique de la myasthénie. Il ne nous a jamais été donné d'observer les atrophies focales du type II décrites par Dubowitz et Brooke (1973).

F. Atteintes du neurone moteur central.

1. Observations.

Notre étude ne porte que sur 3 cas d'hémiplégie dont les données morphométriques sont détaillées au tableau n° 32 ainsi que leur comparaison avec les valeurs moyennes du groupe témoin (tableau n° 33).

Dans les 3 cas, un prélèvement musculaire a été effectué dans le but d'exclure une affection du collagène. L'éventualité d'un tel diagnostic était soupçonnée en raison d'une hypertension avec insuffisance rénale dans le cas 922, d'une fièvre d'origine indéterminée dans le cas 932 et d'un épanchement avec éosinophilie dans le cas 1135.

Dans 2 cas, le RIT est significativement trop élevé. Le tableau histochimique est celui d'une importante raréfaction des fibres I (histogramme fig. 53) avec importante diminution de la proportion de fibres I dans les 3 cas. Cette prédominance relative du type II rend compte de l'absence de fibres encloses du type I et de l'augmentation significative du coefficient FC II.

2. Discussion.

Nos cas d'hémiplégie sont en nombre trop restreint pour affirmer la possibilité d'une réinnervation collatérale dans les lésions du neurone moteur central ainsi que le suggéraient Reske-Nielsen et al en 1971. En effet, la gravité de l'état clinique des malades décrits représente par elle-même un facteur d'agression des nerfs périphériques

TABLEAU 32
 ATTEINTE DU NEURONE MOTEUR CENTRAL.
 DONNEES CLINIQUES, RIT, DIAMETRE MOYEN DES FIBRES MUSCULAIRES.

N° de la biopsie	Age	Sexe	Muscle	RIT	Diamètre moyen									
					Type I		Type II		Type III		Type i		Type II + III	
					$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS
922	64	F	GP	1,42	47,8	12,7	35,7	14,4	39	15,2	-	-	35,8	14,4
932	70	F	VI	1,41	60	9,9	49,5	19,1	25	-	70	7,1	49,2	19,2
1135	63	M	VI	1,10	30,4	8,1	42,6	11,4	23,3	7,5	35	-	41,9	11,8

TABLEAU 33

ATTEINTE DU NEURONE MOTEUR CENTRAL. VALEURS MOYENNES DES COEFFICIENTS MORPHOMETRIQUES.
COMPARAISON AVEC LE GROUPE TEMOIN

Coefficients étudiés		N	$\bar{x}$	DS	CV %	$s_{\bar{x}}$	Test utilisé	Tests de signification t	Niveau de signification
RIT		3	1,31	0,18	14	0,10	Médiane	0	NS
Coefficients	A I	3	528	812	154	469	médiane	0,009	NS
d'atrophie	A II	3	447	139	31,1	80,2	médiane	1,448	NS
et	A II + III	3	469	162	34,5	93,5	médiane	1,448	NS
d'hypertrophie	H I	3	6	10	167	5,8	médiane	0,2388	NS
	H II	3	15	18	120	10,4	médiane	0,0365	NS
Pourcentage	I	3	18,4	5,2	28,3	3,0	Student	4,533	XXX
des fibres	II	3	79,0	5,2	6,6	3,0	médiane	1,448	NS
	III	3	1,2	0,8	66,7	0,46	médiane	2,271	NS
	PF III	3	1	0,9	90	0,52	médiane	14,04	XX
	III t	3	2,2	1,0	45,5	0,58	médiane	1,963	NS
	i	3	0,5	0,5	100	0,29	médiane	0,0833	NS
Coefficients de	FC I	3	4,3	0,6	13,9	0,35	médiane	0,7091	NS
groupement	FC II	3	26	11,5	44,2	6,6	Student	4,366	XXX
différentiel	FE I	3	0	0	-	-	médiane	-	-
et	FE II	3	7,7	4,5	58,4	2,6	médiane	2,622	NS
maximal	FCM	3	26	11,5	44,2	6,6	Darmois	1,897	NS
	FEM	3	7,7	4,5	58,4	2,6	médiane	3,492	NS ?

TABLEAU 34

ATROPHIES DE CAUSES DIVERSES A L'EXCLUSION DES DENERVATIONS ET DES MYOPATHIES
DONNEES CLINIQUES, RIT, FIBRES ANGULAIRES ET DIAMETRE MOYEN DES FIBRES MUSCULAIRES

N° biopsie	Age	Sexe	Muscle	Diagn. Clin.	RIT	Fibres angul. ATP(%)	Type I		Type II		Type III		Type i		Type II+III	
							$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS
856	59	F	Bi	P.C.E.	1,07	11,5	48,0	9,1	25,2	8,3	-	-	-	-	25,2	8,3
897	68	F	Bi	Cachexie	1,20	10,6	36,8	17,3	?		?		-	-	8,7	4,9
909	59	F	VI	Corticothérapie	1,11	9,4	49,6	10,5	26,6	9,2	-	-	25	-	26,6	9,2
911	20	F	Bi	P.C.E.	1,10	4,3	28,9	6,5	19,1	8,2	-	-	24	7,4	19,1	8,2
916	65	F	VI	P.A.N.	1,08	10	44,8	13,1	33,4	13,2	5	-	25	-	33,2	13,4
934	51	F	VI	Recherche de P.A.N.	1,10	16,4	47,7	11,2	35,2	16,4	18,3	5,8	-	-	34,9	16,4
960	47	M	VI	Cardiomyopathie	1,10	6,5	58,1	10,5	46,2	14,8	-	-	60	7,1	46,2	14,8
996	61	M	VI	T.C. Cachexie	1,11	20	41,7	8,7	27,0	13,6	-	-	-	-	27,0	13,6
1029	59	F	VI	Artérite tempor.	1,16	8	48,5	10,6	33,8	9,4	55	-	41,7	5,2	34,1	9,7
1038	36	F	VI	Corticothérapie Ethylisme	1,12	15	52,3	11,2	25,6	13,0	-	-	43,3	7,5	25,6	13,0
1044	52	F	PP	P.C.E.	<u>1,25</u>	6,5	50,6	14,8	26,4	8,1	20	5,8	-	-	26,2	8,1
1053	51	F	PP	P.C.E.	<u>1,38</u>	17	48,5	12	14,7	7,3	13,7	5,5	-	-	14,3	6,5
1072	54	F	VI	Recherche de P.A.N.	1,14	15	50,7	9,7	40,6	11,7	16,9	5,9	-	-	35,3	14,5
1076	75	F	VI	P.C.E.	<u>1,38</u>	15	36,2	11,8	22,3	9,4	12,7	7,0	-	-	19,1	9,8
1091	79	F	VI	P.C.E.	1,10	17	39,9	7,7	25,5	9,8	-	-	31,7	5,8	25,5	9,8
1093	53	F	VI	Hypercalcémie Epanch. pleural	<u>1,33</u>	11	45,9	12,1	9,6	5,0	10	5,3	-	-	9,7	5,0
1099	53	M	VI	Hypokaliémie Ethylisme	1,06	5	41,7	9,4	35,7	7,3	24,7	7,9	35	-	32,8	8,9
1104	70	M	VI	Corticothérapie P.C.E. Ethylisme	1,31	25	41,3	16,2	19,3	9,5	10,8	6,9	25	-	18,3	9,7
1110	54	M	Bi	Asthénie Arthralgies	1,07	10	43,8	5,9	41,3	14,7	31,4	16,8	33,3	19,4	39,9	15,4
1121	59	M	Bi	Cachexie T.P.	1,10	31	31,5	13,3	14,9	8,4	-	-	15	-	14,9	8,4
1131	47	F	VI	P.C.E. (LE cells +)	<u>1,22</u>	9,5	63,3	10,8	46,0	17,6	25,4	7,3	75	-	42,3	18,1
1141	55	F	VI	Fièvre prolongée	1,06	6	50,3	11,4	34,0	11,7	-	-	-	-	34	11,7
1143	63	F	VI	Ethylisme Diabète	1,09	8	39,1	10,3	29,7	9,6	27,9	7,5	32,5	5,0	29,6	9,5
1156	71	F	VI	Doul. Mbres Inf. Recherche de L.E.D. Arthralgies	<u>1,28</u>	18,6	49,1	9,5	25,6	13,7	10	5,2	24	9,9	24,3	13,9
1174	49	F	VI	Recherche de L.E.D.	1,07	3	38,5	9,3	28	7,7	-	-	-	-	28	7,7

Fibres
%

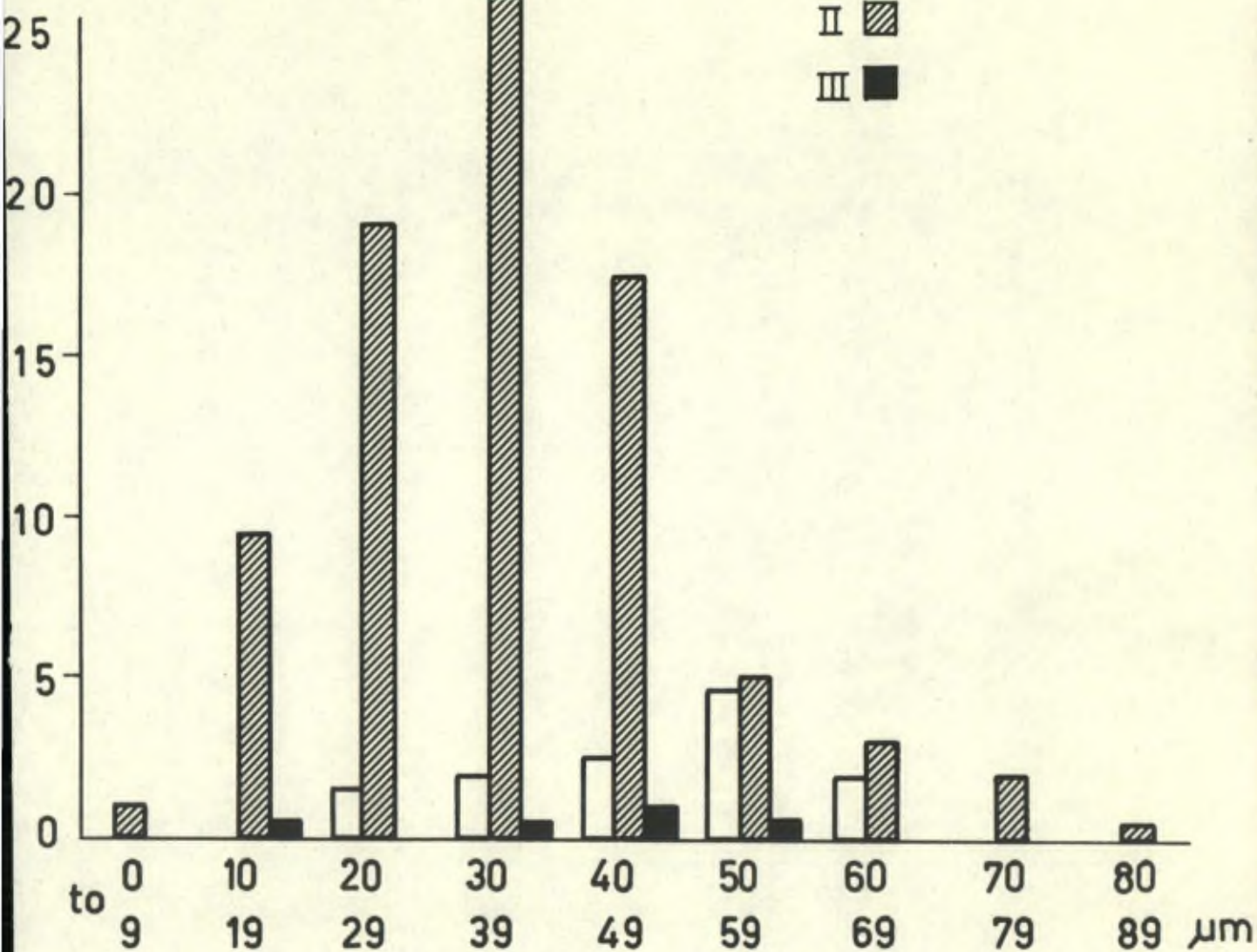


Fig. 53. Histogramme du diamètre des fibres musculaires dans un cas d'hémiplégie (biopsie n° 922). Raréfaction des fibres de type I.

(Coërs 1962) et ne nous autorise pas à affirmer qu'une éventuelle dégénérescence transneuronal est responsable des anomalies des axones terminaux.

G. Atrophies musculaires de causes diverses à l'exclusion des dénervations et des myopathies.

1. Observations.

Nous avons réuni dans ce groupe 25 patients chez lesquels l'examen neurologique ne montrait aucun signe permettant d'attribuer les atrophies musculaires à une lésion du système nerveux central ou périphérique.

Dans tous les cas, il existait des facteurs non spécifiques tels que l'immobilisation, la cachexie ou une corticothérapie.

Les différents diagnostics cliniques figurent au tableau n° 34.

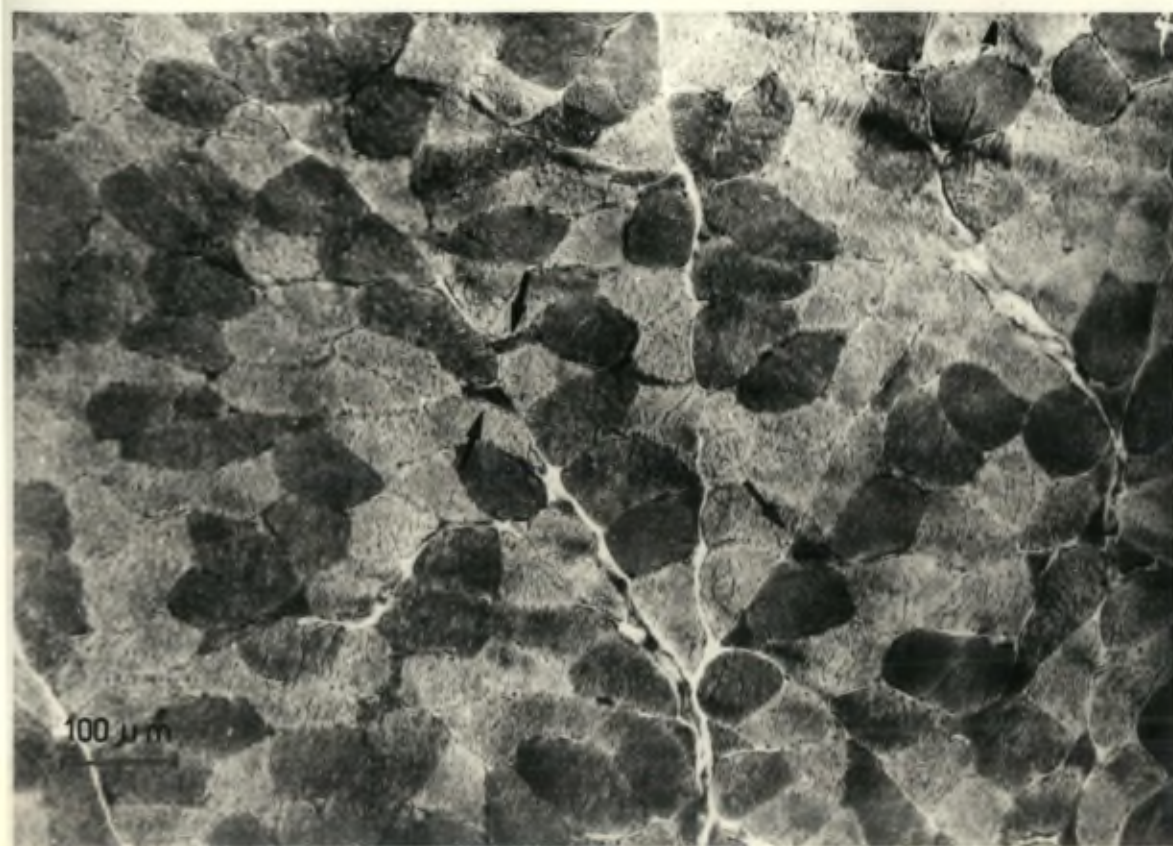
Au tableau n° 35 sont rassemblées les données morphométriques ainsi que la comparaison de leurs moyennes avec celles du groupe témoin.

La valeur moyenne du RIT reste normale et n'est pas significativement plus élevée que celle du groupe témoin mais 7 valeurs individuelles se situent au delà des limites normales. Les coefficients A I et A II ou A I et A II + III se modifient très différemment. Les valeurs A II ou A II + III sont relativement plus élevées que celles de A I. Elles sont soit modérément augmentées, soit très élevées ou encore associées à une réduction numérique des fibres II (cas 897, 1093). Toutefois, pour l'ensemble du groupe la proportion des fibres II est significativement augmentée.

TABLEAU 35

ATROPHIES DE CAUSES DIVERSES A L'EXCLUSION DES MYOPATHIES ET DES DENERVATIONS.
VALEURS MOYENNES DES COEFFICIENTS MORPHOMETRIQUES. COMPARAISON AVEC LE GROUPE TEMOIN.

Coefficients étudiés		N	$\bar{x}$	DS	CV %	$s_{\bar{x}}$	Test utilisé	Tests de signification t	Niveau de signification
RIT		25	1,16	0,10	8,6	0,02	Médiane	0	NS
Coefficients d'atrophie et d'hypertrophie	A I	25	258	346	134,1	69,2	médiane	4,389	x
	A II	24	1145	751	65,6	153,3	médiane	38,49	xx
	A II + III	25	1265	779	61,6	155,8	médiane	39,5	xx
	H I	25	27	71	263	14,2	médiane	0,1078	NS
	H II	25	2	9	450	1,8	médiane	5,224	x
Pourcentage des fibres	I	25	38,8	16,9	43,6	3,4	médiane	8,56	xx
	II	25	55,6	17,6	31,6	3,5	médiane	4,389	x
	III	24	0,96	1,97	205	0,40	médiane	0,06059	NS
	PF III	24	3,9	5,8	149	1,18	médiane	15,17	xx
	III t	24	4,9	6,6	135	1,35	médiane	1,254	NS
	i	25	0,94	1,3	138,3	0,26	médiane	0,9261	NS
Coefficients de groupement différentiel et maximal	FC I	25	11,4	10	87,7	2	médiane	0,8203	NS
	FC II	25	17,6	8,9	50,6	1,78	Cochrane	t = 3,018 t = 2,071	x
	FE I	25	2,8	8,2	293	1,64	médiane	0,00196	NS
	FE II	25	4,1	3,7	90,2	0,74	médiane	8,643	xx
	FCM	25	21,8	8,8	40,4	1,76	médiane	7,041	xx
	FEM	25	6,6	7,8	118	1,56	médiane	11,73	xx





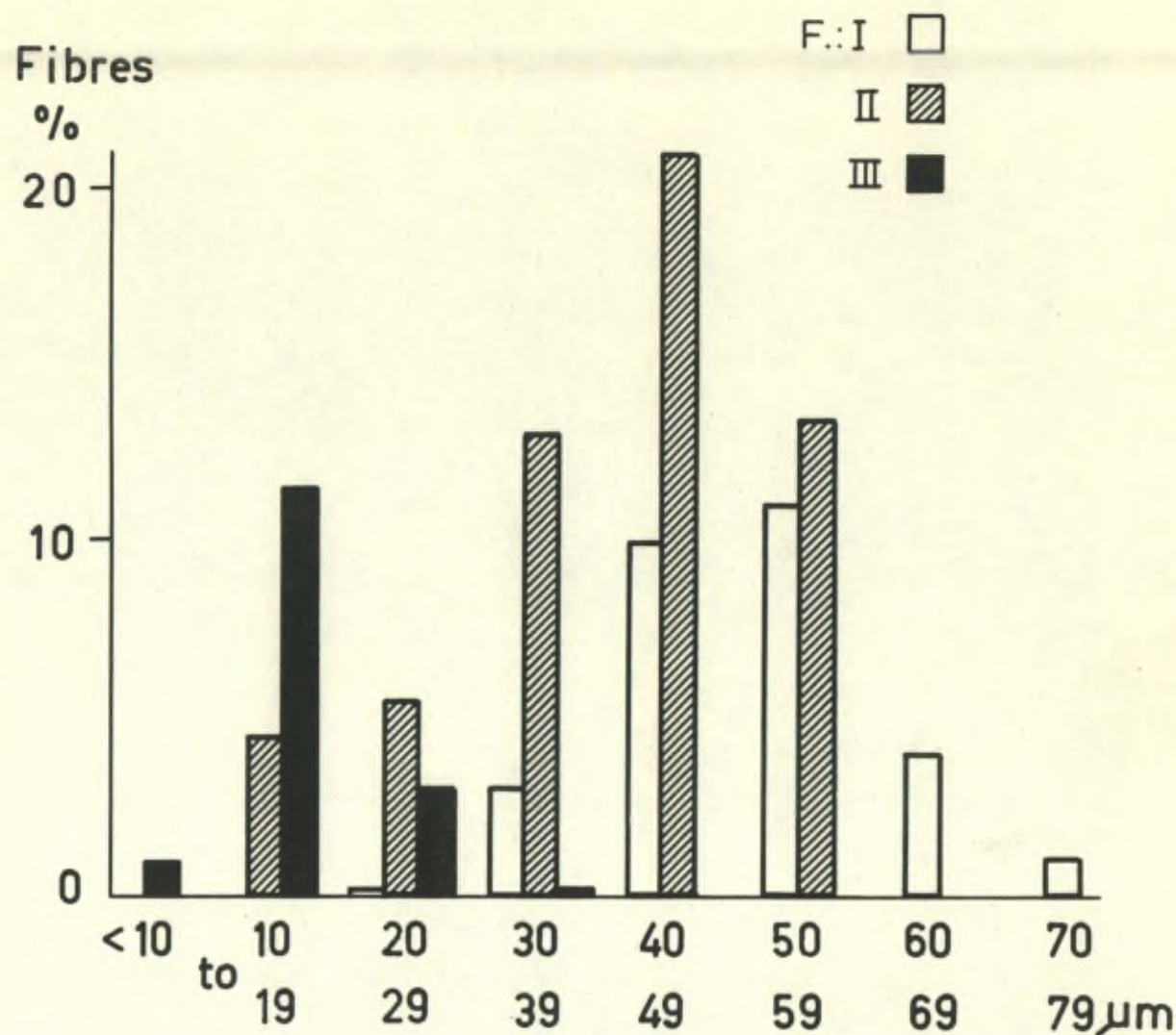


Fig. 54 - 55 et 56. Biopsie n° 1072. Suspicion de maladie du collagène.
RIT : 1,14.

Fig. 54 et 55 : Atrophie de type II avec nombreuses petites fibres III (flèches).

Coupes sériées 1) ATPase myofibrillaire
2) NADH - TR

Fig. 56 : Histogramme du diamètre des fibres musculaires.
Atrophie modérée du type II

TABLEAU 36

COMPARAISON DE LA PROPORTION DES FIBRES ANGULAIRES DANS LES
BIOPSIES A RAMIFICATION COLLATERALE NORMALE ET AUGMENTEE

	Nombre des cas	Fibres angulaires (%)		Test de Student
		Moyenne	DS	
RIT normal	18	11,5	6,8	t = 1,071
RIT augmenté	7	14,7	6,2	P < 0,3 NS

des images observées en microscopie électronique dans l'atrophie par dénervation et dans l'atrophie de type II (Mendell et Engel 1971). Cependant, nos résultats montrent que dans 2/3 des cas environ, les biopsies conservent une innervation motrice normale, sans augmentation de la ramification collatérale, ce qui exclut l'intervention d'un déficit constant d'innervation dans ce type d'atrophie. Soulignons en outre que la proportion de petites fibres à contour angulaire n'est pas significativement moins élevée dans les biopsies ayant un RIT normal. (cf tableau n° 36).

H. Synthèse et interprétation des résultats.

L'analyse des données morphométriques selon les données cliniques confirme la spécificité du RIT en tant que critère morphologique de dénervation. En effet nous ne trouvons que 4 valeurs normales sur 33 cas de neuropathies (groupe I) alors qu'elles sont toutes trop élevées dans les groupes II et III. De plus le RIT atteint des valeurs significativement plus élevées dans le groupe des affections génétiques (groupe II) (maladie de Charcot-Marie et de Kugelberg-Welander), comparées à la sclérose latérale amyotrophique (groupe III). Par contre chez les myopathes le RIT conserve une valeur normale dans la grande majorité des cas.

L'histochimie fournit moins souvent des données qualitatives ou quantitatives spécifiques.

Son intérêt le plus certain réside dans le diagnostic des myopathies congénitales dont les lésions fondamentales passent

parfois inaperçues aux colorations traditionnelles (central core disease, myopathie mitochondriale, disproportion de type).

Les variations des coefficients d'atrophie et d'hypertrophie et des proportions relatives des fibres I et II sont très étendues au sein des différents groupes et ne conduisent pas à des critères de diagnostic précis.

Un groupement très significatif des fibres musculaires non influencé par une modification numérique de la proportion relative des types de fibres, n'est apparu que dans une faible proportion de nos dénervations (9 cas sur 47). Ce groupement (plus fréquemment du type I que du II) est le plus constant dans le groupe des maladies génétiques (Charcot-Marie) et ne s'observe guère dans celui des S.L.A. Par contre la prédominance de type (qui intéresse le type I deux fois plus souvent que le type II) s'observe à la fois dans le groupe des dénervations et dans celui des myopathies. Si dans le premier cas on peut admettre qu'il dépend du virage enzymatique de certaines fibres dénervées après réinnervation par un axone de l'autre type, une telle explication n'est pas applicable aux myopathies dont le RIT reste généralement normal. Les fibres à profil enzymatique aberrant s'observent avec une fréquence aussi grande dans le groupe des myopathies que dans celui des dénervations. Dans ce dernier cas, il est tentant d'incriminer divers stades de transition au cours du virage enzymatique qui précède la constitution des images de groupement. Dans les myopathies l'existence de fibres III a déjà été décrite en 1970 par Bell et Conen. Nos constatations viennent donc confirmer ce travail mais la morphologie

de l'innervation motrice dans la majorité de ces cas n'est pas compatible avec l'hypothèse d'un virage enzymatique, à moins de supposer que des segments de fibres musculaires séparés de leur plaque motrice par nécrose focale ne soient réinnervés par des axones inemployés par suite de la dégénérescence de leur fibre musculaire.

Enfin, nous avons observé des fibres atrophiées à profil angulaire non seulement dans les dénervations mais dans un groupe d'atrophies de type II dont l'innervation est restée normale dans les 2/3 des cas. De telles fibres ne sauraient donc être considérées comme un critère spécifique de dénervation.

En dehors du groupement vrai qui n'a été observé que dans certaines atteintes neurales, les autres aspects histochimiques dont nous voulions éprouver la spécificité, à savoir la prédominance de type, les fibres à profil enzymatique aberrant et les fibres angulaires s'observent en forte proportion dans de trop nombreux groupes d'affections pour permettre d'établir des corrélations avec des maladies définies selon des critères cliniques. Il nous paraît donc nécessaire d'analyser chacune de ces anomalies histochimiques en fonction des anomalies correspondantes de l'innervation motrice terminale en plus des données cliniques. Ces corrélations axono-enzymatiques feront l'objet du chapitre suivant. Les relations entre le phénomène de groupement de type et l'évolution du profil enzymatique des fibres retiendra particulièrement notre attention.

CHAPITRE IV.

CORRELATIONS AXONO - ENZYMATIQUES

Avant d'aborder l'analyse des anomalies histochimiques observées sur notre matériel biopsique en fonction des anomalies de l'innervation motrice et des données cliniques, il nous a paru utile d'étudier ces corrélations sur un modèle expérimental de dénervation et de réinnervation nous permettant d'en suivre chronologiquement les diverses étapes.

A. Etude expérimentale de la régénération neuro-musculaire après écrasement du nerf sciatique chez le rat.

1. Introduction.

Si la formation des images de groupement de type résulte réellement d'un virage enzymatique de certaines fibres musculaires après réinnervation, il est permis de se poser les questions suivantes :

- le groupement se produit-il avant ou après la réinnervation?
- s'observe-t-il à un stade précoce ou tardif de la réinnervation et quel délai sépare la réinnervation et l'apparition du groupement?

- le groupement est-il précédé d'images indiquant le virage enzymatique de certaines fibres musculaires?
- quel est le comportement fonctionnel du muscle pendant la période de réinnervation et l'élaboration des images de groupement lorsqu'il se produit?

Cette étude a été entreprise dans le but de répondre à ces questions. L'évolution chronologique de la réinnervation du muscle a été évaluée en fonction de son comportement physiologique et des modifications morphologiques portant sur la régénération des axones et la répartition des différents types de fibre, afin de préciser les relations temporelles susceptibles d'exister entre la récupération fonctionnelle, la réinnervation et l'apparition du groupement de type.

2. Matériel et méthodes.

Quatre-vingts rats Sprague-Dawley âgés de deux mois et pesant approximativement 200 gr ont été soumis à un écrasement du nerf sciatique à hauteur de l'articulation coxo-fémorale. L'écrasement a été maintenu une dizaine de secondes à l'aide d'une pince de Kocher. L'autre patte a été utilisée comme témoin.

L'étude électrophysiologique a été effectuée sous une anesthésie induite à l'éther et poursuivie à l'uréthane injecté par voie intra-péritonéale à la dose de 1 gr par kg de poids. Le nerf sciatique a été exposé et stimulé au niveau de la hanche, la température étant maintenue à 37° C par irrigation continue d'une solution de Ringer et le potentiel musculaire évoqué (PME) enregistré au niveau du gastrocnémien.

Les électrodes de stimulation en acier inoxydable, distantes de 2 à 3 mm ont été disposées sur le nerf à un niveau légèrement distal au point d'écrasement. Les P.M.E. ont été enregistrés à l'aide d'une aiguille insérée dans le muscle gastrocnémien et connectée à la cathode d'un oscilloscope, l'électrode indifférente étant placée dans le tendon. Des stimulations supramaximales de 0,1 msec ont été engendrées par un stimulateur S 4 de Grass. Le P.M.E. a été enregistré sur un oscilloscope Tektronix (type 502 A dual-beam) à l'aide d'une caméra polaroid.

L'amplitude maximale et la surface de l'onde négative du P.M.E. ont été mesurées et exprimées en pourcentage des valeurs obtenues à partir du muscle témoin.

L'animal a été sacrifié dès la fin de l'investigation électrophysiologique et le gastrocnémien prélevé et congelé immédiatement dans l'isopentane refroidi dans l'azote liquide. La technique histochimique utilisée est identique à celle qui a déjà été décrite pour les biopsies humaines. La nomenclature des types de fibres a été empruntée à la classification de Stein et Padykula (1962) : les fibres A correspondant au type II, sont foncées à l'ATPase myofibrillaire à pH 9,4 et faiblement colorées par la NADH - TR, contrairement aux fibres B correspondant au type I qui sont claires à l'ATPase et foncées à la NADH - TR. Les fibres C apparaissent foncées aux deux colorations.

L'innervation intra-musculaire a été étudiée sur les muscles jambier antérieur et extenseur propre du gros orteil à l'aide d'une

méthode originale associant une imprégnation argentique des axones terminaux à la mise en évidence des appareils sous-neuraux par la cholinestérase (Coërs, travail non publié). Nous avons admis que le retentissement de la lésion nerveuse était identique au niveau de ces muscles et du gastrocnémien de même que les étapes de leur réinnervation en raison de leur situation à égale distance du point de l'écrasement. L'évaluation du groupement a été réalisée sur les colorations ATPasiques du muscle plantaire. Le choix de ce muscle a été conditionné par son aspect en échiquier lié à la présence de fibres B et C à l'ATPase myofibrillaire (fig. 57), ce qui permet de détecter facilement l'apparition du groupement. Celui-ci a été évalué sur les fibres B qui constituent une minorité d'éléments clairs sur le fond sombre des fibres A et C. Dans le muscle plantaire normal les groupes de fibres B n'excèdent pas une dizaine d'éléments. Occasionnellement, des groupes de 11, 12 ou 13 fibres peuvent s'observer près du bord libre du muscle. Les fibres incluses n'ont pas été considérées comme un bon indice du groupement car elles ne s'observent pas dans le muscle plantaire normal et le coefficient F E aurait pu rester nul pour une élévation modérée de F C.

3. Résultats.

Pour des raisons techniques l'ensemble des investigations physiologiques, histologiques et histochimiques n'a pas toujours été réalisé simultanément chez tous les animaux. L'étude électrophysiologique a été obtenue 49 fois, l'étude histochimique 51 fois, l'innervation terminale a été examinée chez 51 animaux; 27 rats seulement ont été soumis à l'ensemble des trois investigations.



Fig. 57. Aspect histochimique du muscle plantaire normal chez le rat.
(ATPase myofibrillaire)

a. Etude électrophysiologique.

La comparaison statistique entre l'amplitude et la surface du P.M.E. montre que cette valeur est un bon index de l'activité musculaire et ne nécessite pas de correction en fonction de la durée du potentiel. C'est la raison pour laquelle l'évolution dans le temps de la récupération fonctionnelle a été exprimée par ce seul paramètre (fig. 58). Jusqu'au 25ème jour après l'écrasement le P.M.E., lorsqu'il peut être évoqué garde une amplitude très faible qui n'excède pas 10% de la valeur contrôle. Dans deux cas seulement l'amplitude a atteint respectivement 55 et 58% de la valeur contrôle. A partir du 25ème jour un accroissement significatif du P.M.E. se produit et après le 42ème jour son amplitude est redevenue normale.

b. Innervation motrice.

Plusieurs stades ont été définis dans la régénération des fibres motrices.

Stade 1 : tous les axones ont dégénéré (fig. 59)

Stade 2 : quelques axones fins apparaissent dans les nerfs intramusculaires (fig. 60).

Stade 3 : de fins axones isolés sont observés dans le muscle en dehors des nerfs intramusculaires (fig. 61).

Stade 4 : les axones atteignent de nombreuses fibres musculaires et établissent des contacts avec les appareils sous-neuraux. Un degré variable de ramification collatérale est observé (fig. 62).



Fig. 58. Evolutions comparées du potentiel musculaire évoqué (E.M.P.), de l'aspect histochimique du muscle et de la régénération nerveuse au cours des 133 jours suivant l'écrasement du nerf sciatique chez le rat.

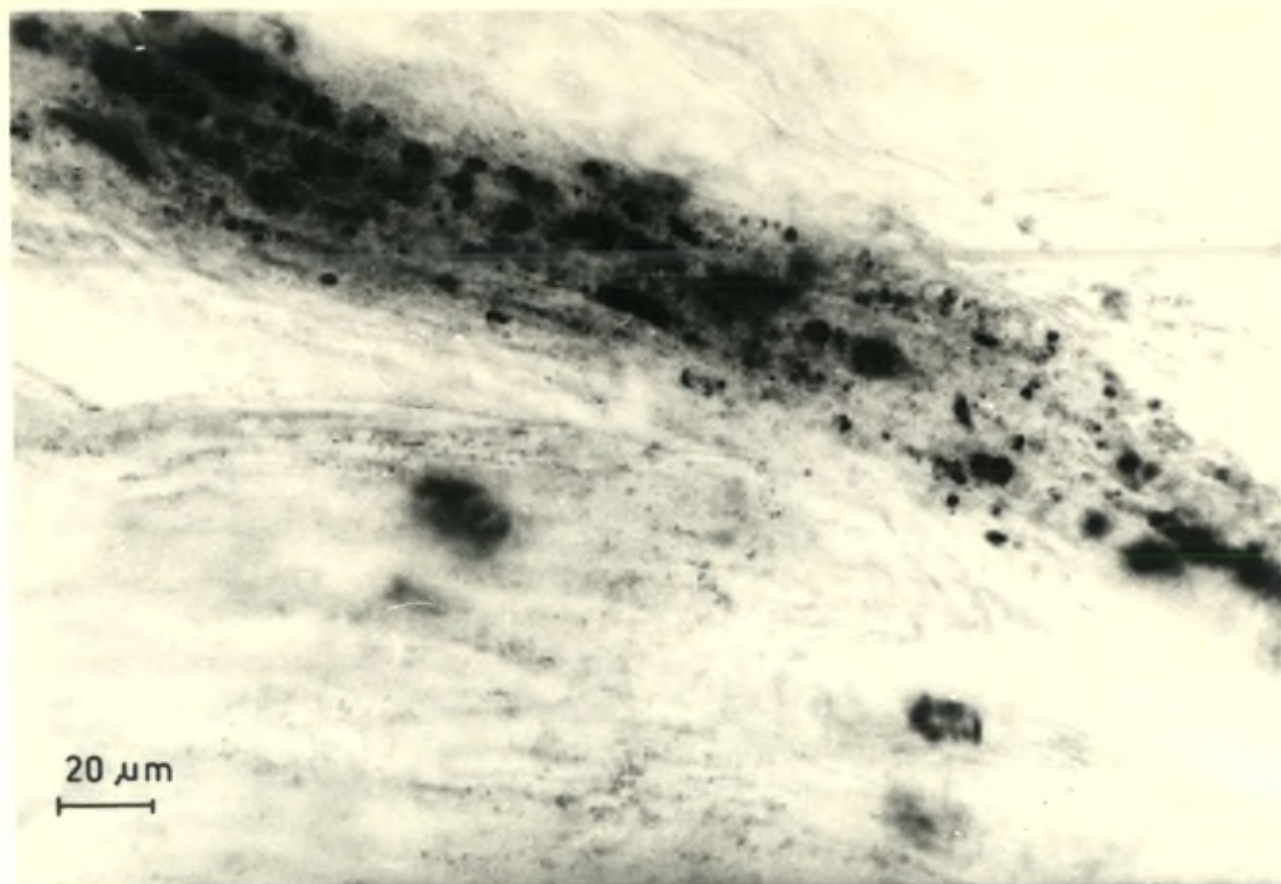


Fig. 59. Innervation motrice. Stade I. Dégénérescence wallérienne des axones. (coloration simultanée des axones par imprégnation argentique et des plaques motrices par la méthode de mise en évidence de la cholinestérase à la thiocholine).

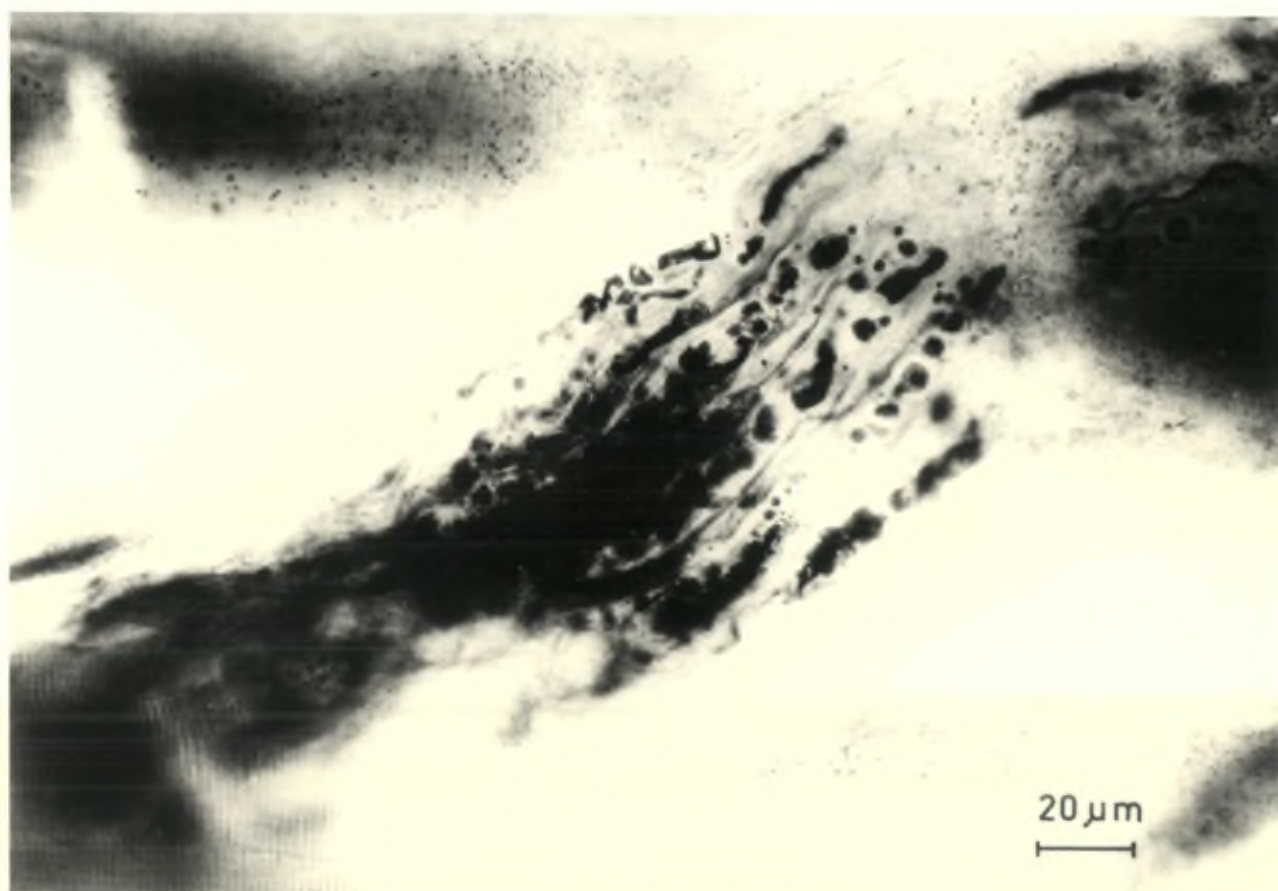


Fig. 60. Stade II de la régénération axonale. Les axones sont présents dans les nerfs intramusculaires. (Imprégnation argentique et cholinestérase).

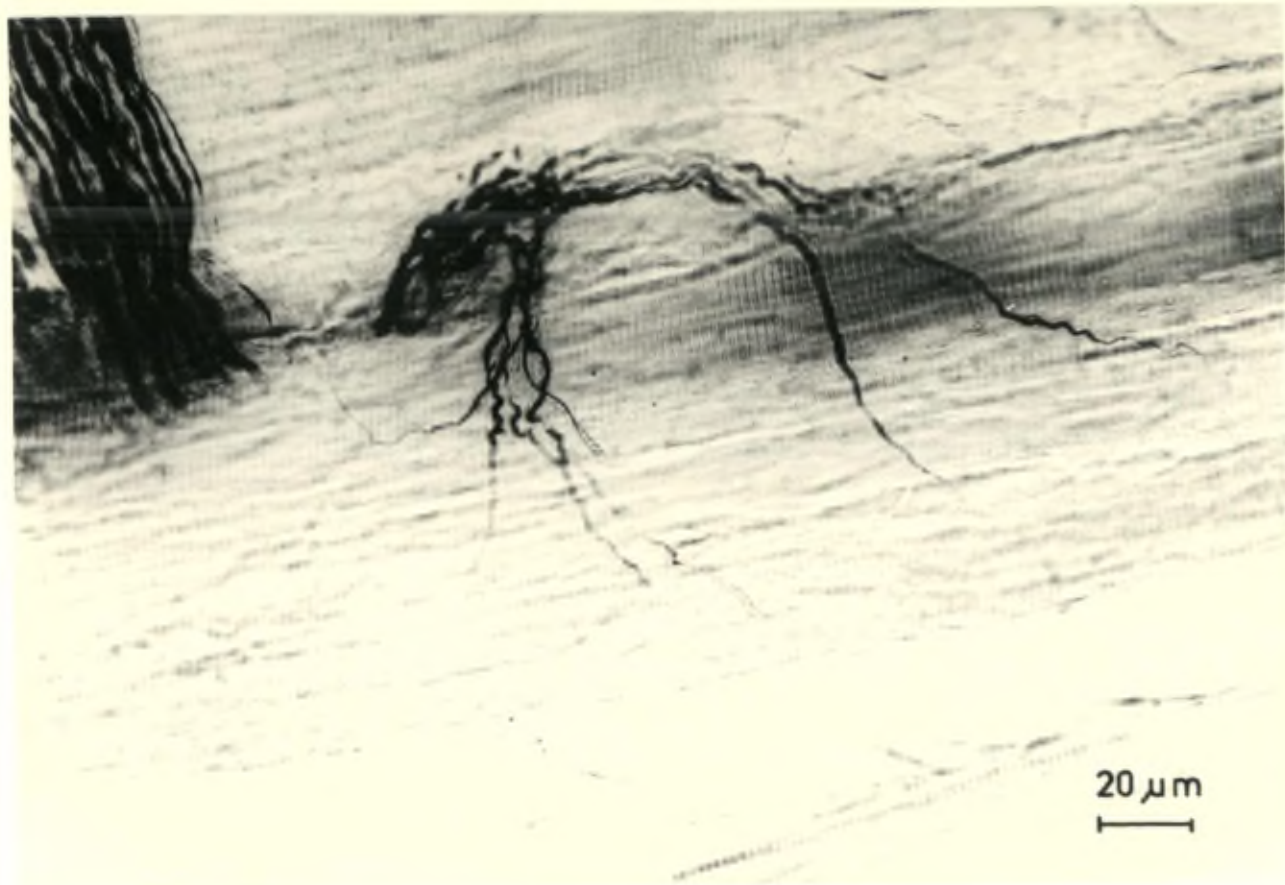


Fig. 61. Stade III. Des axones isolés se détachent des nerfs intramusculaires. (Imprégnation argentique et cholinestérase).

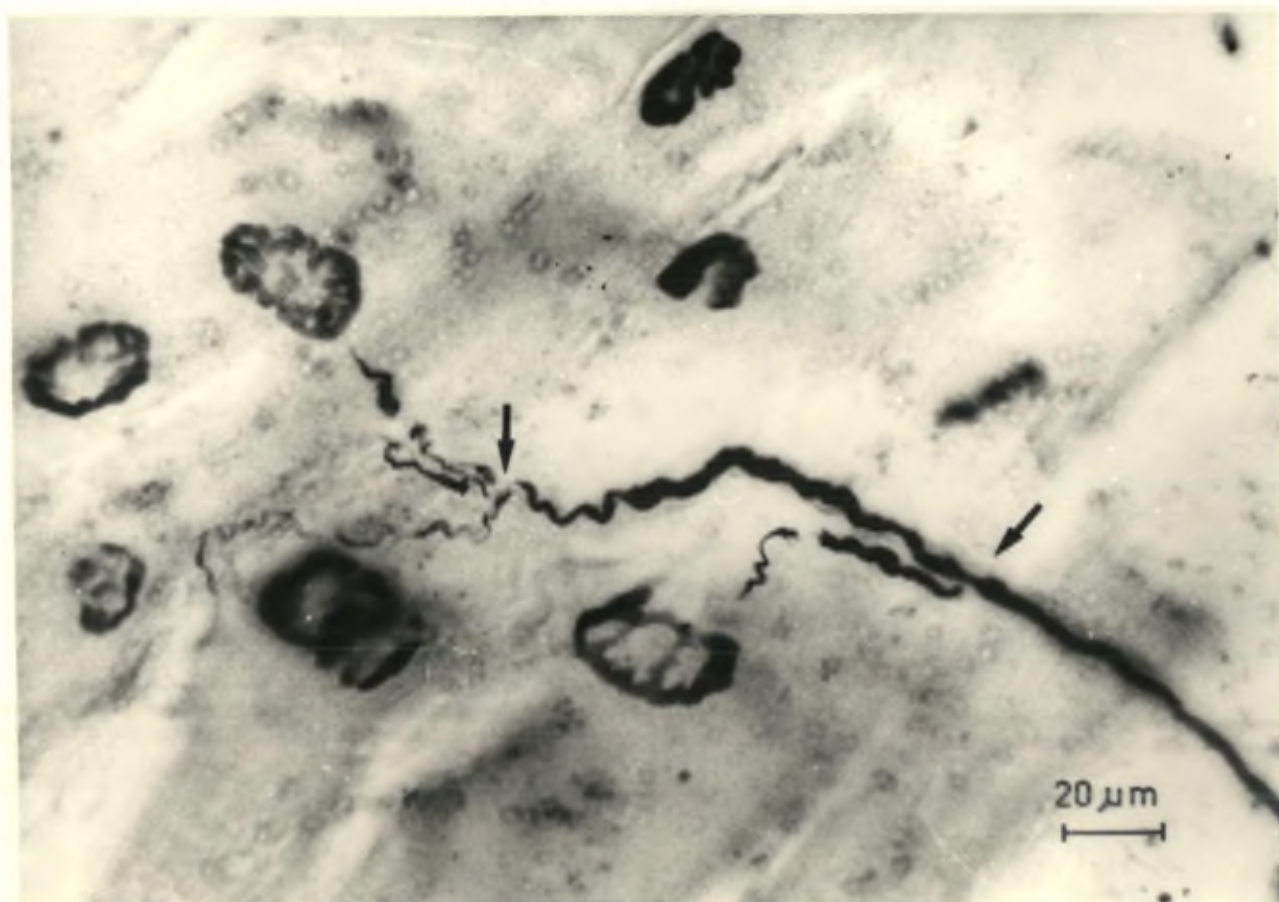


Fig. 62. Stade IV de la régénération axonale. Réinnervation des fibres musculaires par ramification collatérale d'un axone. (Imprégnation argentique et cholinestérase).

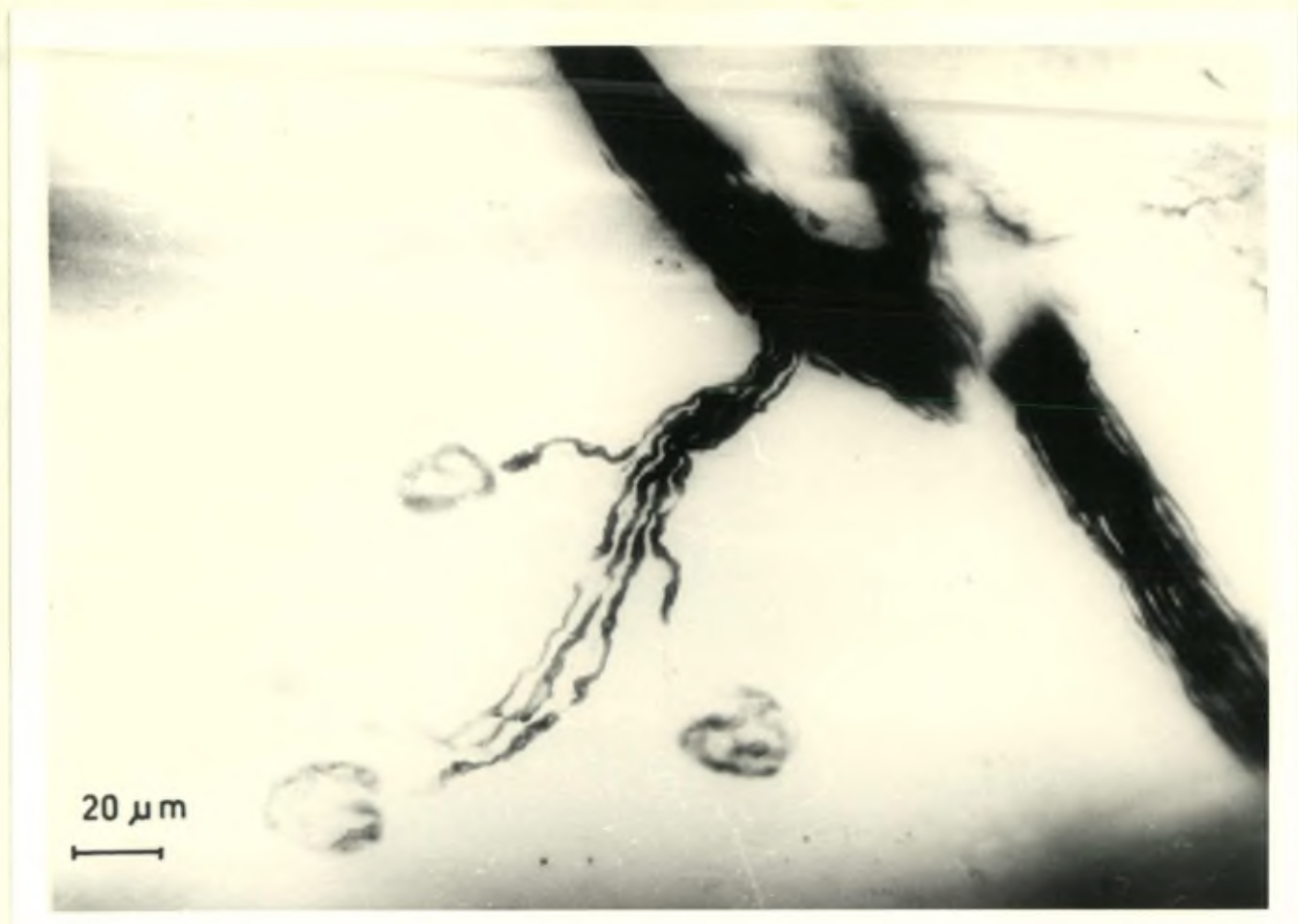


Fig. 63. Aspect normal de l'innervation (muscle témoin) (Imprégnation argentique et cholinestérase).

TABLEAU 37

MODIFICATIONS DE L'INNERVATION MOTRICE

Stade	Nombre de rats	Nombre de jours écoulés depuis l'écrasement
1	5	2 - 9
2	5	6 - 30
3	16	8 - 44
4	21	14 - 126
5	4	33 - 133

Stade 5 : l'innervation est redevenue aussi abondante que dans les muscles témoins (fig. 63).

Des débris axonaux sont observés dans la plupart des stades 1 et parfois au stade 2 (fig. 59 et 60), et très occasionnellement au stade 3.

Le RIT n'a pas été calculé parce que les colorations argentiques ne se prêtent pas à une mesure quantitative précise de la ramification collatérale.

La relation entre les modifications axonales et le délai écoulé depuis l'écrasement est représenté par le tableau 37.

c. Etude histochimique.

Les stades du groupement ont été définis de la manière suivante :

Stade 0 : le nombre des fibres B dans les groupes observés n'excède pas les valeurs observées chez les témoins (v. fig. 57)

Stade i : aspect identique en échiquier mais de nombreuses fibres ont une activité intermédiaire entre celle des fibres B et C à l'ATPase myofibrillaire (fig. 64).

Stade + : le groupement des fibres B dépasse 25 fibres (fig. 65).

Stade ++ : le groupement des fibres B dépasse 50 fibres.

Selon cette classification, les 51 rats étudiés ont été répartis en 4 groupes : chez 22 animaux au stade zéro, le délai après l'écrasement varie de 1 à 28 jours. Le deuxième groupe des 8 animaux au stade i montre des variations extrêmes de 28 et 40 jours après l'écrasement.

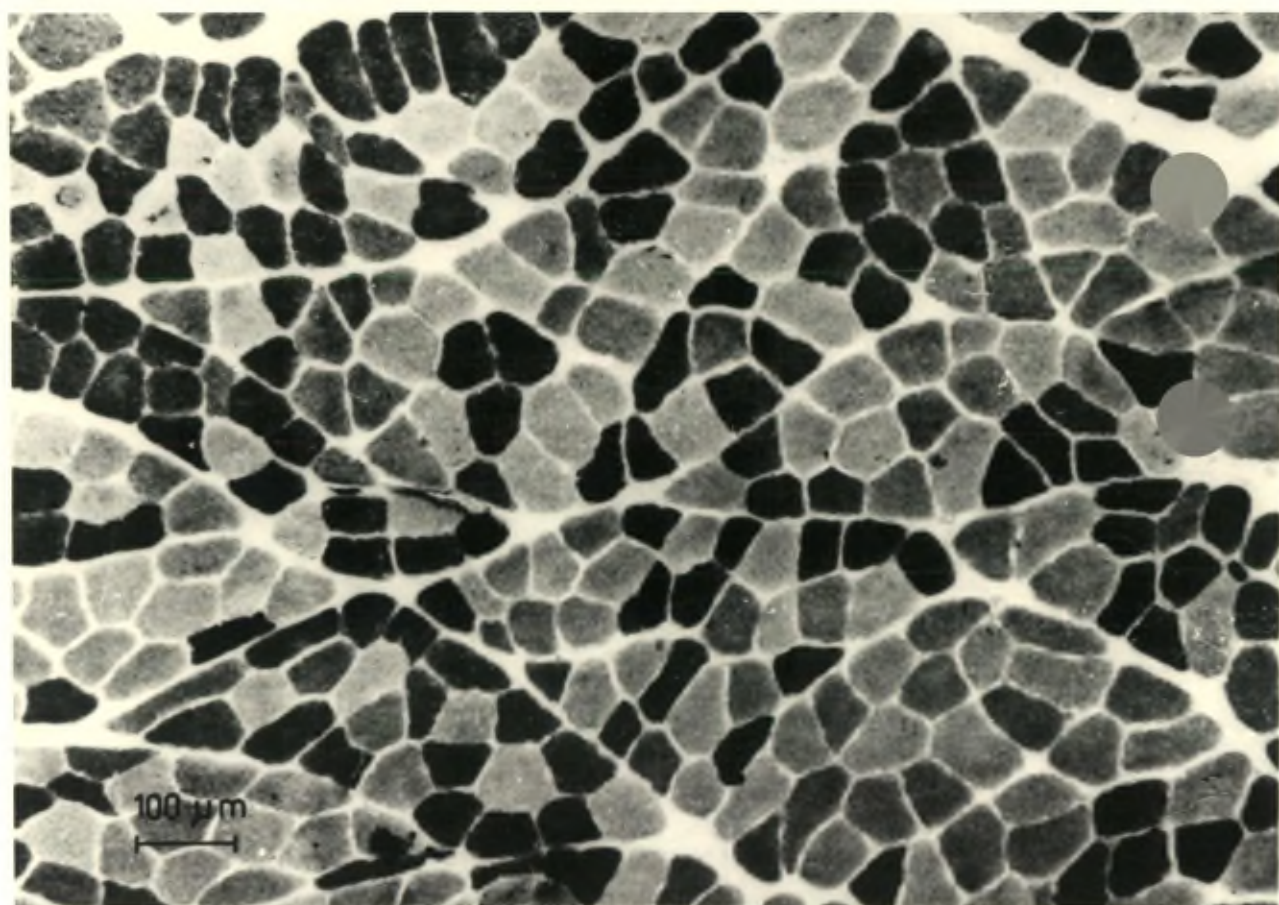


Fig. 64. Stade i précédant l'apparition des images de groupement et montrant de nombreuses fibres intermédiaires. (ATPase myofibrillaire).

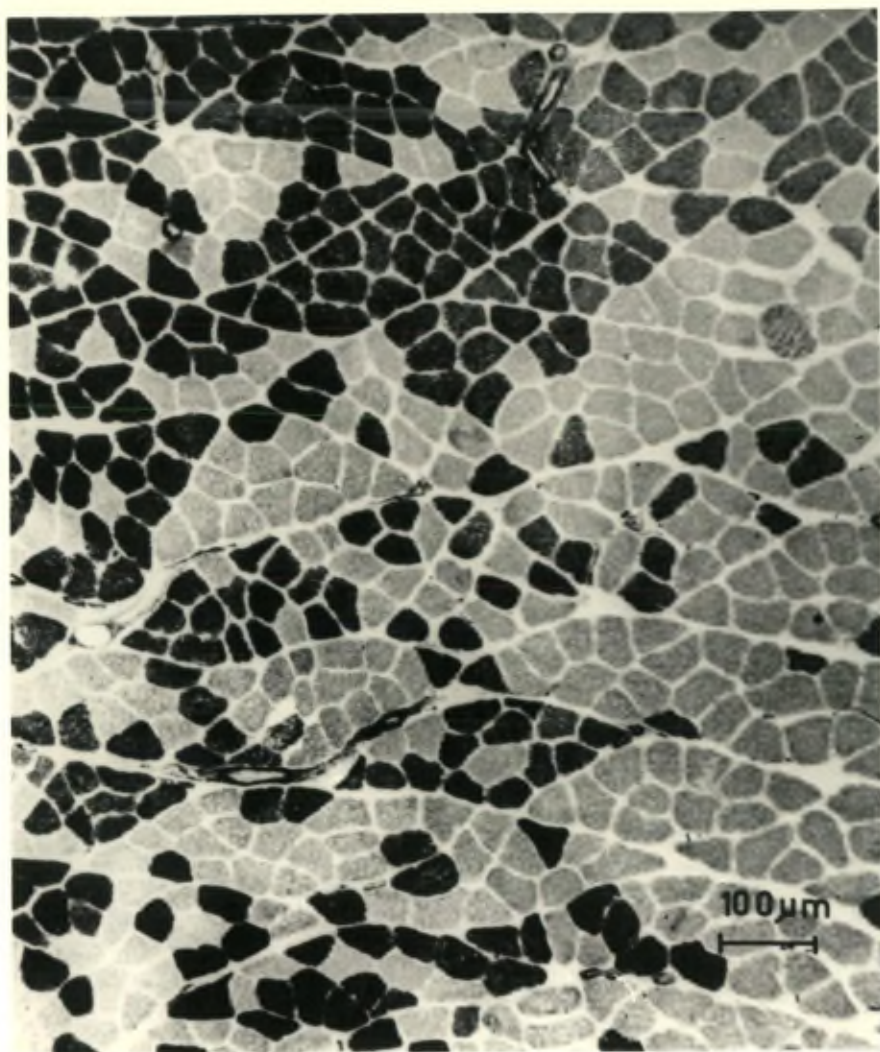


Fig. 65. Groupement des fibres musculaires.
(ATPase myofibrillaire)

Le groupe + comprend 7 rats étudiés de 42 à 61 jours après l'écrasement. Le groupe ++ compte 14 animaux sacrifiés entre le 44ème et le 91ème jour après l'écrasement (tableau n° 38).

4. Interprétation des résultats.

L'aspect normal en échiquier des préparations histochimiques ne s'est pas modifié pendant les 28 premiers jours qui suivent l'écrasement. Après le 28ème jour, on n'observe pas encore de groupement mais il apparaît des fibres intermédiaires. Un groupement bien visible n'est pas noté avant le 42ème jour.

Le tableau n° 39 illustre une tentative de corrélation entre l'aspect histochimique et la valeur moyenne de l'amplitude du P.M.E. Il démontre une corrélation très significative entre les stades histochimiques et le niveau de la récupération fonctionnelle, à l'exception des stades + et ++ qui peuvent donc être considérés comme un groupe homogène dans la mesure où l'amplitude du P.M.E. est utilisée comme référence.

Si l'on compare l'évolution du tableau histochimique aux modifications de l'innervation intramusculaire (fig. 58) on peut voir que la régénération nerveuse débute bien avant l'apparition du groupement (42ème jour) et même bien avant le stade des fibres intermédiaires (28ème jour). En fait, la proportion des animaux parvenus au stade 3 de la réinnervation avant le 28ème jour est de 10 sur 16, et le nombre d'animaux au stade 4 avant le même délai est de 8 sur 21.

TABLEAU 38

MODIFICATIONS DU TABLEAU HISTOCHIMIQUE

Stade	Nombre de rats	Délai après l'écrasement
0	22	1 - 28
i	8	28 - 40
+	7	42 - 61
++	14	44 - 91

TABLEAU 39

COMPARAISON ENTRE LE TABLEAU HISTOCHIMIQUE
ET LA RECUPERATION FONCTIONNELLE

Stade	Nombre de rats	Amplitude du PME (% de la normale)		Niveau de signification
		$\bar{x}$	$\pm$ DS	
0	16	10,1	$\pm$ 4,5	F = 16,2 P < 0,01
i	7	50,0	$\pm$ 11,0	
+	5	97,2	$\pm$ 15,1	F = 6,7 P < 0,05
++	12	96,0	$\pm$ 4,4	F = 0,01 P > 0,05

5. Discussion.

L'induction expérimentale du phénomène de groupement a déjà été réalisée en 1968 par Karpati et Engel sur les muscles plantaire et gastrocnémien de cobaye réinnervés après divers modes de lésion sciatique. Dans leurs mains, le simple écrasement du nerf sciatique n'est pas considéré comme une méthode très efficace dans la production d'images de groupement. De plus, leurs animaux n'ont pas été sacrifiés avant la 10ème ou la 12ème semaine après l'écrasement et n'apportent donc aucune information sur les stades précoces de réinnervation.

Dans notre travail, tous les muscles examinés après le 42ème jour étaient le siège d'un processus de groupement. Cette différence de rendement entre nos résultats et ceux de Karpati et Engel peut s'expliquer par le choix d'une autre espèce (rat et non cobaye) et par l'utilisation d'une pince nue, Karpati et Engel ayant entouré les mors de la pince de tubes de polyéthylène.

De plus, il apparaît clairement que la régénération des nerfs intramusculaires et la récupération fonctionnelle après l'écrasement débutent bien avant le processus de groupement des fibres musculaires. En effet, une active régénération des axones s'observe déjà 2 semaines après l'écrasement et la récupération fonctionnelle progresse au cours des 5ème et 6ème semaines tandis que le groupement ne fait pas son apparition avant la 7ème semaine.

La première modification histochimique observée 4 semaines après l'écrasement est l'apparition des fibres intermédiaires. Celles-ci signalent l'existence d'un stade de transition au cours duquel s'opère le virage enzymatique de certaines fibres musculaires réinnervées avant la constitution des images de groupement. Les fibres III observées chez l'homme ont très vraisemblablement la même signification dans les atteintes musculaires d'origine neurale.

On peut donc conclure que le délai observé entre la réinnervation et la récupération fonctionnelle d'une part et l'apparition des images de groupement d'autre part représente le temps nécessaire au virage enzymatique de certaines fibres musculaires réinnervées par un axone d'un type différent. Le stade de transition observé entre l'aspect en échiquier et les images de groupement est probablement l'expression morphologique de cette évolution.

Ce résultat expérimental vérifie notre hypothèse de la nature transitionnelle des fibres III observées chez l'homme au cours de la réinnervation collatérale.

B. Caractères distinctifs du phénomène de groupement et de la prédominance de type.

1. Introduction.

Nous avons défini par groupement histochimique la présence de groupes étendus de fibres musculaires du même type pour autant que coexistent dans d'autres endroits de la préparation des groupes de l'autre type ou du moins des zones d'aspect normal en échiquier.

Ce tableau histochimique ne devrait donc pas se confondre avec la prédominance de type qui selon la définition de Engel (1970) traduit une proportion trop élevée d'un des types de fibres musculaires. Ceci peut être dû à l'accroissement d'un type ou à la réduction du type opposé, ou encore correspondre à un processus de groupement important dans la mesure où un prélèvement insuffisant ne contient pas d'aspects hétérogènes.

Dans cette dernière éventualité, les deux tableaux histo- chimiques peuvent se confondre. Dans le but d'en préciser les caractères distinctifs, nous nous sommes proposés d'analyser dans notre matériel toutes les biopsies qui illustraient à un degré très significatif le phénomène du groupement ou la prédominance de type.

2. Données cliniques.

11 patients fournissaient des exemples très typiques de groupement (groupe A) et 9 autres de prédominance de type (groupe B). Les diagnostics de ces cas sont mentionnés respectivement dans les tableaux 40 et 41 (fig. 66 à 70).

Dans le groupe A, quatre patients étaient atteints de polyneuropathie, éthylique dans un cas, indéterminée dans les 3 autres, et dans quatre cas, le diagnostic de la maladie de Charcot-Marie a été retenu. Chez la malade 1268, coexistait une rétinopathie pigmentaire transmise par la mère et une neuropathie héréditaire du côté paternel.

TABLEAU 40

GROUPE A. DONNEES CLINIQUES

N° biopsie	Diagnostic	Sexe	Age	Lieu du prélèvement
863	Polyneuropathie d'origine indéterminée	M	53	P.P
921	Polyneuropathie d'origine indéterminée	M	64	V.I
952	Myasthénie	F	61	G.P
1047	Atrophie et rétraction des fléchisseurs des mains	M	53	G.P
1065	Fasciculations bénignes	M	38	V.I
1120	Maladie de Charcot-Marie	M	39	V.I
1144	Polyneuropathie éthylique	F	66	V.I
1149	Maladie de Charcot-Marie	M	38	V.I
1164	Polyneuropathie d'origine indéterminée	F	55	V.I
1261	Maladie de Charcot-Marie	F	52	G.P
1268	Maladie de Charcot-Marie + rétino- pathie pigmentaire	F	39	V.I

TABLEAU 41

GROUPE B. DONNEES CLINIQUES

N° biopsie	Diagnostic	Sexe	Age	Lieu du prélèvement
1069	Myopathie à bâtonnets	F	7	V.I
1080	Myopathie à bâtonnets	M	30	V.I
1116	Myopathie à perte focale de striation transversale	M	6	V.I
1163	Dystrophie myotonique	F	43	P.P
1181	Amyotrophie spinale	M	23	G.P
1189	Maladie de Kugelberg-Welander	M	50	G.P
1202	Myopathie des ceintures	F	26	V.I
1212	Myopathie des ceintures	F	31	V.I
1253	Dystrophie myotonique	F	52	G.P

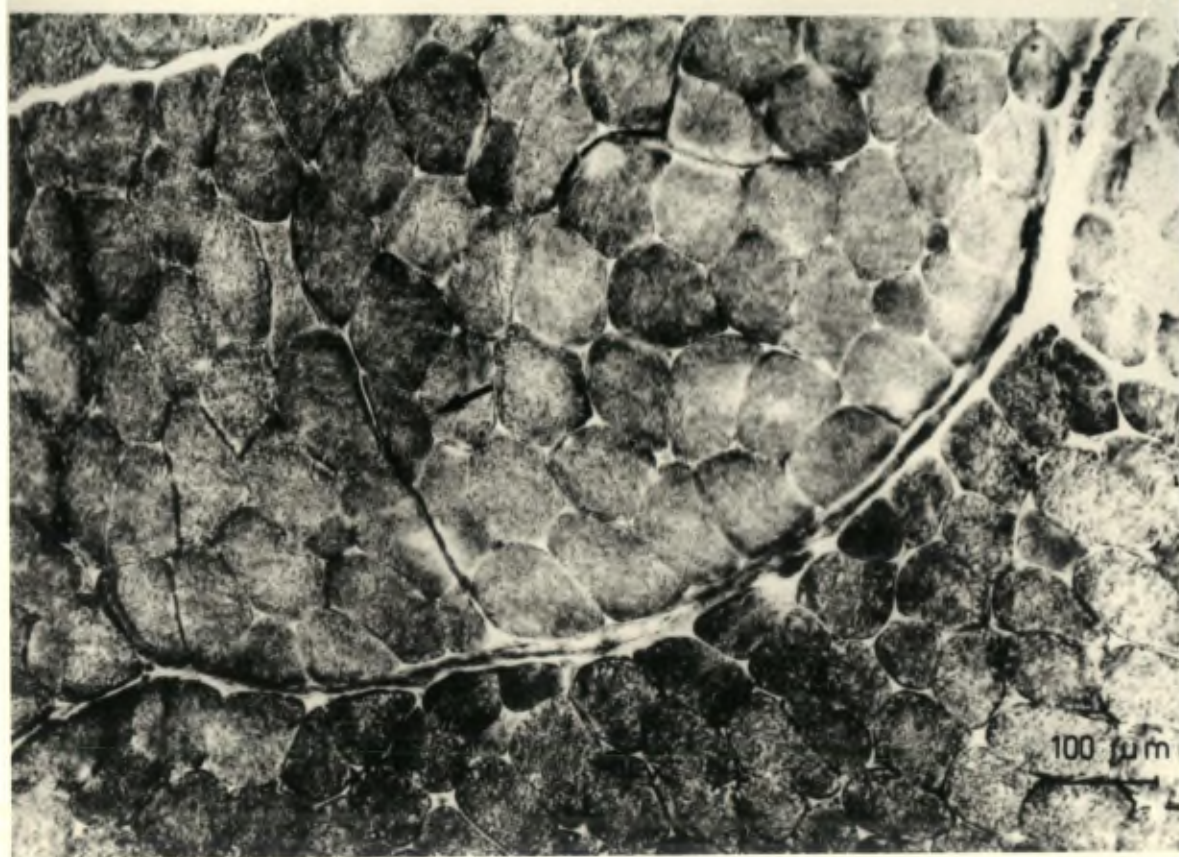
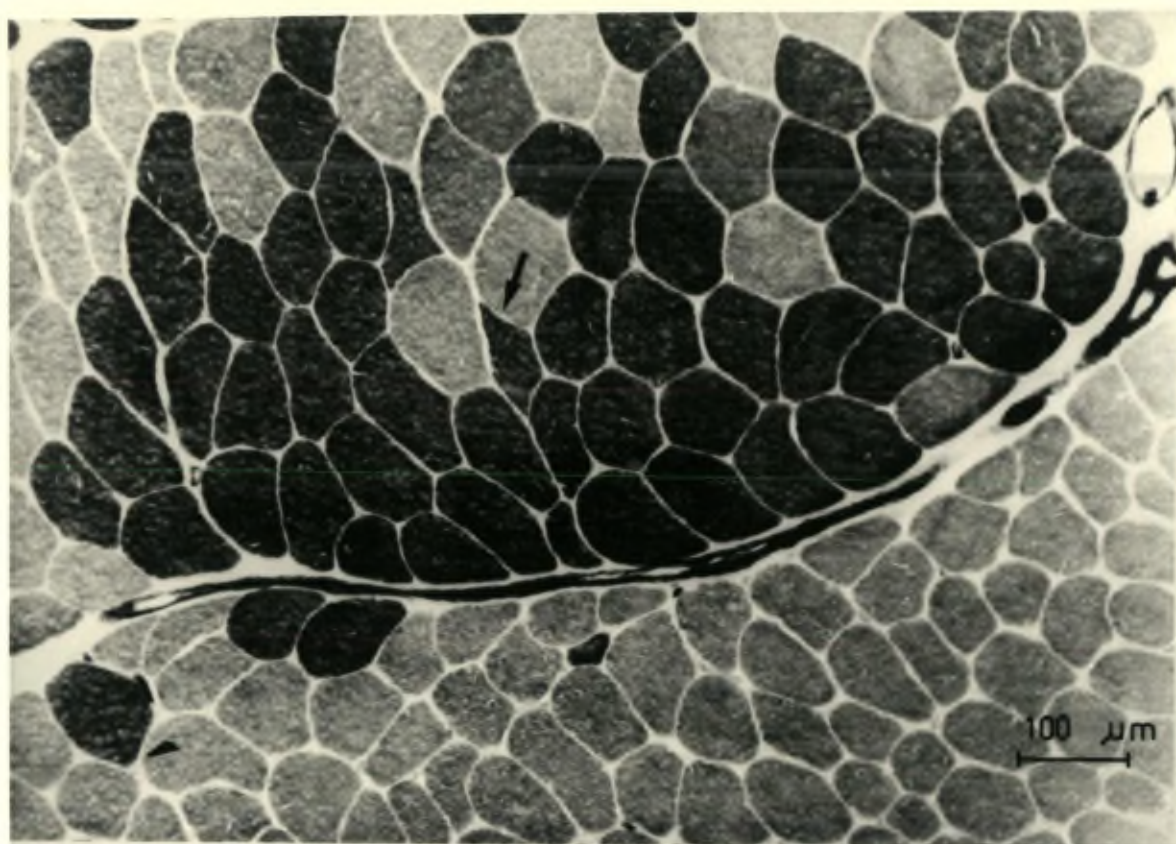


Fig. 66 et 67. Maladie de Charcot - Marie (biopsie n° 1149). RIT : 3,1.
 Groupement histochimique intéressant les deux types de fibres.
 Une fibre III est indiquée par la flèche.
 Coupes sériées 1) ATPase myofibrillaire
 2) NADH - TR

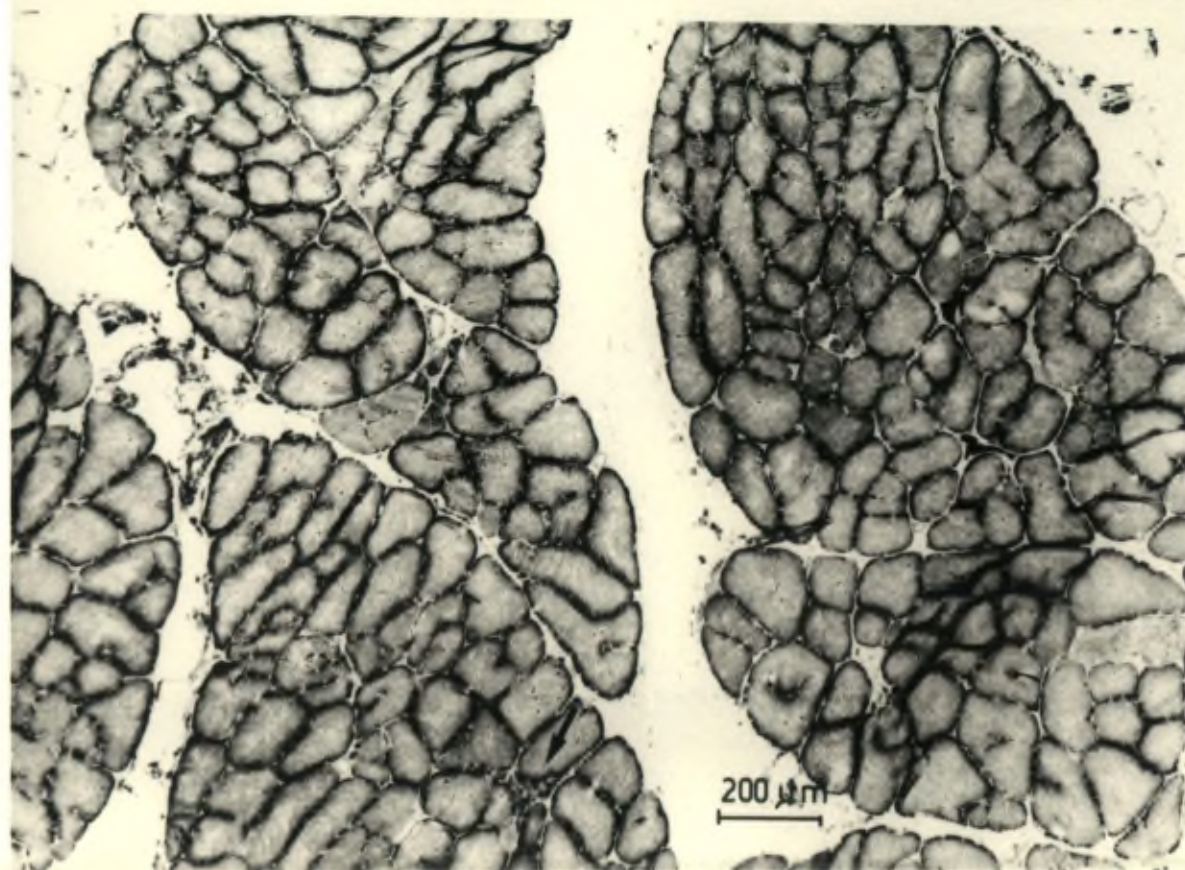
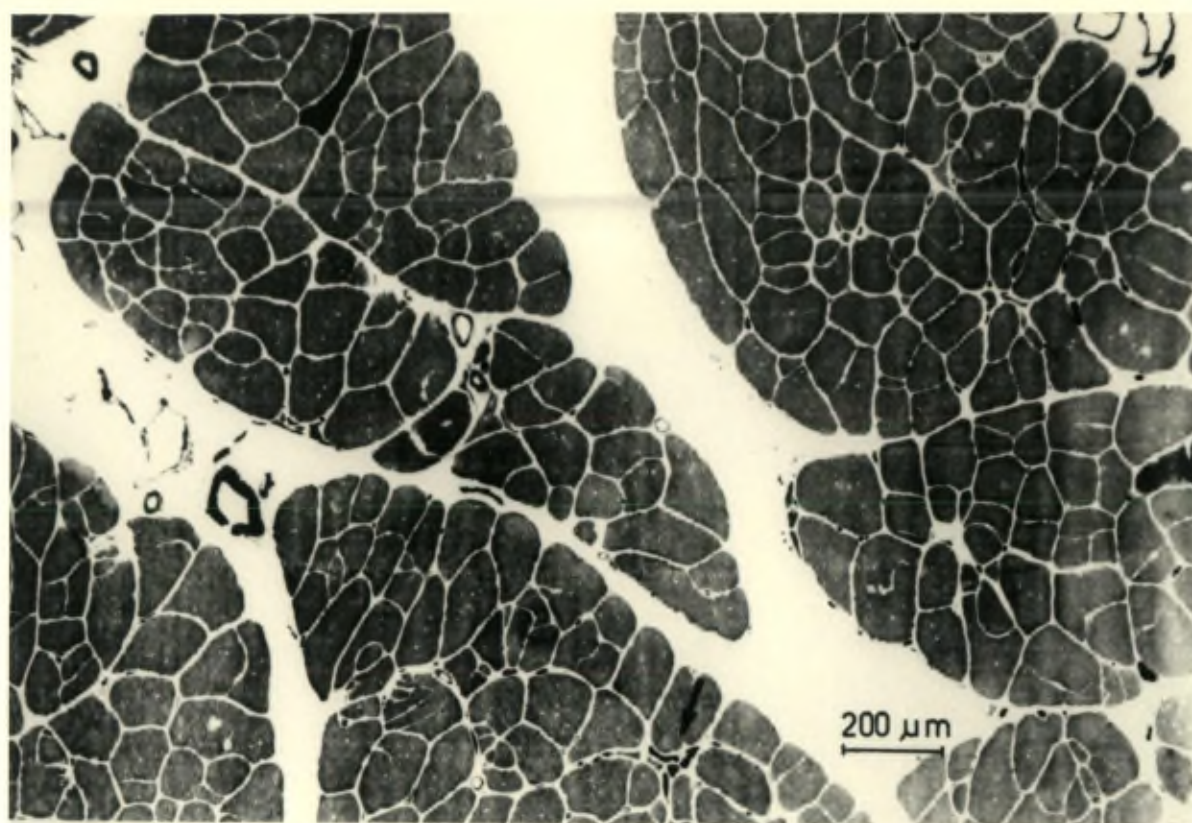


Fig. 68 et 69. Maladie de Kugelberg - Welander (biopsie n° 1189). RIT : 2,25.
Prédominance des fibres de type I. Très importante fissuration
longitudinale. Petit faisceau de fibres atrophiées (flèches).
Coupes sériées 1) ATPase myofibrillaire
2) NADH - TR

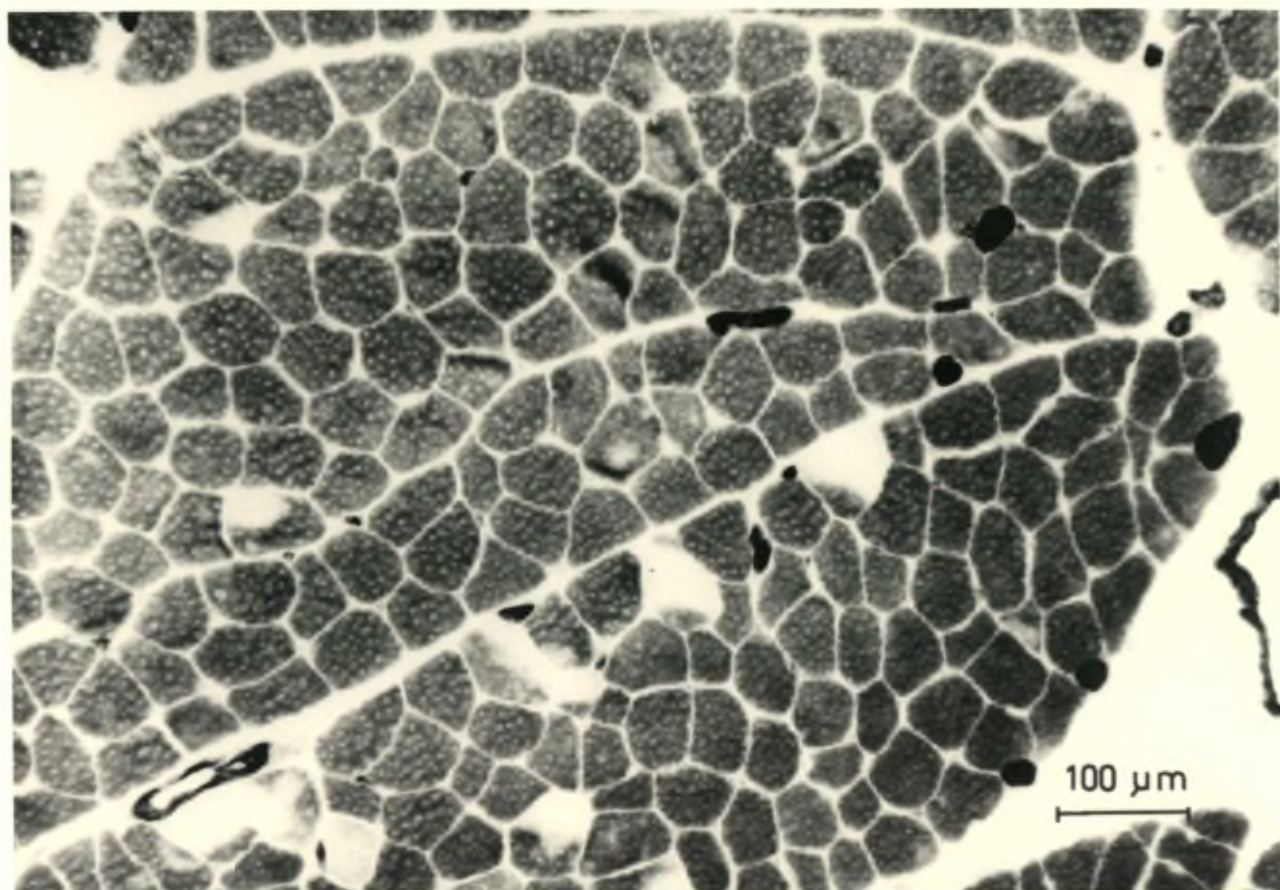


Fig. 70. Prédominance de type I dans un cas de myopathie à bâtonnets (biopsie n° 1069). RIT : 1,08. (ATPase myofibrillaire).

Le diagnostic de fasciculations bénignes a été posé chez un patient devant l'association de fasciculations généralisées, d'un retard de décontraction musculaire et d'une transpiration profuse. Dans le cas 952 atteint de myasthénie (voir tableau n° 30), aucun signe clinique ne permettait de suspecter une atteinte du système nerveux périphérique mais un faisceau de fibres I groupées apparaissait en bordure d'un prélèvement quasi normal.

Chez un 11ème patient toxicomane aux barbituriques des douleurs articulaires avec ankylose des doigts étaient associées à une rétraction fibreuse des fléchisseurs des doigts et à des tests biologiques inflammatoires. Un mélanocarcinome de la région dorsale devait être découvert ultérieurement. Le diagnostic de périartérite noueuse n'a pas été objectivé à la biopsie musculaire. Bien que l'examen neurologique de ce malade soit resté peu contributif et n'ait pas permis de démontrer l'origine neurale des atrophies, celle-ci nous a paru évidente à l'examen histologique et le diagnostic de myopathie en tout cas formellement exclu.

Parmi les 9 patients du groupe B, 3 correspondaient à des myopathies congénitales suspectées cliniquement et vérifiées histologiquement (2 myopathies à némaline et une perte focale de la striation transversale) (tableau n° 26).

Deux cas de dystrophie myotonique avaient été diagnostiqués à l'examen clinique. Dans le cas 1253 une atteinte des nerfs périphériques était objectivée par la mesure de vitesses de conduction

motrices ralenties au niveau des membres inférieurs (tibial antérieur 35 m/sec à droite, 38 m/sec à gauche, tibial postérieur 36 m/sec à droite, 40 m/sec à gauche). Deux cas de myopathies des ceintures suspectés sur des bases cliniques ont trouvé leur confirmation dans la constatation d'une innervation terminale normale. Par contre, le cas 1189 qui présentait également une faiblesse avec atrophie des muscles des ceintures offrait à l'électromyogramme tous les caractères d'une affection neurale et l'étude de l'innervation motrice terminale montrait une ramification collatérale très importante (tableau n° 10).

Enfin nous mentionnerons un 9ème cas dont les préparations au bleu de méthylène ne montraient malheureusement pas d'axones, mais dont l'étude histochimique n'est pas sans intérêt (1181) (tableau n° 10). La symptomatologie clinique évoquait une maladie de Charcot-Marie mais les vitesses de conduction normales conduisirent au diagnostic d'amyotrophie spinale de type Dyck-Lambert (1968).

3. Données histologiques et morphométriques.

Les valeurs des RIT figurent aux tableaux 42 et 43 pour les deux groupes de patients. Dans le groupe A, toutes les valeurs du RIT, à l'exception d'une seule sont très élevées (fig. 71), égales ou supérieures à 1,75 et dans près de la moitié des cas elles sont supérieures à 2. La valeur subnormale à 1,22 correspond à un groupement très focal sur un fond d'atrophie II.

TABLEAU 42

GROUPE A : DONNEES MORPHOMETRIQUES

N° biopsie	Coefficients d'atrophie et d'hypertrophie						Pourcentage des fibres musculaires						Coefficients de groupement					
	RIT	A _I	A _{II}	A _{II} + III	H _I	H _{II}	I	II	III	PF _{III}	III t	i	FC _I	FC _{II}	FE _I	FE _{II}	FCM	FEM
863	2,22	72	68	68	0	322	78	22	0	0	0	0,5	100 [■]	7	100	0	100	100
921	1,90	134	34	34	6	190	73,8	24,9	0	0	0	1,3	70	14	53	3	70	53
952	1,83	0	21	21	0	0	54,5	45	0,5	0	0,5	0	100	20	100	6	100	100
1047	2,95	393	-	3222	0	-	89	0	0	4,5	4,5	6,5	100	3	100	0	100	100
1065	1,75	40	71	70	872	768	78,6	19,3	0,3	0	0,3	1,7	80	15	50	5	80	50
1120	1,83	419	110	149	0	0	46,3	44	0,7	0,4	1,1	8,6	35	38	10	19	38	19
1144	2,20	0	558	606	0	0	5,4	90,1	0	3,5	3,5	1	12	100	3	100	100	100
		161	1500	1000	0	0	96,5	1	2,5	0	2,5	0	100	1	70	0	100	70
1149	3,1																	
		83	144	151	0	0	5,6	87,4	4,2	0,5	4,6	2,3	2	125	0	85	125	85
1164	1,22	31	0	453	318	48	73,8	16,1	3,1	5,4	8,5	1,5	100	7	80	0	100	80
1261	2,85	34	104	104	0	13	58,6	38	0	0	0	3,4	100	45	100	21	100	100
1268	1,75	60	40	367	366	80	87,2	8,9	0,3	1,3	1,6	2	100	5	100	0	100	100
N	11	12	11	12	12	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
x	2,14	119	241	520	130	129	62,3	33,1	1	1,3	2,3	2,4	75	32	64	20	93	80
DS	0,59	143	445	900	268	236	30,2	29,9	1,4	2,0	2,6	2,6	37	40	40	35	22	27

■ Les valeurs 100 représentent une valeur approximative minimale.

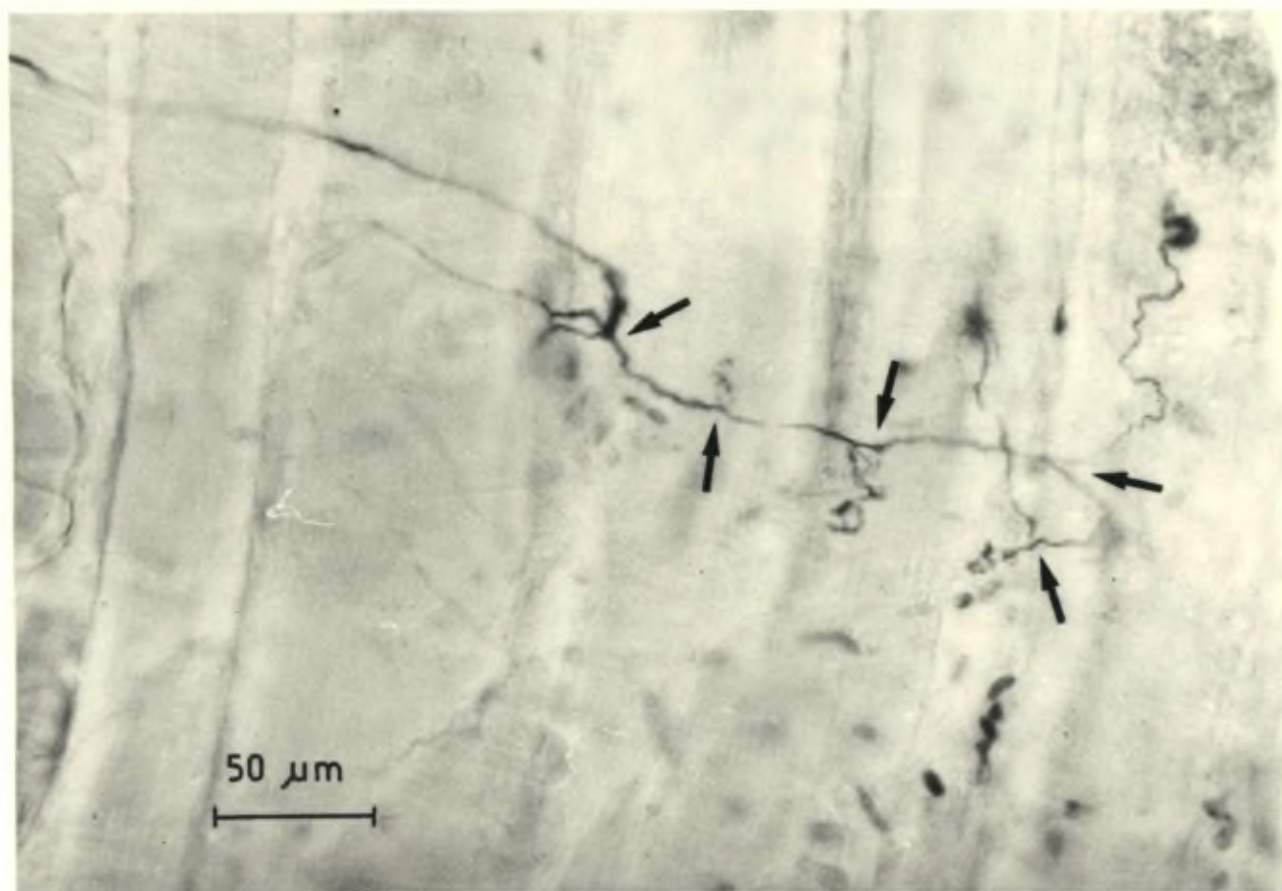


Fig. 71. Biopsie n° 1047. Exemple de ramification collatérale excessive (flèches) associée à un groupement histochimique vrai. (coloration vitale au bleu de méthylène).

Dans le groupe des prédominances de type la valeur du RIT reste normale, voire basse ($\leq 1,11/1$) chez les 7 patients myopathes. Dans le cas 1189 dont les images histochimiques ne se distinguent guère des tableaux observés dans les myopathies des ceintures le RIT atteint 2,25 permettant d'envisager le diagnostic de maladie de Kugelberg-Welander.

Les fibres à profil aberrant s'observent en proportion variable dans les deux groupes. Dans les prédominances du type I les préparations ne montrent que peu ou pas de fibres III puisqu'elles contiennent peu de fibres positives à l'ATPase myofibrillaire à pH 9,4. Inversement, dans le cas 1163 qui ne contient pas de fibres I le pourcentage des fibres III atteint sa valeur la plus élevée (18%).

La comparaison statistique des différents coefficients histochimiques des deux groupes ne montre pas de différence significative (tableau n° 43).

L'observation de ces cas pris individuellement appelle néanmoins les remarques suivantes :

Les champs groupés de fibres II sont souvent constitués par des éléments moins foncés à l'ATPase myofibrillaire à pH 9,4 que des fibres II normales (cas n° 1120, 1149, 1181) (fig. 72).

Des fibres II de tonalités différentes s'observent parfois au sein de la même plage de fibres groupées. Dans d'autres cas, des champs uniformes sont constitués par des fibres II trop pâles à l'ATPase pour pouvoir en déterminer le type sans le secours de la

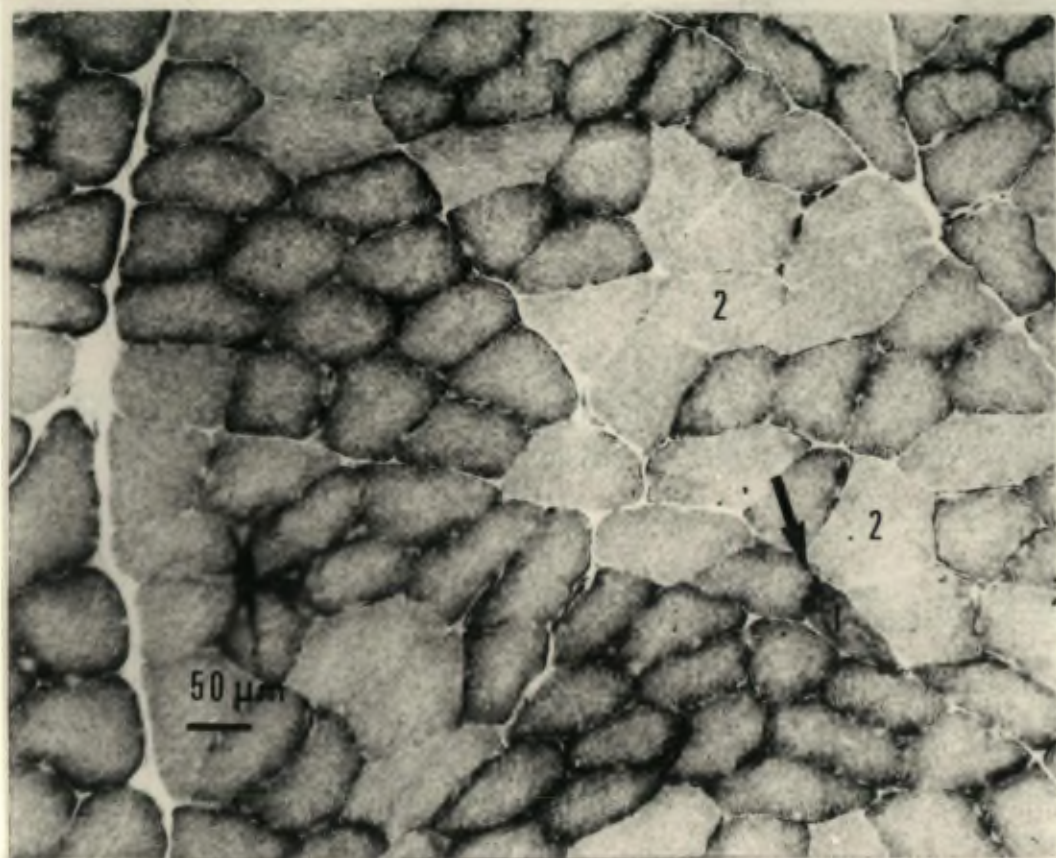
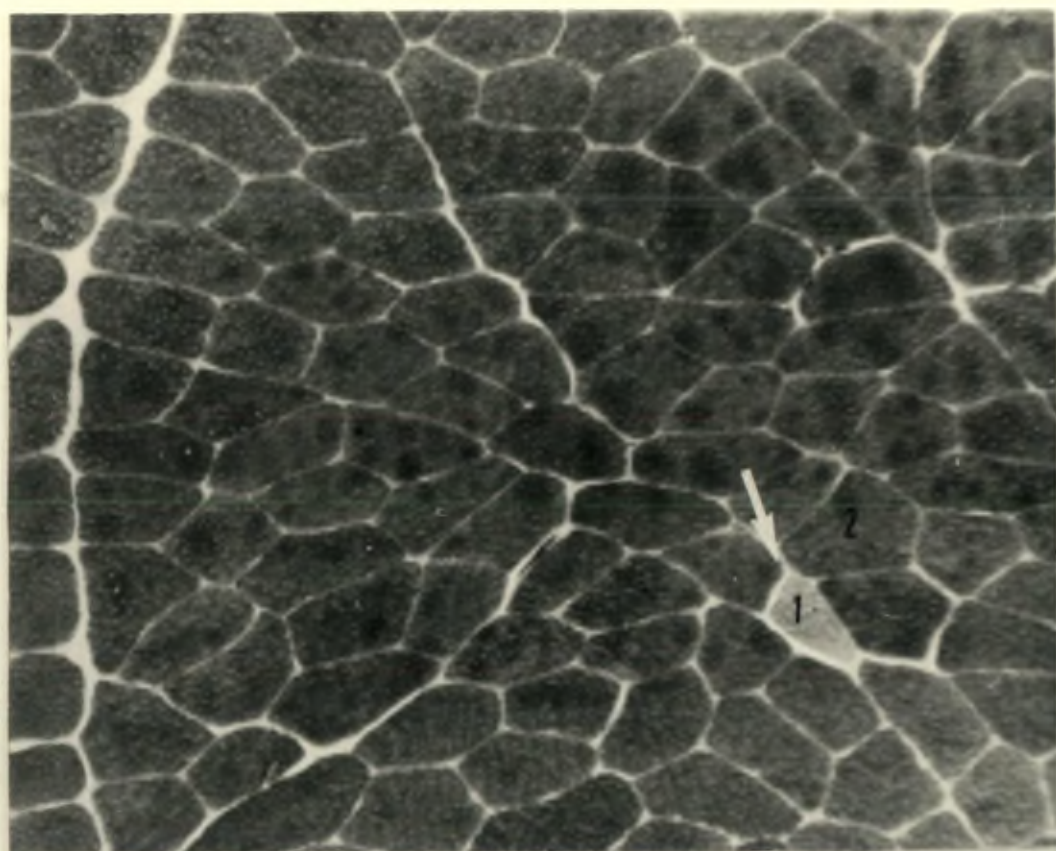


Fig. 72 et 73. Forme spinale de la maladie de Charcot - Marie (biopsie n° 1181).
Exemple de dissociation des images de groupement visibles à
l'ATPase myofibrillaire. Deux populations de fibres sont visibles
à la NADH - TR. Les fibres II sont relativement peu colorées
à l'ATPase myofibrillaire.

Coupes sèriées 1) ATPase myofibrillaire
2) NADH - TR

réaction ATPasique inversée. Ainsi, dans le cas 1181 (fig. 72 et 73) une seule fibre I apparaît foncée après préincubation à pH 4,6. Par comparaison les autres fibres ne sauraient donc être considérées comme des fibres I. Leur typage devient d'autant plus difficile qu'aux colorations oxydatives, elles se scindent en deux populations, les unes très pauvres et les autres beaucoup plus riches en enzymes. Compte tenu de discrètes variations dans l'intensité de coloration des fibres à l'ATPase à pH 9,4, les plus sombres correspondant aux fibres pauvres en enzymes oxydatifs, nous avons dénommé ces deux populations de fibres II et intermédiaires. Toutefois, les qualifier de fibres II et III n'eut pas été tout à fait illogique. Un tel tableau histochimique n'est jamais observé dans le groupe des sujets myopathes. Dans le cas 1253 cependant les fibres I ont une colorabilité beaucoup plus variable à la NADH - TR qu'à l'ATPase (fig. 31 et 32). Il en résulte une proportion élevée de fibres 0 mais les fibres pâles à l'ATPase ne sont pas subdivisées en deux populations distinctes à la NADH - TR.

4. Discussion.

Ces corrélations axono-enzymatiques vérifient l'opinion communément formulée selon laquelle le groupement des fibres musculaires est engendré dans les affections du système nerveux périphérique par un processus de ramification collatérale des axones

les moins atteints, qui restent susceptibles de réinnervier les fibres musculaires dénervées. (Kugelberg et al 1970). Les valeurs très élevées du RIT en présence d'images de groupement vérifient une telle hypothèse déjà étayée en 1969 par le travail de Morris qui montrait un parallélisme évident entre l'importance du groupement et celle de la ramification collatérale.

Dans notre série, l'exception observée dans le cas n° 1164 s'explique sur la base de l'hétérogénéité musculaire; le groupement apparaît en effet comme très focal sur un fond d'atrophie de type II et l'innervation a probablement été étudiée sur un fragment musculaire correspondant davantage au deuxième aspect histochimique qu'au premier.

L'observation d'images de groupement vrai permet donc de conclure à l'existence d'une dénervation sur des bases purement histochimiques.

Par contre, la distinction des prédominances de type dans les myopathies et dans les dénervations reste conjecturale à l'aide des seules réactions histochimiques. On peut néanmoins se demander s'il n'existe aucune caractéristique histochimique susceptible de fournir dans certains cas des arguments en faveur de l'origine neurale d'une prédominance de type.

Dans ce but, nous avons analysé la valeur de plusieurs particularités histochimiques observées dans ce matériel en tant

que critère de dénervation : il s'agit d'une part de fibres musculaires groupées en faisceaux d'un type indifférencié et d'autre part de champs uniformes à l'ATPase myofibrillaire en présence d'un aspect normal en échiquier aux enzymes oxydatifs.

1) chez les sujets myopathes, nous n'avons éprouvé aucune difficulté à déterminer le type des fibres musculaires contrairement à certains cas de dénervation. Toutefois, dans la littérature plusieurs observations de myopathies congénitales font mention d'images uniformes constituées par des fibres d'un type incertain (Dubowitz et Pearce 1960, Bethlem et al 1966, Bethlem et al 1971, Dubowitz et Roy 1970). Ainsi, Dubowitz et Roy décrivent dans leur cas n°1 des images uniformes de fibres foncées à la NADH diaphorase mais trop foncées à la phosphorylase et à l'ATPase myofibrillaire pour correspondre à de vraies fibres de type I. Le défaut de différenciation des fibres groupées ne saurait donc être considéré comme un critère dans le diagnostic histochimique des prédominances de type neurogènes.

2) la présence d'images de groupement à l'ATPase associées à un aspect en échiquier aux enzymes oxydatifs est illustrée par le cas n° 1181 (maladie de Charcot-Marie à forme spinale). Un tableau comparable n'a pas été observé dans nos cas de prédominance de type d'origine myopathique.

L'association d'une image de groupement à l'ATPase myofibrillaire et d'une image en échiquier normale aux enzymes oxydatifs pourrait se concevoir comme un stade de transition au cours d'un virage enzymatique lié à la réinnervation. Mais il s'agit d'une observation trop rare pour qu'elle puisse constituer un caractère différentiel utile dans le diagnostic des myopathies et des dénervations.

Il est donc difficile d'admettre qu'une prédominance de type soit liée à un processus de ramification collatérale sur des bases purement histochimiques. En effet, de telles images s'observent dans les myopathies en présence d'une valeur normale du RIT.

A cet égard, on peut citer le travail de Johnson et al (1973) qui tente de dégager des critères histochimiques permettant de distinguer les amyotrophies spinales des myopathies. Ils s'aperçoivent que dans certains cas où le diagnostic de myopathie a été posé sur la base de l'examen clinique ou électromyographique, il existe un groupement de type vrai, non biaisé par la prédominance de ce type. Cette observation reposant sur une étude quantitative très précise démontre la précarité des données histochimiques et souligne l'intérêt de l'étude de la ramification collatérale des axones moteurs. Il est certain que dans les cas où des discordances existent entre les données morphologiques et électromyographiques, cette évaluation permet d'établir la nature neurale ou musculaire de la maladie.

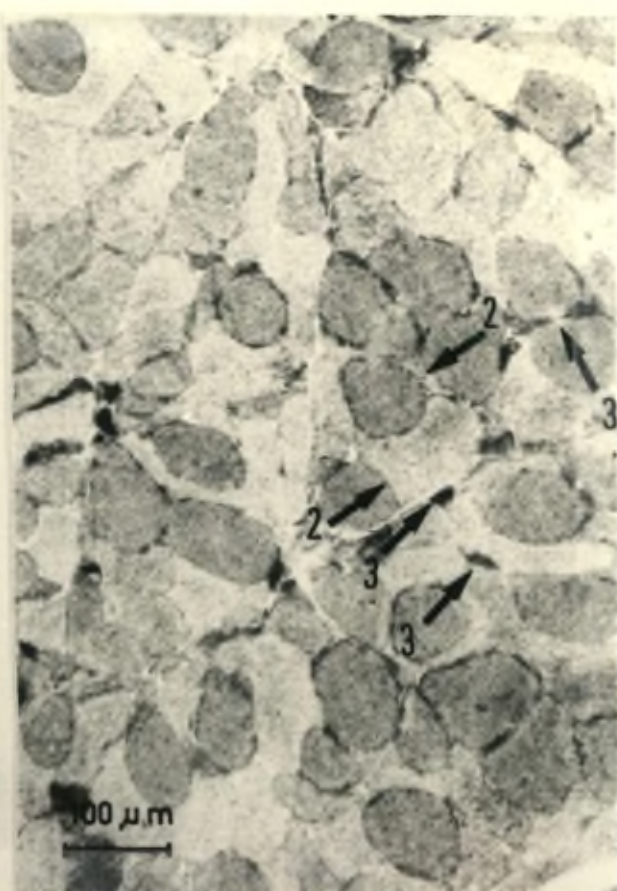
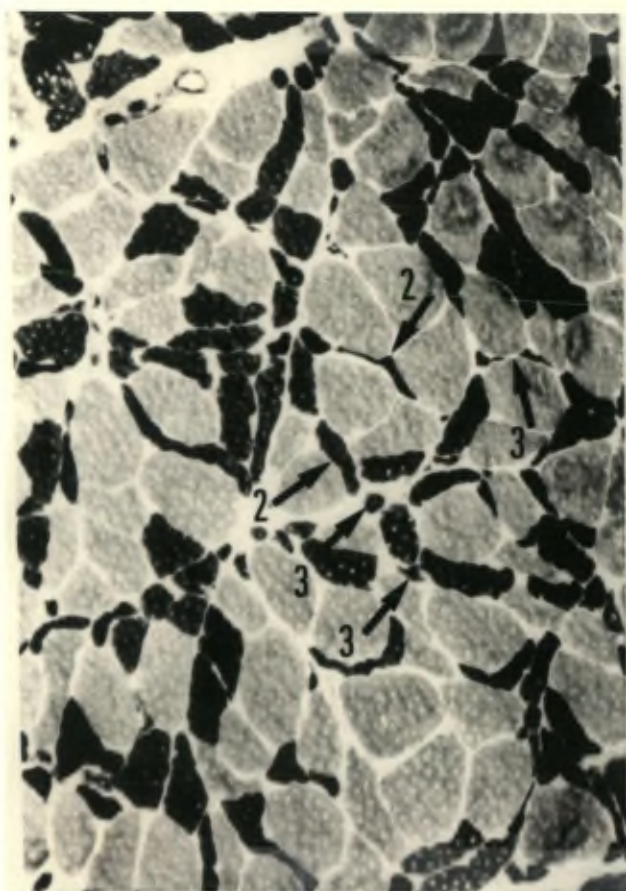
C. Atrophies sélectives d'un type de fibre, et particulièrement du type II.

1. Introduction.

L'existence d'affections où le processus d'atrophie musculaire touche sélectivement l'un ou l'autre type de fibres soulève l'éventualité d'une atteinte préférentielle des motoneurones correspondants.

L'atrophie de type II s'observe beaucoup plus fréquemment que celle du type I. En effet cette dernière caractérise essentiellement la dystrophie myotonique et le groupe des myopathies myotubulaires et centronucléaires. Edström (1970) l'a décrite également dans des cas d'atrophie du quadriceps secondaire à des traumatismes du genou. Expérimentalement on peut provoquer l'atrophie de type I par ténotomie du gastrocnémien de chat (Engel et al 1966). Chez l'homme, l'atrophie de type II s'observe dans les affections associées à de la cachexie, à un manque d'utilisation lié par exemple à des arthropathies, à l'immobilisation des malades ou à une corticothérapie prolongée.

Nous avons rapporté dans le chapitre III les résultats d'une investigation portant sur un groupe de malades porteurs d'atrophies musculaires imputables à ces différentes causes (nous les appellerons groupe I). L'examen neurologique de ces patients n'attirait pas l'attention sur une affection touchant le système nerveux périphérique. Leur caractère histochimique dominant



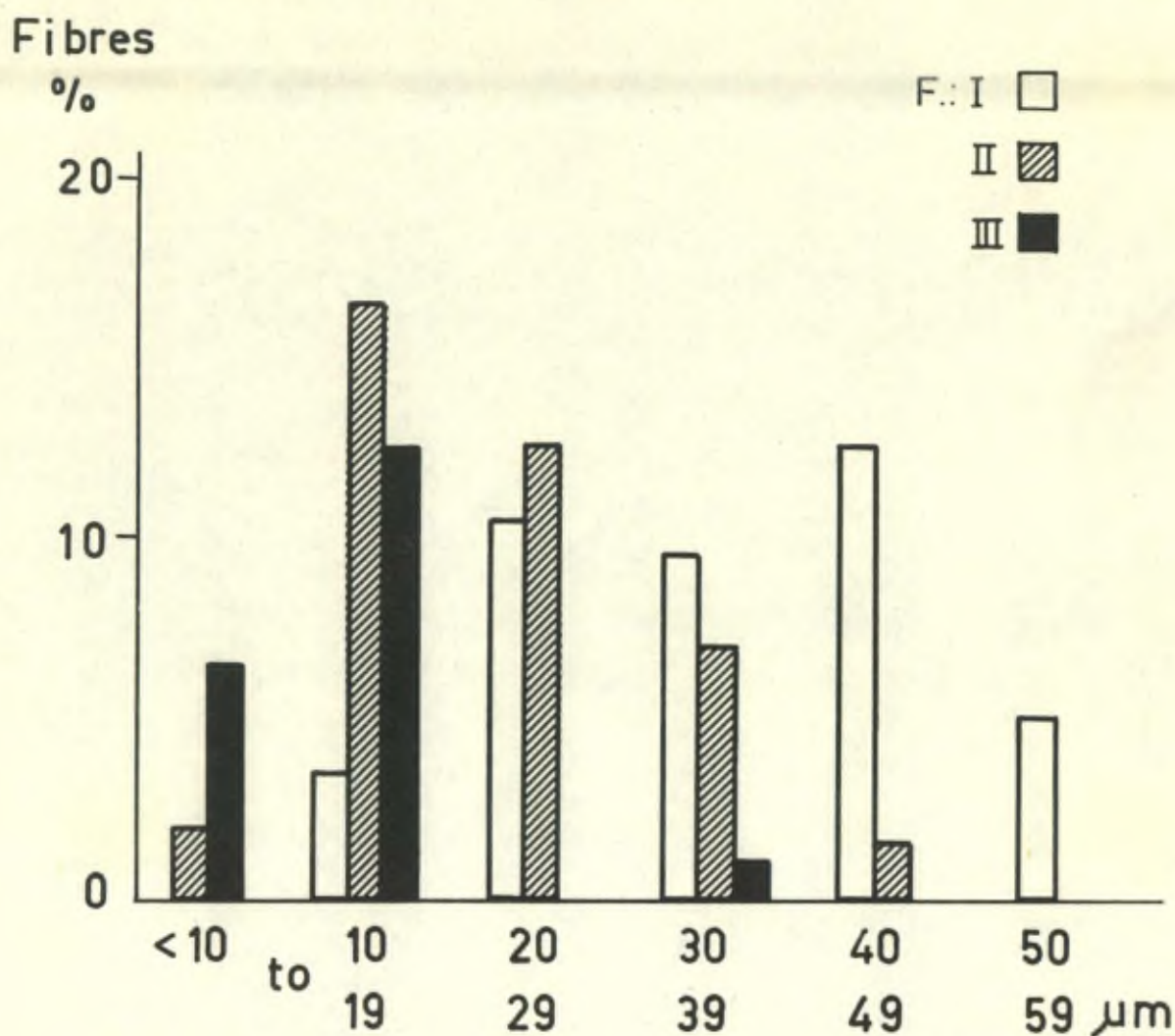


Fig. 74 - 75 et 76. Arthrite rhumatoïde (biopsie n° 1076). RIT : 1,38.

Fig. 74 et 75 : Les flèches indiquent les petites fibres III fortement positives à la NADH - TR (PF III). D'autres fibres atrophiées gardent un profil enzymatique normal (flèches 2). Les deux types de petites fibres ont un contour angulaire.
Coupes sériées 1) ATPase myofibrillaire
2) NADH - TR

Fig. 76 : Histogramme des diamètres des fibres musculaires

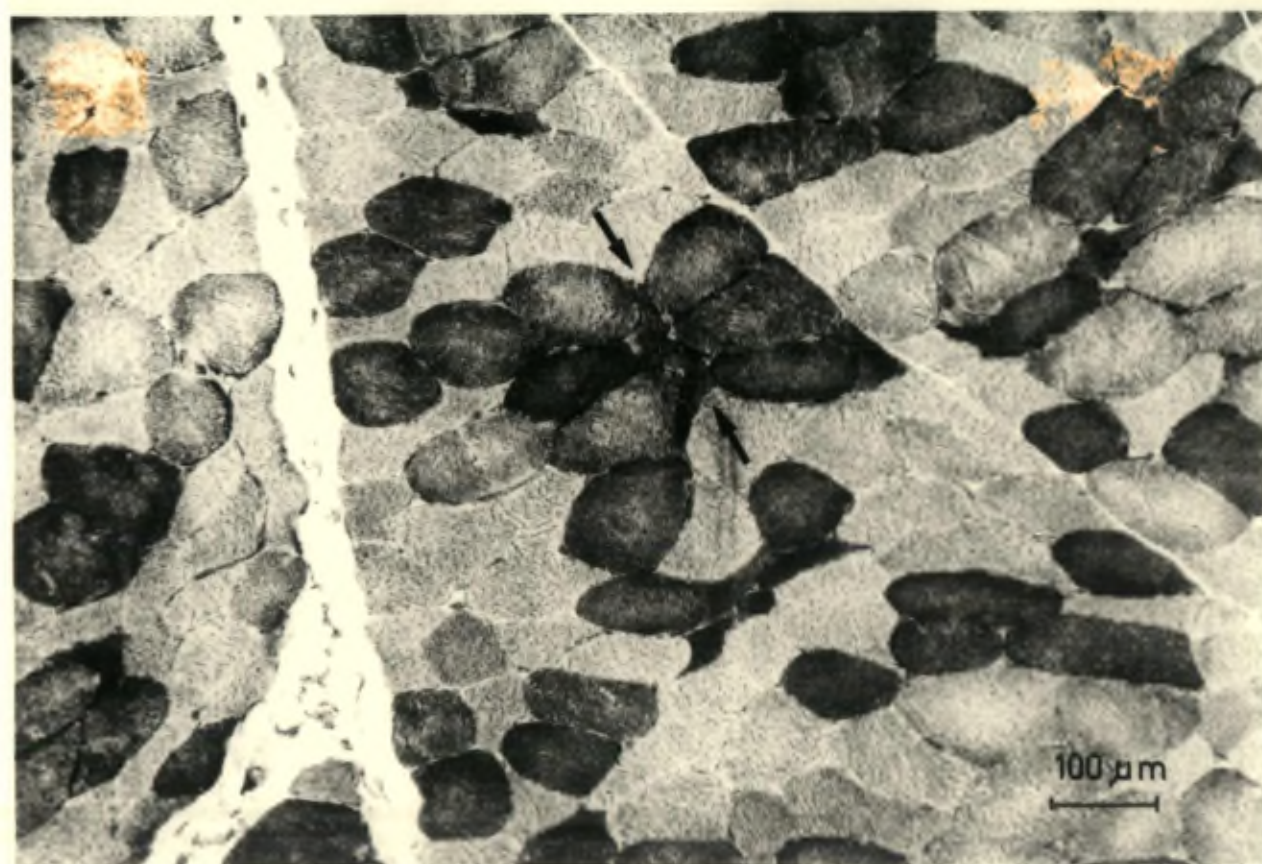
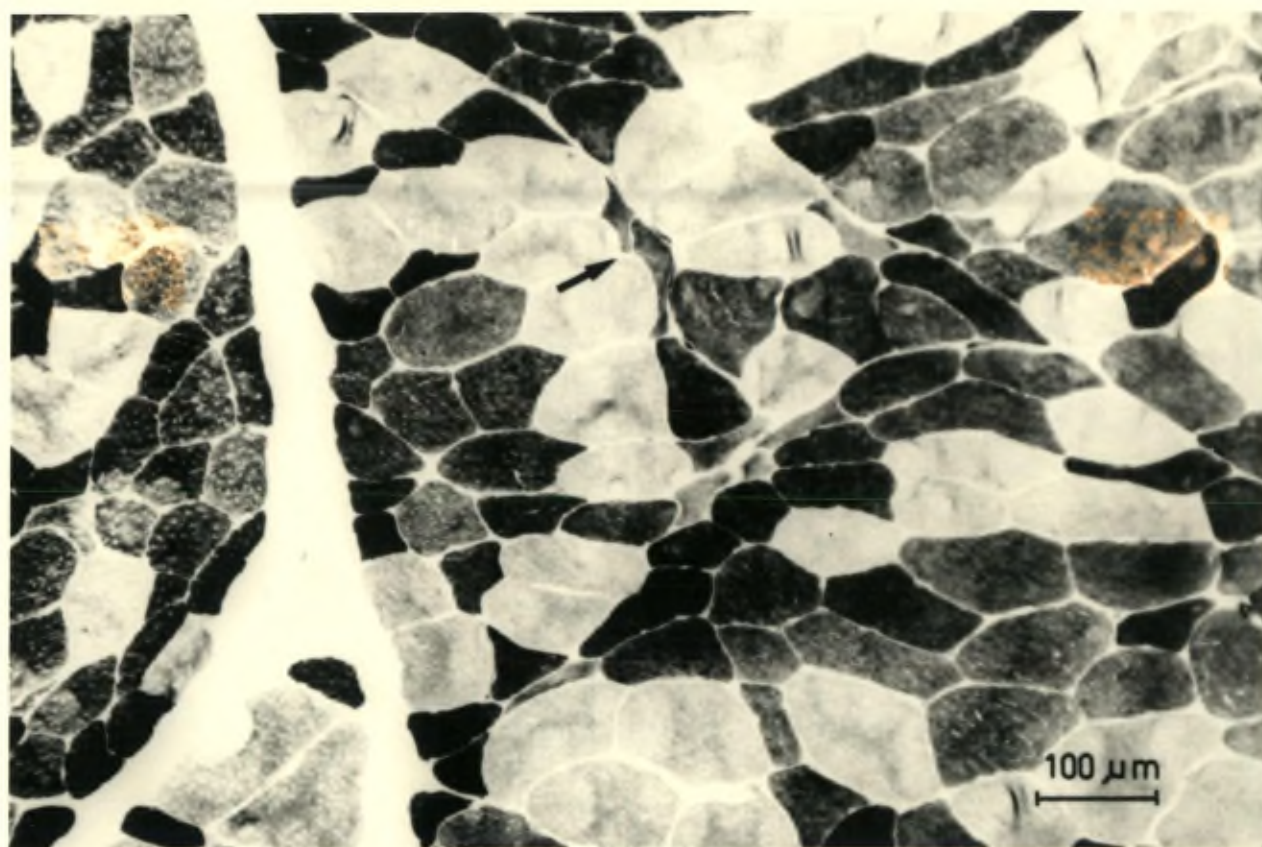


Fig. 77 et 78. Biopsie n° 1090. Atrophie de type II dans un cas de sclérose latérale amyotrophique. RIT : 1,45. Présence de petites fibres III. (flèches).

Coupes sériées 1) ATPase myofibrillaire
2) NADH - TR

TABLEAU 44

GROUPE II

<u>Diagnostic clinique</u>	<u>N° de la biopsie</u>
Polyneuropathies	859, 903, 961, 970, 1022, 1047 1125, 1137, 1150, 1176
Maladies du neurone moteur périphérique	971, 1061, 1090
Maladie de Charcot-Marie	898
Maladie de Kugelberg-Welander	1189
Polyradiculonévrite aigüe	1023, 1030

TABLEAU 45

GROUPE II (ATROPHIES II PAR DENERVATION). DONNEES MORPHOMETRIQUES.

		Coefficients d'atrophie et d'hypertrophie						Pourcentage des fibres de type						Coefficients de groupement						
N° biopsie et groupe clinique		RIT	A I	A II	A II+III	H I	H II	I	II	III	PF	III	III t	i	FC I	FC II	FCM	FE I	FE II	FEM
859	(I)	1,45	89	860	864	52	0	77,3	17,8	0	0,4	0,4	5,3	15	4	15	3	0	3	
898	(II)	1,46	80	970	992	0	7	45,3	52,8	0,8	1,2	2	0	10	12	12	0	1	1	
903	(I)	1,27	96	991	967	0	0	40,1	57,5	2,4	0	2,4	0	8	8	8	0	0	0	
961	(I)	1,36	118	1214	2024	0	0	38	35	0	27	27	0	12	30	30	2	14	14	
970	(I)	1,25	91	833	901	0	0	21,6	70,6	0	4	4	4	9	23	23	1	7	7	
971	(III)	2,0	32	359	576	0	46	15,2	76	1,5	7	8,5	0,5	6	30	30	0	12	12	
1022	(I)	1,73	202	?	1091	101	0	43,4	31,5	2,5	20	22,5	3	9	11	11	1	2	2	
1023	(I)	1,84	169	?	1023	0	0	35,7	?	+ [⊕]	+	+	+	11	15	15	2	2	2	
1030	(I)	1,27	240	?	1164	173	71	35,2	?	?	36	?	?	5	15	15	0	3	3	
1061	(III)	1,48	34	317	433	125	0	43,8	40,8	4	3,5	7,5	8	13	12	13	2	2	2	
1090	(III)	1,45	18	647	781	54	29	26,2	66,2	2,3	5,1	7,5	0	8	23	23	0	9	9	
1125	(I)	1,37	580	1035	1350	0	0	32,1	53,5	1,9	9,8	11,7	2,8	6	20	20	0	5	5	
1137	(I)	1,76	343	1357	1925	0	0	45,7	18,8	2,7	32,7	35,4	0	10	12	12	1	1	1	
1150	(I)	1,85	1673	1333	2754	0	0	24,6	21,1	1	45	46	8	9	21	21	0	3	3	
1176	(I)	1,65	1000	1918	1960	0	0	36,4	47,6	0	12,6	12,6	3,4	12	20	20	0	3	3	
1189	(II)	2,25	436	1667	2167	1431	167	94	3	1	2	3	0	150	4	150	100	0	100	

⊕ Les pourcentages de fibres à profil enzymatique aberrant n'ont pas pu être exprimés par une valeur numérique précise. Elles étaient néanmoins nombreuses, mais certaines ne pouvaient être identifiées (Ainsi les cas 1023 et 1030 ont été inclus dans ce matériel. Ils interviennent dans les moyennes des coefficients représentés par une valeur numérique).

TABLEAU 46

COMPARAISON DES GROUPES I ET II

		COEFFICIENTS D'ATROPHIE ET D'HYPERTROPHIE						POURCENTAGE DES FIBRES						COEFFICIENTS DE GROUPEMENT					
		RIT	A _I	A _{II}	A _{II+III}	H _I	H _{II}	I	II	III	Pf _{III}	III _t	i	FC _I	FC _{II}	FCM	FE _I	FE _{II}	FEM
Groupe I	N	25	25	24	25	25	25	25	25	24	24	24	25	25	25	25	25	25	25
	$\bar{x}$	1,16	258	1145	1265	27	2	38,8	55,6	1,0	3,9	4,9	0,9	11	18	22	3	4	7
	DS	0,10	346	751	779	71	9	16,9	17,6	2,0	5,8	6,6	1,3	10	9	9	8	4	8
Groupe II	N	16	16	13	16	16	16	16	14	14	15	14	14	16	16	16	16	16	16
	$\bar{x}$	1,59	325	1039	1311	121	20	40,9	42,3	1,4	13,7	13,6	2,5	18	16	26	7	4	10
	DS	0,29	442	466	656	354	44	19,8	22,0	1,2	14,7	13,9	2,9	35	8	34	25	4	24
Test de la médiane	t	18,39	0,20	0,01	0,04	0,05	1,24	0,20	4,92	2,83	2,08	2,83	0,26	0,32	0,50 ^x	0,05	0,094	0,54	0,34
	P	<0,01	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0,05	NS?	NS	NS?	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

^x Les coefficients FC_{II} dont les distributions sont gaussiennes ont été comparés par le test de Student

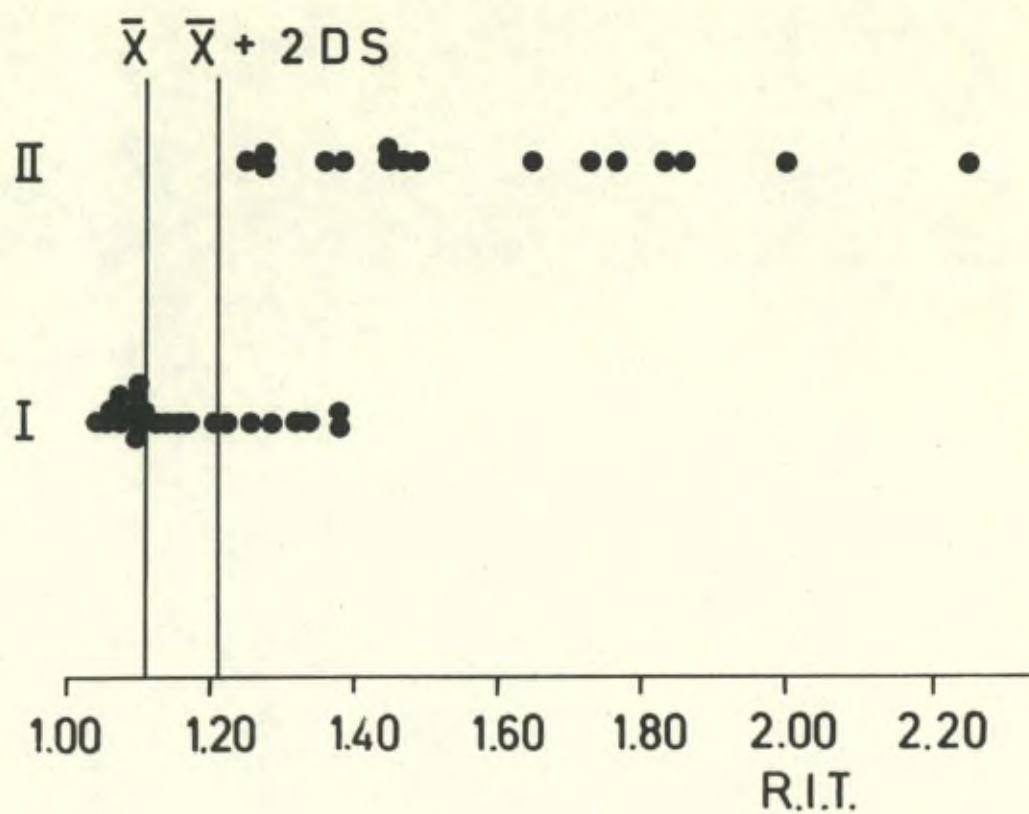


Fig. 79. Distribution du RIT dans les groupes I et II.

d'hypertrophie et de groupement n'apparaissent pas comme significativement différents, de même que la proportion des fibres I. Celle des fibres II est significativement abaissée dans le groupe des dénervations. Les taux des fibres à profil histoenzymatique aberrant ne diffèrent pas significativement bien que les petites fibres III soient sensiblement plus nombreuses dans le groupe II.

Comme le groupe I comprend 7 patients dont le RIT était anormalement élevé nous avons voulu vérifier si ces anomalies de l'innervation motrice pouvaient être mises en rapport avec des modifications histochimiques spécifiques. Nous avons donc comparé les biopsies dont le RIT est normal (groupe IA) à celles dont il est augmenté (groupe IB). Les résultats de cette comparaison sont exprimés par le tableau 47 . Ici encore le nombre des P F III est très significativement augmenté dans le groupe IB. Les coefficients d'atrophie des fibres II et des fibres II + III sont plus élevés dans le groupe IB mais cette différence n'atteint pas la limite de la signification.

La corrélation entre l'élévation du RIT et la présence de P F III est encore confirmée par la comparaison du RIT moyen des biopsies avec et sans P F III. Cette valeur est anormalement élevée dans les biopsies qui contiennent des P F III et significativement différente du RIT moyen pour les biopsies qui n'en contiennent pas (fig. 80, tableau 48).

TABLEAU 47

COMPARAISON DES SOUS-GROUPES I_A ET I_B

		Coefficients d'atrophie et d'hypertrophie						Pourcentages des fibres						Coefficients de groupement					
		RIT	A _I	A _{II}	A _{II} + III	H _I	H _{II}	I	II	III	PF _{III}	III t	i	FC _I	FC _{II}	FCM	FE _I	FE _{II}	FEM
Groupe A	$\bar{x}$	1,10	272	1068	1114	13	0,8	37,3	59,1	0,9	1,9	2,8	1,0	11,1	17,7	21,1	2,8	3,9	6,3
(18 cas)	DS	0,04	367	754	730	24	2,4	16,8	16,5	2	4,2	5,5	1,2	10,5	8,6	9,9	9,3	3,7	9,0
Groupe B	$\bar{x}$	1,31	223	1554	1653	65	6	42,6	46,8	1,1	8,8	9,9	0,8	12,3	17,6	23,6	2,9	4,6	7,3
(7 cas)	DS	0,06	309	842	820	127	16	17,7	18,5	2,0	6,4	6,6	1,6	9,3	10,4	5,6	5,0	3,9	3,5
test		(M)	(M)	(M)	(M)	(M)	(M)	(S)	(S)	(M)	(M)	(M)	(M)	(S)	(S)	(D)	(M)	(M)	(M)
statisti-	t	9,419	0,588	0,8067	1,033	0,003	0,2172	0,6959	1,621	0,6588	7,261	7,261	0,896	0,2596	0,024	0,8	0,074	0,015	0,389
que	niv.																		
	signif.	✕ ✕	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	✕ ✕	✕ ✕	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S

Les tests utilisés sont représentés par les abréviations suivantes : M pour le test de la médiane,

S pour le test de Student et D pour le test de Darmais.

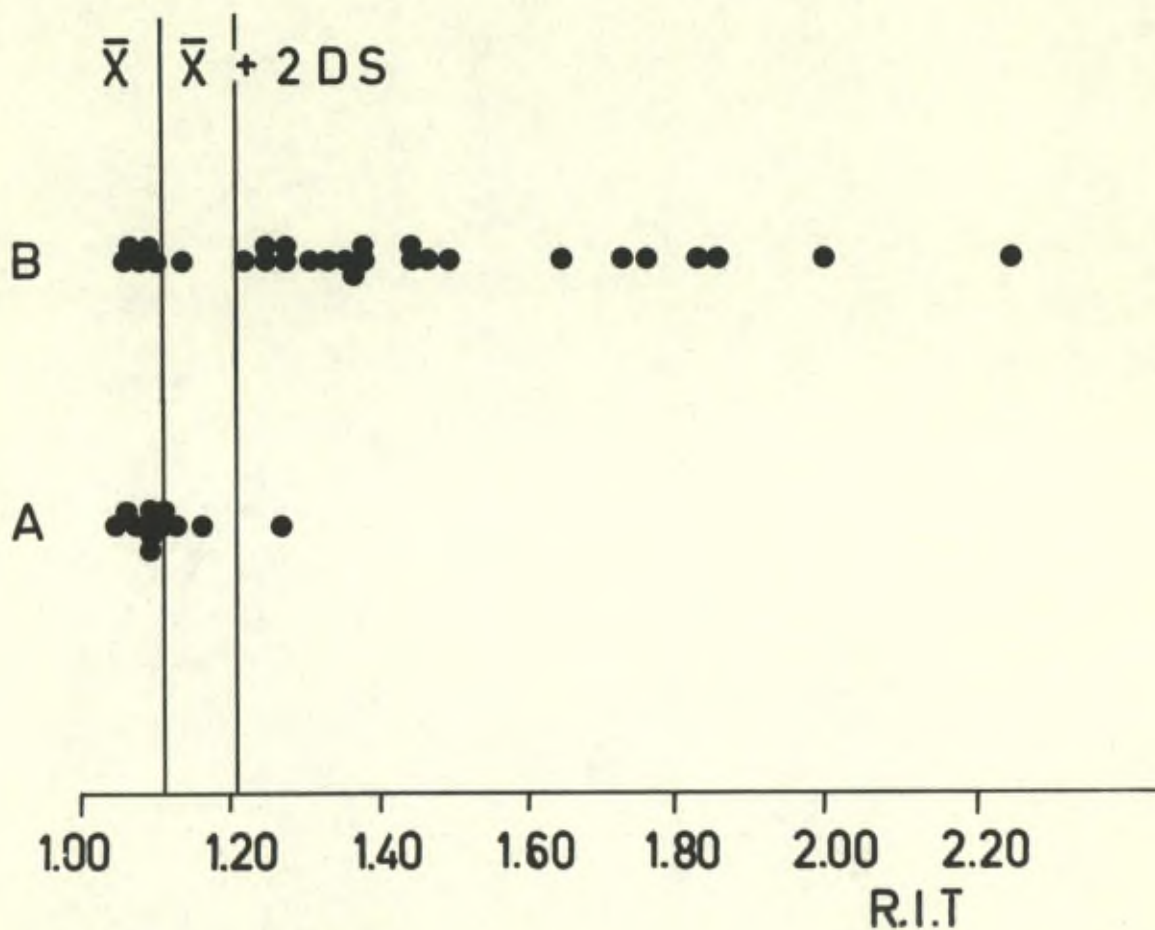


Fig. 80. Distribution du RIT en fonction de la présence de petites fibres III.
 A. biopsies sans PF III
 B. biopsies avec PF III
 ($\bar{X}$: valeur moyenne des contrôles)

TABLEAU 48

COMPARAISON DES RIT DES DEUX GROUPES AVEC ET SANS PF III

RIT
(moyenne $\pm$ DS)

Test de la médiane

Groupe sans

PF III

1,11 $\pm$ 0,05

t = 8,421

P < 0,01

Groupe avec

PF III

1,39 $\pm$ 0,26

3. Discussion.

L'atrophie de type II pourrait résulter d'une fragilité anormale des motoneurones ou des fibres musculaires de ce type.

Dans 17 cas au moins sur 25, l'atrophie de type II par manque d'utilisation ne s'accompagne d'aucune altération visible de l'innervation motrice, alors que le RIT est anormalement élevé dans tous nos cas d'atrophie de type II sur dénervation cliniquement décelable. Ceci démontre que dans 17 cas au moins il n'existe pas de dénervation dans le sens conventionnel d'une dégénérescence des axones. Cependant, dans les 7 cas du groupe I où l'on observe une élévation du RIT les coefficients AII et AII + AIII sont en moyenne plus élevés que dans le groupe IA, encore que cette différence ne soit pas tout à fait significative. Néanmoins, on pourrait encore considérer que l'atrophie de type II est liée à une déficience d'un facteur trophique d'origine neurale et qu'un accroissement de la ramification collatérale n'apparaît que dans les formes les plus graves.

Cependant, une autre interprétation peut être envisagée et l'on peut considérer que les atrophies de type II les plus marquées avec élévation du RIT sont causées par une neuropathie subclinique en plus des facteurs métaboliques et d'immobilisation qui conditionnent l'atrophie II. En faveur de cette hypothèse, nous citerons le cas 1104 du groupe IB qui avait un éthylisme important. La patiente n° 1093 avait une affection néoplasique et des neuropathies subcliniques ont été rapportées dans ces

diverses conditions (Coërs et Hildebrand 1965, Hildebrand et Coërs 1967). Quatre autres patients étaient atteints d'arthrite rhumatoïde dont on connaît les complications parfois graves au niveau du système nerveux périphérique. Enfin, un discret ralentissement des vitesses de conduction motrices a été observé chez 2 de ces 7 patients; néanmoins l'étiologie dominante de leurs atrophies résidait dans une corticothérapie prolongée associée à de l'immobilisation.

Le critère histochimique qui montre la meilleure corrélation avec l'élévation du RIT est représenté par les petites fibres III. Celles-ci constituent donc un excellent index de dénervation, dans la mesure où on ne les identifie pas par leur profil angulaire mais par leur richesse simultanée en ATPase myofibrillaire ou en NADH - TR. En effet, la plupart des fibres II atrophiques pauvres en enzymes oxydatifs ont un profil angulaire mais ne correspondent pas nécessairement à des anomalies de l'innervation motrice. En effet, la comparaison des pourcentages de fibres angulaires dans les groupes IA et IB ne montre pas de différence statistiquement significative. Le profil angulaire ne doit donc pas être considéré comme un critère de dénervation ainsi que l'a postulé Engel (1965, 1967). Seule l'absence de relation réciproque entre les enzymes oxydatifs et l'ATPase doit constituer un critère de dénervation.

En conclusion, la présence de petites fibres III et d'une augmentation de la ramification collatérale dans certaines atrophies

de type II indique l'existence d'une dénervation, qu'il s'agisse d'une neuropathie subclinique associée à d'autres facteurs modifiant le métabolisme des fibres II ou au contraire d'une atrophie neurale primitive se traduisant par une atrophie du type II.

Cependant, l'atrophie sélective du type II n'est pas nécessairement associée à une atteinte neurale puisqu'on peut l'observer en l'absence de petites fibres III et d'élévation du RIT (Telerman - Toppet et Coërs 1975)

D. Essai d'interprétation des fibres au profil enzymatique aberrant.

1. Introduction.

Dans le chapitre III, les fibres à profil enzymatique aberrant ont fait l'objet d'une évaluation quantitative dans les différentes classes d'affections neuro-musculaires. Nous en avons observé un nombre plus élevé que chez les sujets normaux dans la plupart des conditions mentionnées au tableau 49.

La présence de fibres III et intermédiaires dans les maladies qui touchent le système nerveux périphérique pourrait s'expliquer par un virage enzymatique des fibres musculaires dénervées et réinnervées par un axone d'un autre type (Telerman - Toppet et Coërs 1971) . Or, l'observation de telles fibres en nombre parfois important dans d'autres maladies, les myopathies en particulier, nous force à reconsidérer cette interprétation et à envisager d'autres hypothèses :

1) les fibres III et intermédiaires représentent des anomalies non spécifiques pouvant relever de causes diverses, y compris la réinnervation collatérale.

TABLEAU 49

PROPORTION DES FIBRES A PROFIL ENZYMATIQUE ABERRANT DANS LE MATERIEL ETUDIE (%)

	Fibres III		Petites fibres III		Fibres III totales		Intermédiaires	
	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS	$\bar{x}$	DS
Témoins	0,36	0,70	0,07	0,35	0,43	0,89	0,84	1,63
Neuropathies	2,5	5,4	8,2	11,8	9,8	12,0	1,6	1,8
	NS ?		* *		* * *		*	
Maladies génétiques	1,4	1,8	3,3	9,2	4,7	10,5	11,5	23,1
	NS ?		* *		*		NS	
Scléroses latérales amyotrophiques	5,2	5,5	9,7	11,1	14,9	12,4	3,5	2,8
	*		* *		* *		*	
Myopathie de Duchenne	12,8	7,5	7,2	4,6	20,1	8,1	7,5	4,5
	* *		* *		* *		* *	
Dystrophie myotonique	5,2	5,7	3,0	5,9	8,1	8,3	2,6	2,0
	NS ?		*		NS ?		NS	
Myopathies des ceintures	2,6	2,4	1,9	3,1	4,5	4,4	1,3	1,7
	NS		* *		NS		NS	
Myopathies facio-scapulo-humérales	3,2	2,4	15,5	29,8	18,7	30,1	5,5	6,4
	NS ?		* *		NS ?		NS	
Polymyosites	2,9	5,5	3,6	4,2	6,5	9,3	3,6	4,6
	NS		* *		NS		NS	

Les niveaux de signification mentionnés concernent la comparaison avec le groupe témoin.

2) elles confirment au contraire le rôle du système nerveux périphérique dans le déterminisme des myopathies, rôle déjà postulé par certains histologistes (Engel 1970) et électrophysiologistes (Mc Comas et Sica 1970, Desmedt et Borenstein 1973 et 1976). La signification de chacun de ces types de fibres sera donc discutée en corrélation avec les données fournies par l'étude de l'innervation motrice terminale.

2. Fibres III

a. Fibres III et sujets normaux.

Quelque soit la signification des fibres III, leur proportion reste minime dans le groupe des sujets témoins, même chez ceux dont les coefficients d'atrophie s'écartent des limites normales mais dont l'étude de l'innervation motrice ne révèle aucune anomalie.

b. Fibres III et maladies musculaires à déterminisme neural.

Dans les dénervations partielles, la réinnervation collatérale des fibres musculaires dénervées par un axone de l'autre type induit une inversion progressive de son profil enzymatique initial et aboutit à la formation des images de groupement. Les stades intermédiaires entre l'aspect normal en échiquier et les images de groupement n'ont jamais été clairement définis et n'ont guère retenu l'attention des histochimistes.

L'accroissement du nombre de fibres à réaction intermédiaire à la seule NADH - TR a cependant été considéré par Morris dès 1970 comme le témoin de cette transformation. On peut admettre que les fibres III représentent un stade de transition dans l'inversion du profil enzymatique d'une fibre musculaire réinnervée par un axone de l'autre type. Leur taux inférieur à 1% dans le muscle normal leur confère un degré de spécificité supérieur à celui des fibres intermédiaires de Morris qui atteignent déjà un pourcentage de 10,9 dans le muscle normal.

Les fibres III considérées individuellement sont identiques quel que soit le sens de leur transformation. Leur inclusion au sein de groupes de fibres d'un type donné indique le sens de la transformation dont elles font l'objet. L'inclusion de fibres III dans un groupe de fibres riches en NADH - TR indique que le terme de cette transformation sera une fibre I. Inversement, leur inclusion dans un îlot de fibres riches en ATPase myofibrillaire témoigne de leur transformation du type I en fibres II. L'existence de stades de transition au cours du virage enzymatique des fibres musculaires est bien démontrée par nos expériences d'écrasement du nerf sciatique de rat et a été confirmée depuis lors par des expériences similaires de Strugalska et Kaminska (1974) . Les muscles des mammifères de laboratoire se prêtent malheureusement mal à la production expérimentale de vraies fibres III puisqu'à l'état normal ils contiennent déjà des fibres C riches en ATPase myofibrillaire et en NADH - TR.

Une autre interprétation des fibres III pourrait résider dans l'hyperneurotisation d'une fibre musculaire par deux axones de type différent mais une telle observation n'a jamais été faite chez l'homme et nous n'avons jamais obtenu la preuve histologique d'un tel processus (Coërs 1955,2, 1962). Les fibres III constituent donc plus vraisemblablement un stade préalable à l'installation du groupement puisque des formes transitionnelles ont été mises en évidence expérimentalement au cours du virage enzymatique qui précède l'apparition du groupement (Warzawski et al 1975). Sur du matériel biopsique humain, Morris (1970) avait déjà étudié des fibres intermédiaires en fonction de l'intensité de la ramification collatérale : elles étaient très nombreuses dans des cas de dénervation à RIT peu élevé ne montrant pas de groupement. Au contraire, leur proportion était la plus basse dans les cas où un groupement important était associé à un RIT très élevé : elles tendent donc à disparaître dans les muscles qui ont atteint le stade terminal de leur réinnervation.

Contrairement au groupement qui implique un processus de ramification collatérale survenu à un moment indéterminé, les fibres III indiquent au contraire le caractère dynamique de cette transformation et mesurent l'intensité du processus de régénération collatérale au moment du prélèvement musculaire.

Cette interprétation n'est pas valable pour les fibres III de petit calibre qui peuvent aussi bien représenter des fibres dénervées d'emblée, ou réinnervées depuis peu ou encore secondairement dénervées après réinnervation collatérale.

En effet, les nombreuses petites fibres III de la maladie de Werdnig-Hoffmann ne sont pas le témoin d'un processus de réinnervation puisque les préparations au bleu de méthylène ne contiennent presque aucun axone.

c. Relation entre la proportion des fibres III et le RIT.

Nous avons observé des fibres III en proportion excessive non seulement dans les affections du système nerveux périphérique mais dans toutes les myopathies indiquées au tableau 49 ainsi que dans certains cas de myopathies congénitales, de myasthénie ou d'atrophie de type II. Le pourcentage des fibres III (de calibre supérieur à 25 μm) n'atteint toutefois un niveau de signification par rapport au groupe témoin que dans les groupes des S.L.A. et des myopathies de Duchenne. Dans ces différents groupes, on rencontre occasionnellement des valeurs accrues du RIT sans correspondance obligatoire avec une proportion augmentée de fibres III.

Pour préciser ces corrélations en éliminant le facteur d'hétérogénéité musculaire, nous avons considéré dans notre matériel biopsique les groupes des affections du système nerveux périphérique et les atrophies de type II. Ces biopsies ont été

scindées en trois classes selon des valeurs croissantes du RIT. Le tableau 50 fournit les valeurs moyennes des fibres à profil aberrant pour ces différentes classes.

Les données morphométriques des trois groupes ont été soumises à une comparaison statistique dont le résultat est aussi représenté au tableau 50 . Le pourcentage des fibres III et des fibres III totales est significativement plus faible dans le groupe A à RIT normal, par rapport au groupe B. Pour les fibres III totales, cette différence reste significative pour les groupes A et C. Toutefois entre les groupes B et C, aucune différence significative n'apparaît, indiquant que la proportion des fibres III, PF III et III t ne dépend pas de l'importance de la réinnervation collatérale mesurée par le RIT.

Enfin, la signification de ces deux variables (RIT et fibres III) n'est pas la même. Le RIT est susceptible de se modifier au cours du temps si de nouvelles poussées de dégénérescence axonale induisent de nouvelles tentatives de réinnervation. Toutefois, en présence d'un processus stabilisé, il sera le témoin d'une ramification collatérale survenue parfois bien longtemps avant la date du prélèvement musculaire. Les fibres III témoignent au contraire d'une ramification collatérale en activité, surprise au moment où elle induit le virage enzymatique des fibres musculaires réinnervées. La signification différente de ces deux phénomènes permet d'expliquer certaines valeurs discordantes : un RIT élevé associé à une faible proportion de fibres III

TABLEAU 50

PROPORTION DES FIBRES A PROFIL HISTOCHIMIQUE ABERRANT EN FONCTION DE L'IMPORTANCE DE LA RAMIFICATION COLLATERALE

Valeur du RIT		Fibres III	Petites fibres III	Fibres III totales	Fibres intermédiaires
Groupe A	N	24	24	24	24
≤ 1,21	$\bar{x}$	0,83	1,55	2,4	1,7
	DS	1,8	3,6	4,7	2,9
Groupe B	N	45	46	45	45
1,22 à 1,80	$\bar{x}$	3,1	7,0	9,5	2,9
	DS	5,3	10,1	10,6	8,5
Groupe C	N	14	15	14	14
> 1,80	$\bar{x}$	1,8	8,3	10,4	5,2
	DS	2,4	13,0	14,4	9,2
Comparaison par le test de la médiane					
Groupes A et B	t	7,206	3,702	9,15	0,02062
	p	<0,01 * *	<0,1 NS ?	<0,01 * *	<0,9 NS
Groupes A et C	t	1,584	2,084	5,542	1,018
	p	<0,3 NS	<0,2 NS	<0,02 *	<0,5 NS
Groupes B et C	t	0,00779	0,0053	0,0545	0,2752
	p	<0,95 NS	<0,95 NS	<0,9 NS	<0,7 NS

témoignera plutôt en faveur d'un processus lésionnel ancien, stabilisé ou très chronique, dans lequel la régénération collatérale a parfaitement compensé la dégénérescence des axones. La maladie de Charcot-Marie dont l'évolution s'étend sur des dizaines d'années en constitue un exemple. Au contraire, la sclérose latérale amyotrophique qui aboutit en 1 à 2 ans à une atrophie très sévère du système musculaire sera associée à un RIT moins élevé mais à une plus grande proportion de fibres III indiquant le caractère dynamique et permanent des tentatives de régénération.

d . Fibres III et myopathies.

Une théorie neurale univoque des fibres III se heurte d'emblée à la constatation de nombreuses fibres simultanément positives pour les 2 enzymes dans toutes les classes de myopathies. Ce fait était déjà mentionné par Dubowitz et Pearse en 1968 mais ces auteurs utilisaient la phosphorylase et non l'ATPase myofibrillaire. En 1970, Bell et Conen définissaient également leurs fibres III en fonction d'une positivité simultanée pour la phosphorylase et la succino-déhydrogénase. Chez 7 enfants atteints de myopathie de Duchenne, ils observaient $48,5\% \pm 5,5\%$ de fibres III. Leur groupe témoin était constitué par 6 enfants atteints de déficits musculaires discrets et d'hypotonie. Chez ces malades la proportion de fibres III atteignait néanmoins $28,3\% \pm 4,8$. La différence entre ces deux valeurs est statistiquement significative à un niveau compris

entre 0,01 et 0,0125. Une proportion élevée (14%) de fibres musculaires positives à l'ATPase myofibrillaire et à la NADH - TR a été également décrite par Baloh et Cancilla (1972) dans la myopathie de Duchenne sous la dénomination de fibres II C. Nienhuis et al en observaient dès 1967 dans un cas de myopathie à bâtonnets.

L'association de neuropathies a été décrite dans certaines myopathies et est bien démontrée dans les cas de la dystrophie myotonique (Borenstein et al 1977) et du syndrome oculo-crânio-somatique (Shy et al 1967, Gonatas 1967, Drachman 1968).

Dans leur étude comparative des myopathies et des affections du neurone moteur périphérique, Panayotopoulos et Scarpalezos (1976,1)n'observent des anomalies électrophysiologiques de type neural que dans la maladie de Steinert parmi les myopathies.

Si des valeurs occasionnellement élevées du RIT se rencontrent parfois dans la dystrophie myotonique, les myopathies des ceintures et la myopathie facio-scapulo-humérale et permettent éventuellement d'accréditer une influence neurale dans ces maladies, par contre, toutes les valeurs du RIT restent normales dans la maladie de Duchenne. Néanmoins, si l'on admet que des fragments de fibre musculaire isolés par nécrose focale peuvent être réinnervés par des axones privés de leur fibre musculaire dégénérée (Desmedt et Borenstein 1973 et 1976), on pourrait postuler que ce processus donne lieu à des virages enzymatiques comme les dénervations.

Cette hypothèse s'oppose cependant aux observations de Ringel et al (1976). Ces auteurs étudient la proportion des fibres dénervées par la méthode de l'alpha-bungarotoxine-immunoperoxydase et ils n'observent que quelques fibres dénervées chez 1/4 de leurs malades atteints de myopathie de Duchenne (3 cas sur 12) alors qu'un nombre plus élevé de fibres dénervées apparaît dans plus de la moitié des neuropathies étudiées.

Or, la proportion des fibres III atteint 12,8% dans nos cas de myopathie de Duchenne alors que le taux maximal dans les dénervations ne dépasse pas 5,5% dans le groupe des S.L.A. Il est donc peu probable que leur mécanisme d'apparition repose aussi sur un processus de réinnervation alors que l'étude de l'innervation motrice ne révèle pas de ramification excessive. Il paraît plus logique de considérer que la maladie de Duchenne atteint les fibres musculaires et les rend incapables de se différencier dans le sens indiqué par l'axone. Les faisceaux d'arguments accumulés en faveur d'une atteinte de la perméabilité membranaire dans cette affection (Mokri et Engel 1975, Rowland 1976) contribuent à cette interprétation.

3. Fibres intermédiaires.

Ces fibres n'ont été définies que par leur coloration intermédiaire à l'ATPase myofibrillaire. Leur taux d'enzymes oxydatifs est variable, le plus souvent intermédiaire ou élevé à la NADH - TR. Elles sont très rares chez les sujets normaux,

mais leur proportion s'élève dans notre groupe témoin par l'introduction de patients dont les coefficients d'atrophie s'écartent des valeurs normales (tableau 6). Cette notion est illustrée également par le tableau 50 : le groupe A qui comporte de nombreux cas d'atrophie par manque d'utilisation sans anomalies de l'innervation, ne se distingue pas significativement des autres groupes où celle-ci est atteinte.

Dans les neuropathies, la signification des fibres i paraît semblable à celle des fibres III. Elles pourraient correspondre à un stade de transition dans le virage enzymatique des fibres musculaires réinnervées et cette interprétation est étayée par leur production expérimentale chez le rat après écrasement du nerf sciatique. Les mêmes aspects sont illustrés chez l'homme par les figures 81,82: de nombreuses fibres intermédiaires s'observent par endroits. En d'autres plages de la préparation c'est un groupement de type II qui domine. Le RIT atteint 1,42/1. Cette interprétation ne s'applique toutefois qu'aux fibres i isolées et non pas aux larges faisceaux de fibres mal différenciées que l'on observe parfois dans la maladie de Charcot-Marie .

Ces fibres intermédiaires groupées ne représentent plus alors un état transitoire au cours de l'inversion d'un profil enzymatique mais plutôt une fixation définitive à un stade de virage incomplet. Des perturbations dans la transmission d'influx de nature phasique en rapport avec le ralentissement des conceptions nerveuses au sein de l'unité motrice pourrait expliquer la différenciation imparfaite de celle-ci lorsqu'elle appartient initialement au type II (Morris et Woolf 1970).



Fig. 81 et 82. Biopsie n° 1168. Neuropathie subclinique. RIT : 1,42.
 ATPase myofibrillaire : plages différentes de la même biopsie montrant l'une un groupement de type II, l'autre la présence de nombreuses fibres intermédiaires.

Dans le muscle myopathe, les remarques faites à propos des fibres III restent valables pour les fibres intermédiaires. Celles-ci témoignent de la mauvaise différenciation des fibres musculaires qui réalisent un large spectre aux extrémités duquel se situent quelques fibres I et II, la majorité des fibres se classant difficilement dans l'une ou l'autre catégorie.

Nous n'avons pas pu démontrer de variation significative de la proportion des fibres intermédiaires en fonction de l'importance de la ramification collatérale (tableau 50). Dans le groupe A, la présence d'un certain nombre de fibres intermédiaires chez des malades indemnes de myopathie et dont l'innervation motrice est normale, permet de suggérer que certains virages enzymatiques pourraient résulter non pas d'un processus de réinnervation mais de modifications dans le comportement des motoneurones.

Les expériences d'Edgerton et al (1968 - 69) ont mis en évidence une proportion accrue de fibres riches en enzymes oxydatifs dans le muscle plantaire de rat soumis à un entraînement musculaire approprié. Cependant, ces auteurs ne détectaient aucune modification de l'ATPase myofibrillaire et incrimaient la durée trop brève de leur expérimentation (52 j.) et le turn-over lent de cet enzyme.

Par contre, l'augmentation de la charge posturale par exérèse de muscles synergiques (Guth et Yellin 1971) ou par la

croissance (Kugelberg 1976) entraîne dans le soléaire du rat une transformation de fibres II en fibres I objectivée par la présence de fibres intermédiaires.

Chez l'homme, celles-ci n'ont été décrites que dans les muscles masticateurs de sujets atteints de prognathisme et résulteraient de la transformation des fibres II (Ringqvist 1973, 1974).

Dans le muscle humain, il est donc possible que des fluctuations dans l'activité de certains motoneurones (spasticité, travail musculaire intense ou immobilisation) se traduisent par une distribution différente des fibres musculaires des deux types et par la présence de fibres intermédiaires témoins de cette transformation en dehors de tout processus de ramification collatérale.

4. Fibres 0.

La répartition de ces fibres en fonction des données cliniques est mentionnée au tableau n° 51.

Elles constituent une observation très rare dans le groupe témoin où leur taux ne dépasse pas 0,5%.

Elles sont rares également dans les affections musculaires d'origine neurale, ne se rencontrant que dans le sous-groupe des neuropathies à l'exception d'un cas de maladie de Charcot-Marie où le groupement des fibres musculaires est très évident et intéresse aussi les éléments de type 0. Cette observation peut être comparée

TABLEAU 51

REPARTITION DES FIBRES O DANS LES DIFFERENTS GROUPES D'AFFECTIONS

Affections	$\bar{x}$	DS	CV%	$s_{\bar{x}}$	Comparaison avec le groupe témoin (test de la médiane)	
Témoins	0,03	0,12	400	0,02	-	-
Neuropathies	0,2	0,5	250	0,08	1,27	
Maladies génétiques du SNP	10,3	23,2	225	7,0	2,098	
S.L.A.	0	0	-	-	-	
Myopathies de Duchenne	1,8	1,5	83,3	0,5	18,64	* *
Dystrophie myotonique	2,3	5,6	243	2,1	1,382	NS
Myopathie des ceintures	0	0	-	-	-	-
Myopathies F.S.H.	15,4	30,4	197	15,2	3,594	NS ?
Myopathies congénitales	0,1	0,3	300	0,09	0,1325	NS
Polymyosites	1,6	1,4	87,5	0,57	16,66	* *
Myasthénie	0,03	0,13	433	0,03	0,2702	NS
Hémiplégies	0	0	-	-	-	-
Atrophies non spécifiques	1,1	3,3	300	0,66	0,7619	NS

à celles de Jennekens et al (1974) sur les fibres hybrides dans les affections neurales. Celles-ci seraient de deux types : les unes sont pauvres en ATPase myofibrillaire et en enzymes oxydatifs; les autres sont faiblement colorées par l'ATPase à pH 9,4 mais ont un taux anormalement élevé d'enzymes glycolytiques et un taux intermédiaire ou élevé d'enzymes oxydatifs. Ces hybrides qui se caractérisent donc par une aberration de leur profil enzymatique ne sont pas nécessairement isolés mais peuvent s'observer en faisceaux de fibres aux mêmes caractéristiques enzymatiques, Mastaglia et Walton (1971) avaient déjà décrits ces éléments hybrides dans des cas de maladie de Kugelberg-Welander et attribuaient leur faible taux d'enzymes oxydatifs (S.D.H) à leur hypertrophie. Toutefois pour Jennekens ce mécanisme expliquerait difficilement l'apparition de fibres I à faible métabolisme oxydatif, groupées en faisceaux aux mêmes caractéristiques enzymatiques; ces fibres représenteraient plutôt un état stable qu'un stade transitoire au cours d'un virage enzymatique. Elles témoigneraient du manque de plasticité de certaines fibres musculaires incapables de se convertir complètement en fibres de l'autre type. A l'appui de cette hypothèse, on peut considérer que dans le groupe des maladies génétiques le calibre moyen des fibres intermédiaires et O (évalué à l'aide de coefficients d'atrophie obtenus par la même méthode que pour les autres types) est significativement supérieur à celui des fibres III et témoigne donc d'un degré plus complet de réinnervation (Telerman - Toppet et Coërs 1978).

Dans les autres groupes d'affection, les fibres O se rencontrent souvent chez des patients suspectés ou atteints de maladies du collagène et en particulier dans les polymyosites, indépendamment d'un accroissement éventuel du R.I.T. Elles s'observent avec la plus grande fréquence dans le groupe des myopathies. La dédifférentiation des fibres musculaires dans la maladie de Duchenne est encore soulignée par l'abondance de ces fibres O. Cette observation confirme les données de Bell et Conen (1970) qui définissaient également un quatrième type de fibre musculaire dans la maladie de Duchenne en fonction de leur pauvreté en phosphorylase et en S.D.H.

Dans les myopathies, les fibres O expriment davantage l'incapacité des fibres musculaires à manifester une activité enzymatique adéquate que leur éventuelle dénervation suivie de réinnervation.

CHAPITRE V

CONCLUSIONS

La confrontation des données fournies par l'histochemie et par l'étude de l'innervation motrice terminale nous a permis de préciser la signification des différents critères histochemiques envisagés et d'apprécier leur spécificité diagnostique.

A. Groupement et prédominance de type.

Les images de groupement vrai juxtaposant des îlots de fibres des 2 types, ou encore des groupes de fibres d'un seul type et des faisceaux musculaires d'aspect mixte en échiquier peuvent être considérées comme le témoignage d'une réinnervation collatérale efficace. Elles sont associées à des valeurs très élevées du RIT et s'observent surtout dans des affections chroniques peu évolutives où toute perte axonale reste susceptible de compensation par les axones intacts. Il s'agit donc d'un aspect tout à fait spécifique qui signe l'existence d'une dénervation. Il ne s'observe cependant que dans 1/5 de l'ensemble des maladies du neurone moteur et des nerfs périphériques.

La prédominance de type peut avoir la même signification dans la mesure où le prélèvement n'a intéressé qu'un faisceau musculaire constitué par des fibres groupées du même type. Dans ces conditions, l'existence d'une atteinte neurale ne pourra être établie que par une élévation significative du RIT. En effet, cet aspect histochimique est très loin d'offrir la même spécificité diagnostique que les images de groupement et elle peut s'observer dans les affections se présentant cliniquement comme des myopathies. Dans ces cas, la nature neurale éventuelle de l'affection ne pourra être affirmée que sur la base de données électrophysiologiques ou en tenant compte des informations fournies par l'étude de l'innervation motrice sur des préparations au bleu de méthylène.

B. Fibres à profil enzymatique aberrant.

Dans les dénervations ces fibres peuvent être considérées comme diverses étapes du virage enzymatique d'une fibre musculaire réinnervée par un axone de l'autre type. Nous avons en effet pu reproduire des fibres intermédiaires par dénervation expérimentale du gastrocnémien de rat. Ces formes s'observent au cours d'un stade postérieur à la régénération axonale mais antérieur à l'apparition des images de groupement. Cependant, d'autres mécanismes peuvent être responsables de leur apparition puisqu'elles s'observent dans les myopathies en dehors de toute anomalie de l'innervation motrice suggérant une perte d'axones. Dans ces affections elles traduisent probablement l'incapacité de la fibre musculaire à

organiser une activité enzymatique bien définie en rapport avec les caractéristiques de l'unité motrice dont elles dépendent. En outre, des fibres intermédiaires peuvent se rencontrer en abondance dans les dénervations très chroniques et représenter un état permanent après la réinnervation des fibres musculaires, éventuellement en rapport avec un ralentissement de la conduction de l'influx nerveux le long des terminaisons nerveuses régénérées. Leur groupement fréquent et leur calibre plus proche de la normale que celui des fibres III est en faveur de cette interprétation. En ce qui concerne les fibres III observées dans les dénervations, il paraît raisonnable de les considérer comme représentant un stade dynamique de virage enzymatique témoignant d'une réinnervation collatérale en activité.

C. Petites fibres angulaires.

Les petites fibres à profil angulaire ne peuvent pas être considérées comme un critère de dénervation. En effet, dans les atrophies par manque d'utilisation nous avons montré leur coexistence avec des axones sans ramification collatérale excessive. Une corrélation entre les petites fibres et un processus de dénervation ne peut être établie qu'à condition de définir ces fibres par une activité simultanée en ATPase myofibrillaire et en NADH - TR (PF III). La présence de ces éléments permet d'établir une distinction entre les atrophies II par manque d'utilisation et par dénervation.

D. Intérêt des corrélations axono-enzymatiques dans la classification et le diagnostic des affections neuro-musculaires.

L'interprétation correcte des images histochimiques nécessite l'observation directe simultanée des axones moteurs. Inversement, dans

les lésions neurales suggérées par une ramification collatérale augmentée, l'histochimie fournira des données intéressantes sur l'organisation des unités motrices au cours de la réinnervation.

1. Classification.

En associant les informations fournies par les deux méthodes on peut envisager une classification des atteintes musculaires secondaires aux affections du système nerveux périphérique en fonction des mécanismes physiopathologiques prédominants (Telerman - Toppet et Coërs 1971)(1).

a) Dans les neuropathies compensées, la capacité de suppléance axonale est en équilibre avec le processus de dénervation. La réinnervation collatérale se traduit par les images de groupement de type. Les fibres musculaires gardent un calibre normal et le RIT atteint des valeurs très élevées. Si le processus est saisi au cours de son élaboration le virage enzymatique de certaines fibres sera objectivé par la présence de fibres III qui disparaissent si l'évolution est favorable, laissant persister les images de groupement. Toutefois il peut persister dans les fibres groupées de calibre normal certaines perturbations stables du profil enzymatique (fibres intermédiaires et fibres 0). Ce type de neuropathie compensée est bien illustré par le groupe des maladies génétiques (maladie de Charcot-Marie).

b) Dans les neuropathies décompensées, les processus de dénervation et d'atrophie prédominent sur les mécanismes de régénération.

Dans les neuropathies décompensées primaires, l'atteinte nerveuse est très importante d'emblée et la régénération axonale insuffisante ou nulle. Il en résulte une réduction uniforme de calibre des fibres musculaires qui conservent une répartition normale en échiquier des deux types enzymatiques (fig. 83 et 84). Le RIT est normal ou peu élevé. Ce tableau s'observe dans les neuropathies aiguës et est illustré par deux de nos cas. (915 et 1039) . Les préparations ne contiennent que peu ou pas de fibres III.

Dans les dénervations partielles à évolution chronique , l'atrophie n'est pas homogène et l'on observe d'importantes variations volumétriques des fibres musculaires qui témoignent de l'insuffisance du mécanisme compensatoire de réinnervation collatérale. Les fibres atrophiées restent isolées et il ne se produit pas de groupement de type significatif. Le RIT est augmenté, mais pas autant que dans la catégorie des neuropathies compensées avec groupement de type évident. Ce tableau axono-enzymatique se rencontre dans la sclérose latérale amyotrophique et dans la plupart des neuropathies chroniques. Il est associé avec la proportion la plus élevée de fibres III. Il évolue éventuellement vers l'atrophie fasciculaire, dans laquelle les faisceaux de fibres atrophiées gardent un aspect "en mosaïque" aux colorations histochimiques. L'inefficacité de la réinnervation peut éventuellement se manifester par des anomalies structurales des fibres musculaires de type myopathique (fissuration longitudinale, nécrose et myophagie).

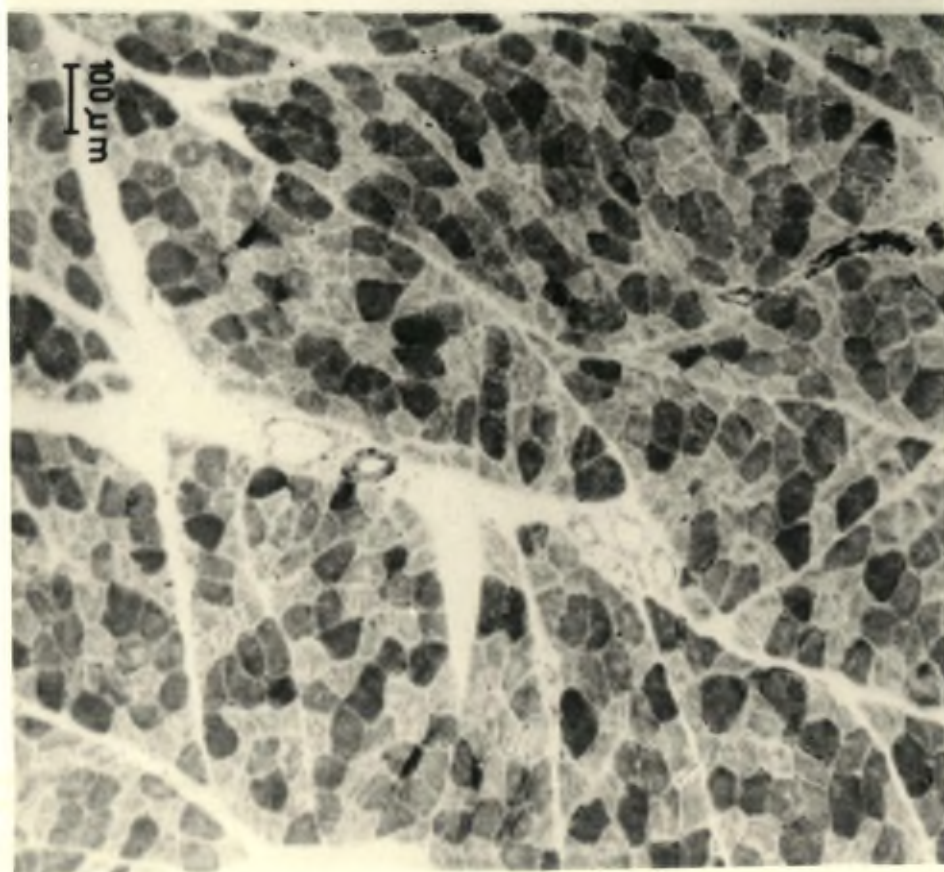
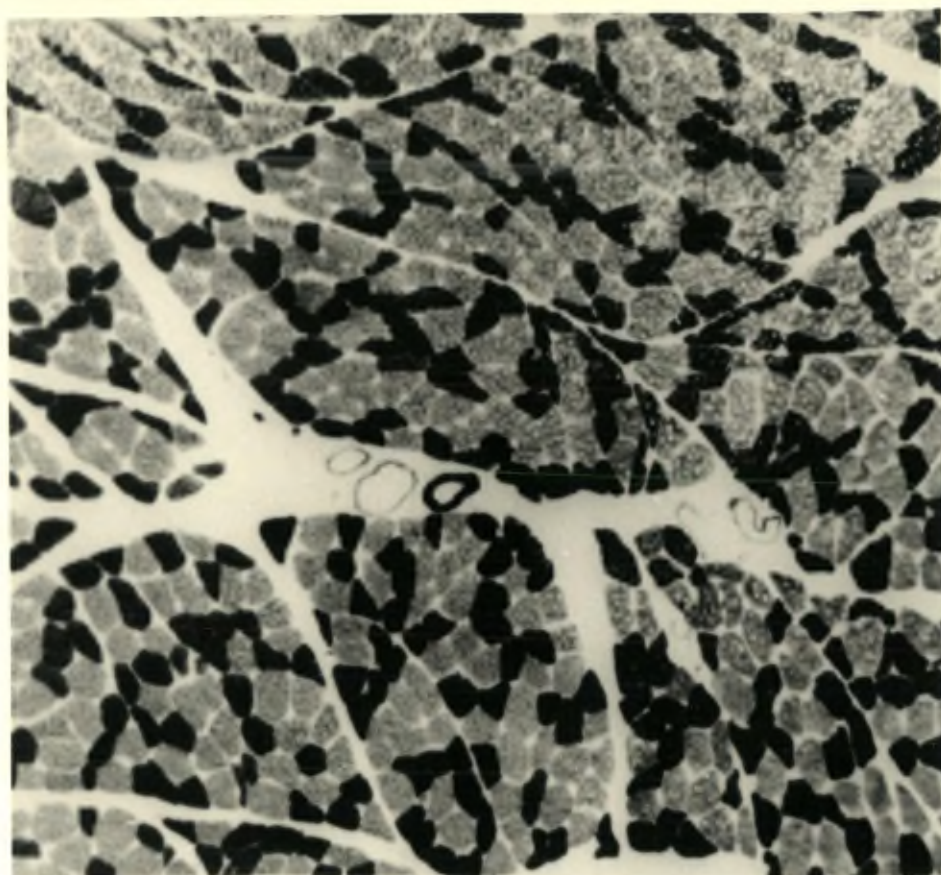


Fig. 83 et 84. Neuropathie aigüe (biopsie n° 915). RIT : 1,23.
Atrophie des fibres musculaires qui conservent une répartition
en échiquier. Absence de groupement de type et de fibres à
profil enzymatique aberrant.

Coupes sériées 1) ATPase myofibrillaire
2) NADH - TR

Cas n° I. (biopsie 1052)

Quelques mois après sa naissance, cet enfant de 10 ans a développé une fatigabilité anormale et une faiblesse musculaire généralisée. Un ptosis palpébral avait déjà été noté à ce moment. Cependant le développement moteur semble s'être effectué normalement puisque la marche était acquise à 14 mois.

Du point de vue psychologique il existe un léger retard scolaire. Deux ans avant l'admission dans le service de Pédiatrie de l'hôpital St. Pierre, sont apparus des troubles de déglutition qui ont rétrocedé en quelques mois. Le père du patient était aussi très fatigable dans sa jeunesse et il avait un ptosis palpébral mais ses symptômes ont disparu vers l'âge de 20 ans. Parmi d'autres antécédants familiaux, la mère est diabétique, une soeur est morte à 5 ans de maladie infectieuse. Un frère et une soeur sont bien portants.

A l'examen : non seulement il existe un ptosis palpébral mais les mouvements conjugués des yeux sont absents vers le haut et limités latéralement, bien que normaux vers le bas. Les muscles temporaux sont atrophiés ainsi que la ceinture scapulaire. Le faciès est immobile. La force des deltoïdes est sensiblement diminuée contre résistance et l'enfant ne peut se redresser normalement de la position accroupie. Les muscles distaux paraissent normaux. Les organes génitaux sont hypotrophiques, le poids un peu excessif (44 kgm)

Il n'y a pas de cataracte et le fond d'oeil est normal.

Les enzymes musculaires sont normaux à l'exception des lactico-déshydrogénases à 435 U (N < 195 U). Les immunoglobulines sont normales de même que les acides aminés urinaires.

La courbe de fatigue est normale au niveau de l'abducteur du 5ème doigt. L'EEG montre une légère instabilité du rythme de base. La selle turcique est de petite taille mais reste dans les limites normales. Les radiographies du squelette montrent une décalcification discrète des vertèbres, du bassin et des os des membres.

Biopsie musculaire.

L'échantillon prélevé dans le grand palmaire gauche ne montre pas d'anomalies aux colorations histologiques usuelles. A l'histochemie, le muscle est uniformément constitué de fibres I et l'on ne rencontre que de très rares fibres II atrophiques. Aux colorations au bleu de méthylène, on note une forte ramification terminale qui donne naissance à des plaques motrices formées d'arborisations multiples et étalées. Certains axones sont anormalement fins et ramifiés : la ramification collatérale est augmentée et le RIT atteint 1,37/1.

Conclusion.

Ce tableau clinique complexe n'est pas un syndrome oculo-crânio-somatique puisque les colorations oxydatives ne montrent

pas d'aggrégats mitochondriaux. L'existence d'une prédominance de type I ne nous autorise pas à conclure davantage à une myopathie qu'à une affection musculaire d'origine neurale. Seule l'étude de l'innervation motrice permet d'affirmer la participation du système nerveux périphérique dans la genèse des atteintes musculaires.

Cas n° II. (biopsies 1175 et 1185)

Cette patiente de 20 ans n'a aucun antécédant familial. Depuis 1 an, elle signale une faiblesse progressive des membres inférieurs avec atrophie des mollets.

L'examen neurologique met en évidence un ptosis palpébral qui serait congénital mais la motricité oculaire est normale. La musculature de la face et des membres supérieurs est normale. Aux membres inférieurs les muscles distaux sont atrophiés. La marche n'est pas possible sur les talons étant donnée la rétraction des muscles postérieurs des jambes qui sont indurés à la palpation. Les réflexes rotuliens sont présents, les achilléens sont inévoables. La sensibilité est normale à tous les modes.

Le FO est normal. Les CPK sont à 23 U. L'examen du L.C.R. est normal.

L'EMG ne montre aucun potentiel de fibrillation au niveau des muscles jambier antérieur, extenseur commun des orteils et jumeaux. Les unités motrices atteignent une amplitude de 2 à 3 mV

et quelques éléments ont un aspect polyphasique. A l'activité volontaire, on observe un tracé interférentiel. Les vitesses de conduction motrices sont respectivement de 51 et 52 m/sec. dans les nerfs sciatiques poplités interne et externe.

Biopsie musculaire.

Une première biopsie a été pratiquée dans le jambier antérieur gauche. Les colorations histologiques ordinaires et histoenzymatiques sont normales. Le RIT est de 1,19/1. En l'absence de diagnostic un deuxième prélèvement est obtenu à partir du jumeau interne droit. L'examen histologique usuel montre une raréfaction des fibres musculaires qui présentent des variations très importantes de calibre sans groupement des fibres atrophiées. La structure myofibrillaire est généralement bien conservée mais quelques fibres hyalinisées contiennent des noyaux centraux et présentent de la fissuration longitudinale. Il existe une forte surcharge fibreuse endomysiale et périmysiale. On note également des travées adipeuses périmysiales.

Au point de vue histochimique, il existe une raréfaction des fibres II et une atrophie des 2 types portant surtout sur le type II (fig. 85). Les deux types de fibres sont très mal différenciés à la NADH - TR. Sur les coupes au cryostat colorées par l'hématoxyline-éosine on note un infiltrat lympho-plasmocytaire interstitiel.

L'innervation intra-musculaire est très altérée et presque tous les axones moteurs sont anormalement fins et pointillés (fig. 86);

Parfois, le processus d'atrophie atteint asymétriquement les deux types de fibres et l'on peut observer un tableau d'atrophie de type II avec tendance au groupement de ces fibres. Dans ce cas, seule l'élévation du RIT, ainsi que la proportion élevée des fibres III de petit calibre démontreront l'origine neurale de l'atteinte musculaire.

Dans les neuropathies décompensées secondaires, un premier stade de compensation associé à un groupement de type est suivi par une atrophie des plages groupées conduisant à l'atrophie fasciculaire lorsque les axones dégénèrent après avoir été le siège d'une ramification collatérale efficace. Dans ce cas, le groupement de type persiste dans les faisceaux de fibres de taille normale et éventuellement dans les faisceaux atrophiés.

2. Diagnostic.

Nous pouvons illustrer l'intérêt des corrélations axono-enzymatiques dans la compréhension des affections neuro-musculaires par quelques observations dans lesquelles la considération des seules données histochimiques eût conduit à des conclusions incomplètes ou erronées.

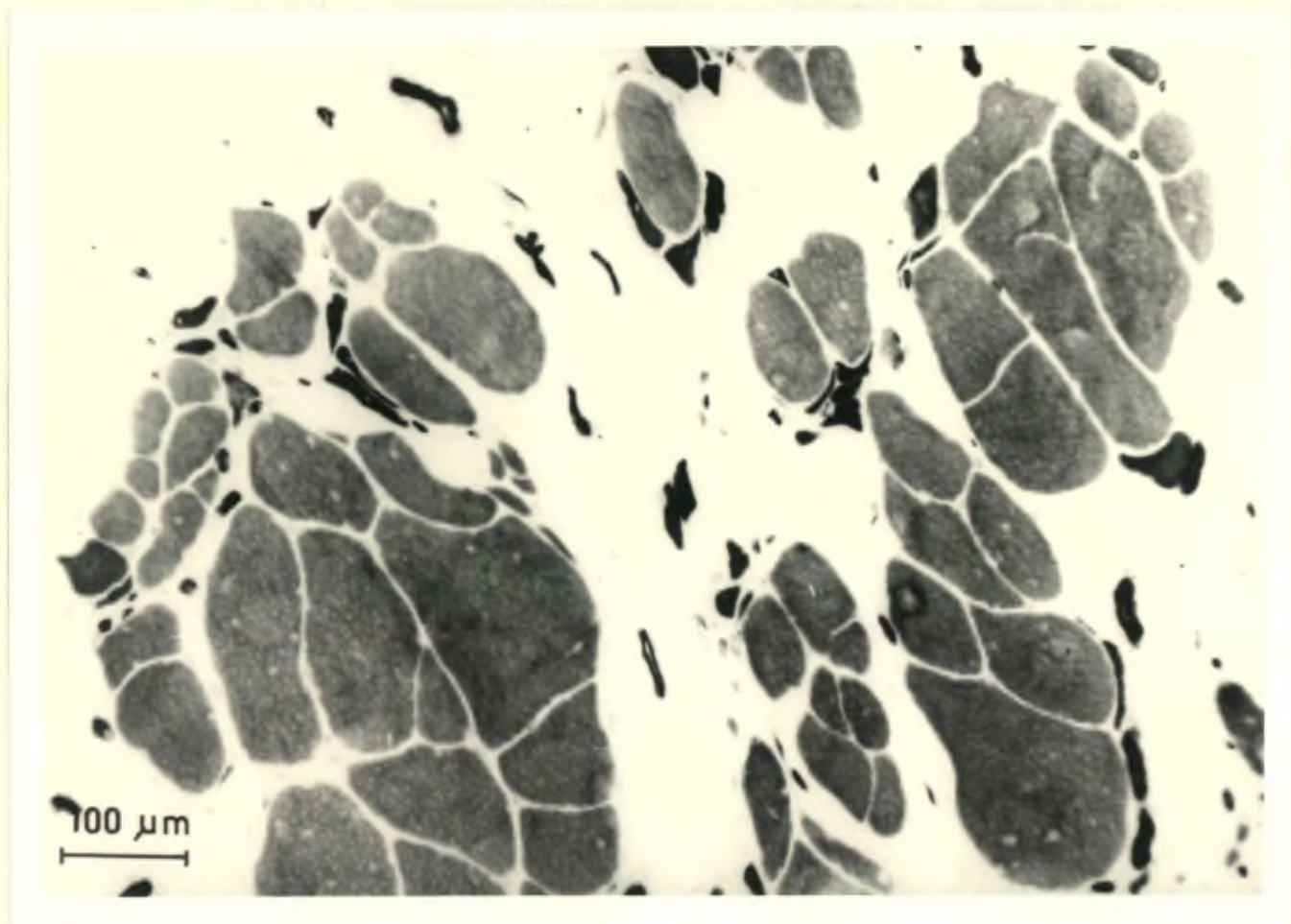


Fig. 85. Biopsie n° 1185. Fibres hypertrophiées avec fissuration longitudinale.
Petites fibres angulaires des deux types (ATPase myofibrillaire).

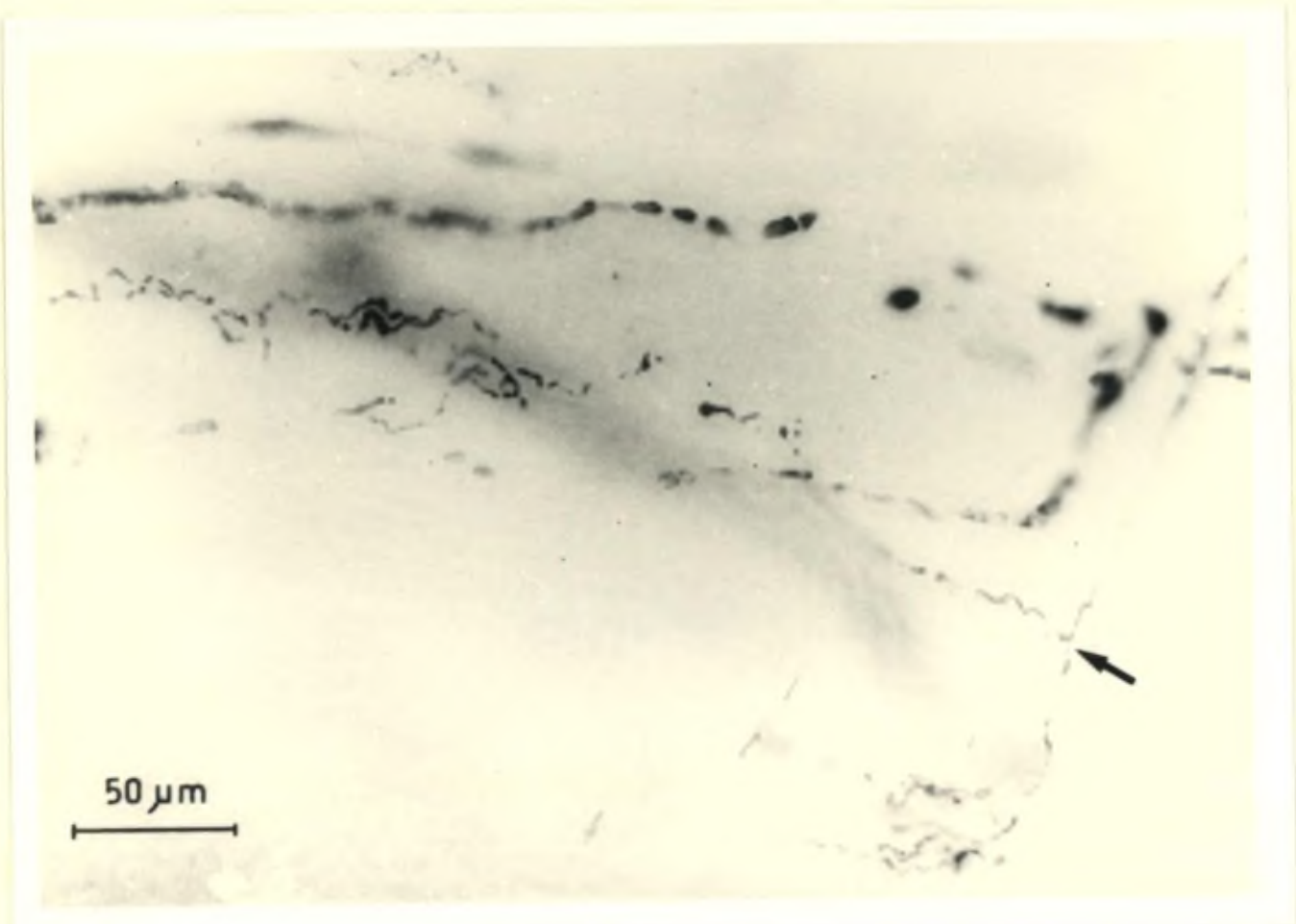


Fig. 86. Biopsie n° 1185. Ramification collatérale exagérée (RIT : 1,96).
Aspect moniliforme des axones. (coloration vitale au bleu de méthylène).

certains ont une structure réticulaire. Il y a fort peu de terminaisons motrices bien visibles et les fibres se terminent fréquemment par des réseaux plexiformes. Les arborisations motrices sont en général très grêles et mal structurées, de taille très irrégulière, anormalement étalées ou réduites à une ou deux expansions terminales. Il existe une très forte ramification collatérale et le RIT est de 1,96/1.

Conclusion.

L'anamnèse et l'examen clinique ne permettent pas d'orienter le diagnostic vers une affection neurogène et l'électrophysiologie ne fournit pas non plus d'argument en faveur d'un tel diagnostic. Si l'examen de la biopsie s'était limité aux colorations histologiques et histochimiques, les anomalies observées étaient compatibles avec le diagnostic de dystrophie musculaire primitive. L'étude de l'innervation motrice a permis de redresser cette erreur : il s'agit manifestement d'aspects pseudo-myopathiques tels qu'on les a décrits dans des affections neurales très chroniques. (Haase et Shy 1960, Drachman et al 1967).

Cas n° III. (biopsie 1293)

Ce patient de 18 ans se plaint de faiblesse musculaire depuis sa petite enfance. L'anamnèse n'apporte aucun élément en faveur d'une affection neuro-musculaire familiale.

A l'examen on note une légère faiblesse faciale et une faiblesse proximale des 4 membres avec déficit contractile des deltoïdes et des quadriceps. Les réflexes ne sont pas évocables à l'exception des achilléens qui sont faibles.

Les créatine-phosphokinases sont augmentées à 262 U (normale 5 à 33 U). L'EMG ne montre aucune activité spontanée au repos. Lors d'une faible contraction on obtient un tracé intermédiaire constitué de potentiels brefs. Un tracé interférentiel est obtenu rapidement et l'amplitude des potentiels musculaires ne dépasse pas 1 mV dans le deltoïde et 1,2 mV dans le quadriceps.

La mesure de la vitesse de conduction motrice du nerf médian droit est normale (54 m/sec et 4,2 m.sec de latence distale).

Biopsie musculaire.

Le prélèvement a été effectué dans le muscle vaste interne gauche. A l'examen histologique usuel on note le calibre très variable des fibres musculaires. Certaines sont fortement hypertrophiées, se fissurent longitudinalement et contiennent des noyaux centraux. Certaines de ces fibres présentent des aspects dégénératifs centraux avec accumulation nucléaire. Il existe aussi des fibres de très petit calibre parfois groupées en faisceaux de quelques unités et également d'aspect angulaire. Il existe une certaine surcharge fibreuse endo et périnysiale.

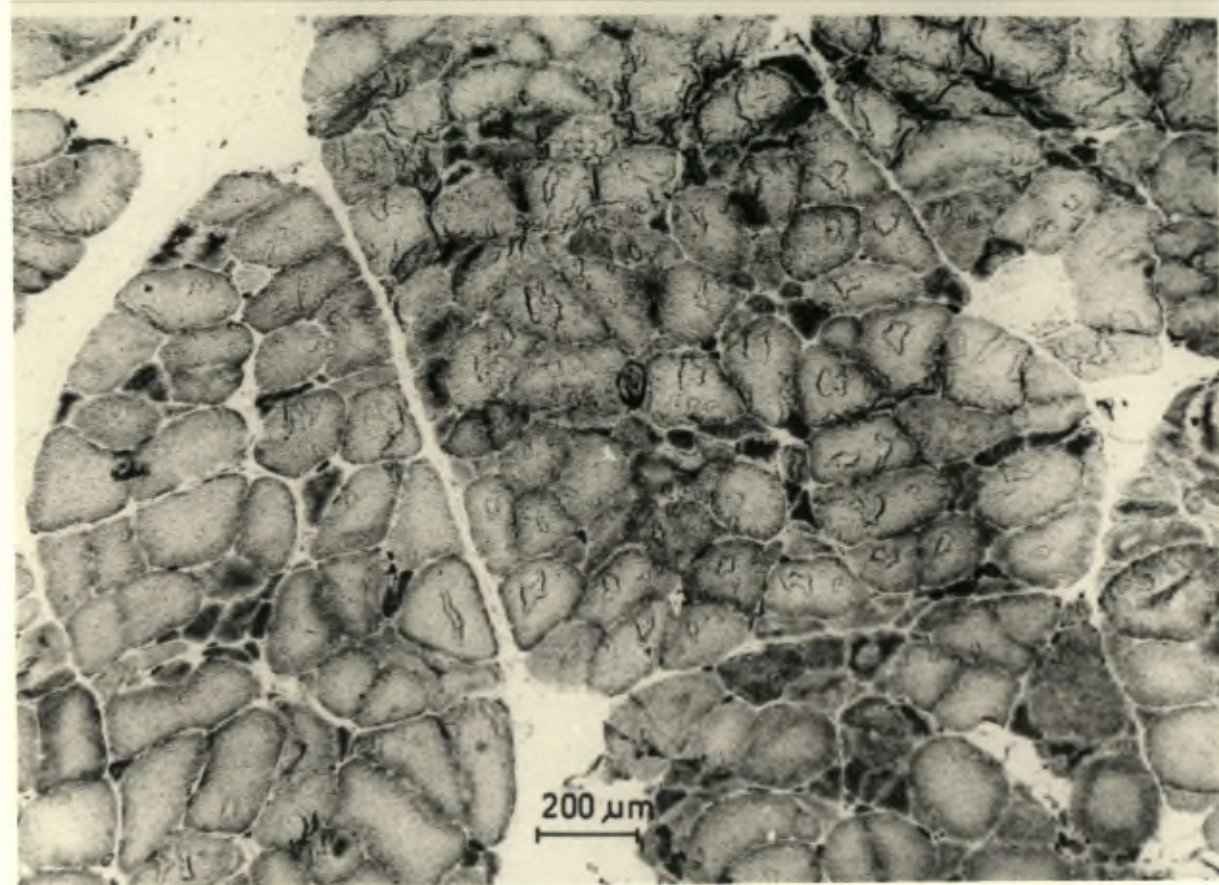
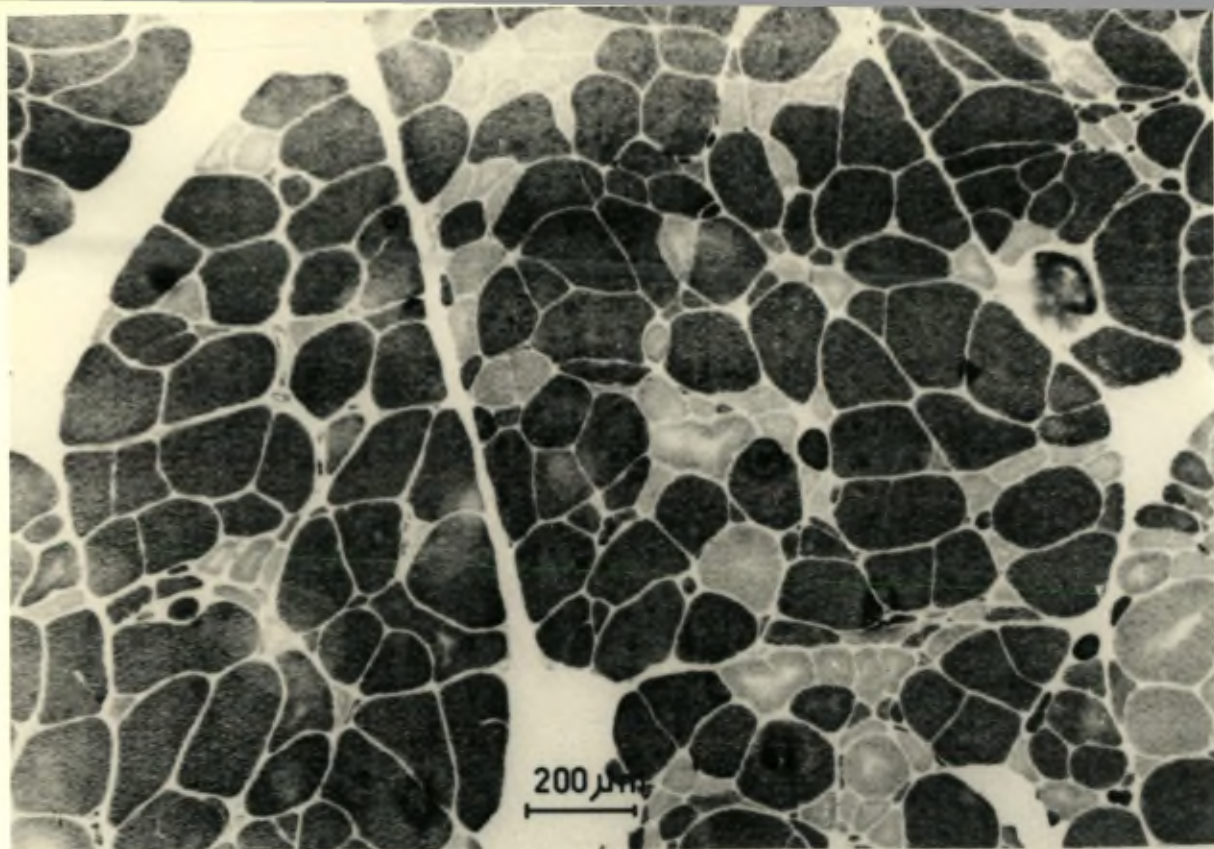


Fig. 87 et 88. Biopsie n° 1293. Prédominance de type II. Atrophie par fibres isolées ou groupées par petits faisceaux. Présence de fibres atrophiées des deux types. Aspect angulaire fréquent des petites fibres qui sont souvent de type III. RIT : 1,11. Myopathie des ceintures.

Coupes sériees 1) ATPase myofibrillaire
2) NADH - TR

RESUME

L'étude histochimique des fibres musculaires striées a conduit à l'élaboration de critères indirects d'appréciation de l'état du système nerveux périphérique. Nous avons analysé la validité de ces critères par comparaison avec les données fournies par l'observation directe des axones moteurs intramusculaires.

A. Dans la première partie de ce travail, nous avons réparti notre matériel biopsique en plusieurs classes selon des données cliniques et avons dégagé leurs caractéristiques axonales et histochimiques en les comparant à celles d'un groupe témoin.

Il en est résulté les constatations suivantes :

1) Dans les affections du nerf et du neurone moteur périphérique, l'accroissement du rapport d'innervation terminale (RIT) se produit dans plus de 90% des cas. Par contre, l'apparition d'un groupement de type intéresse moins de 20% des cas et caractérise les affections à évolution très chronique et bénigne associées à une ramification collatérale très développée des axones moteurs. La maladie de Charcot-Marie nous offre un exemple caractéristique de cette situation qui l'oppose à la sclérose latérale amyotrophique où le groupement de type est beaucoup moins marqué et le RIT moins élevé.

Inversément dans nos cas de maladie de Werdnig-Hoffmann, l'atrophie fasciculaire s'associe à la destruction des axones moteurs.

2) Dans les dystrophies musculaires le RIT reste normal dans la plupart des cas. Des images de groupement de type vrai n'ont jamais été observées mais les prédominances de l'un ou l'autre type sont une donnée d'observation fréquente dans la dystrophie myotonique, les myopathies des ceintures et les myopathies congénitales.

3) Dans les polymyosites, les signes les plus caractéristiques sont visibles aux colorations traditionnelles, tant l'atrophie périfasciculaire que les infiltrats inflammatoires et les fibres nécrotiques, aussi l'histochemie n'apporte-t-elle pas de renseignements fondamentaux. L'étude de l'innervation motrice démontre dans certains cas une augmentation marquée du RIT à caractère focal suggérant une dénervation intramusculaire. On n'observe qu'occasionnellement l'expression histochemie de ce processus sous la forme d'un groupement de type.

4) Dans la myasthénie nous n'avons observé que rarement des signes de dénervation (groupement de type ou RIT trop élevé). Ces signes se rencontrent exclusivement chez des malades âgés de plus de 50 ans. Chez les malades plus jeunes, l'anomalie histologique la plus fréquente est un allongement des arborisations motrices qui n'est pas associé à un tableau histochemie caractéristique.

5) Dans les atrophies musculaires non spécifiques liées à la cachexie, au manque d'utilisation ou aux corticothérapies prolongées le tableau histochimique correspond à une atrophie de type II. La participation d'un facteur neural est loin d'être démontrée dans le déterminisme de cette atrophie sélective puisque l'innervation terminale est normale dans les 2/3 des cas.

6) Dans ces diverses classes d'affections, nous avons observé la présence de fibres musculaires à profil aberrant dans lesquelles l'ATPase myofibrillaire et la NADH - TR ne montrent pas de répartition inversée. Nous avons distingué les fibres III qui contiennent simultanément un taux élevé des deux enzymes, les fibres intermédiaires dont le taux d'ATPase myofibrillaire à pH 9,4 est intermédiaire entre ceux des fibres I et II et les fibres 0 pauvres en ATPase et en enzymes oxydatifs.

B. Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons étudié plus spécifiquement la signification de certains tableaux histochimiques en fonction des anomalies concomitantes de l'innervation motrice terminale.

1) La formation des images de groupement de type a été étudiée expérimentalement dans le gastrocnémien de rat après écrasement du nerf sciatique, en fonction de la récupération de l'activité électrique et de la régénération axonale.

La réinnervation des fibres musculaires s'observe à partir du 14ème jour et paraît complète à partir du 33ème.

L'amplitude du potentiel évoqué s'accroît à partir du 25ème jour et retrouve une valeur normale après le 42ème jour. Le groupement de type n'apparaît qu'à partir du 42ème jour, et est précédé à partir du 28ème par un stade caractérisé par la présence de nombreuses fibres intermédiaires.

Les délais observés entre la réinnervation et la récupération fonctionnelle d'une part et l'apparition du groupement de type d'autre part, représentent le temps nécessaire à l'inversion du profil enzymatique des fibres musculaires réinnervées par des axones d'un type différent. Le stade de transition observé entre l'aspect en échiquier et les images de groupement est l'expression morphologique de cette évolution.

- 2) La signification des images de groupement et de prédominance de type a été analysée à partir des biopsies qui illustraient de manière très significative l'un ou l'autre de ces deux aspects histochimiques.

Le groupement de type qui a été défini par son caractère hétérogène (groupes contigus de fibres des deux types ou d'un seul type en présence d'images en échiquier) est spécifique des affections neurales et est associé à des valeurs très élevées du rapport d'innervation terminale.

Au contraire, la prédominance de type, bien qu'elle puisse également se rencontrer dans des affections neurales où elle a la signification du groupement dans un prélèvement peu représentatif de l'ensemble du muscle, se rencontre également dans les dystrophies musculaires en présence d'une innervation normale.

- 3) Les petites fibres angulaires sont généralement considérées comme une caractéristique des atrophies par dénervation. Or, elles s'observent également dans les atrophies de type II par manque d'utilisation qui conservent une innervation normale dans 2/3 des cas. Si l'on considère les fibres d'un diamètre inférieur à 25 μm et simultanément positives à l'ATPase myofibrillaire à pH 9,4 et aux enzymes oxydatifs, sans tenir compte de leur contour angulaire, on constate une corrélation positive entre ces fibres et l'accroissement de la ramification collatérale. C'est donc ce profil enzymatique et non le caractère angulaire des petites fibres qui constitue un critère de dénervation.
- 4) L'analyse des fibres à profil enzymatique aberrant indique que les fibres III et intermédiaires peuvent représenter dans certains cas un stade de transition au cours du virage enzymatique qui suit la réinnervation d'une fibre musculaire d'un type par un axone du type opposé. Dans d'autres cas, les fibres I et 0 représentent au contraire un état stabilisé après réinnervation

mais dans le groupe des myopathies qui conservent généralement un RIT normal, elles indiquent plutôt un trouble de la différenciation des fibres musculaires en leurs types usuels, les axones ne paraissant pas impliqués dans ce processus.

x

x x

Ce travail fondé sur une approche quantitative systématique de divers critères morphologiques portant sur la taille et la forme des fibres musculaires, leur constitution enzymatique, la proportion et la répartition topographique des fibres de même type démontre le manque de spécificité des aspects histochimiques dans de nombreux cas d'affections neurales ou myopathiques, et souligne l'intérêt de l'étude simultanée des axones moteurs intramusculaires.

REFERENCES

BADURSKA B., FIDZIANSKA A., KAMIENIECKA Z. et al. : Myotubular myopathy.
J. Neurol. Sci., 8, 563 - 571, 1969.

BALLANTYNE J.P. and HANSEN S. : An on-line computer method for estimation
of motor unit numbers in a muscle.

Recent Advances in Myology. Proceedings of the third international
Congress on muscle diseases. Newcastle upon Tyne, Sept. 1974.

Ed. Bradley W.G., Gardner-Medwin D. and Walton J.N. International
Congress series n° 360. Excerpta Medica Amsterdam, 1975, 99 - 107.

BALOH R. and CANCELLA P. : An appraisal of histochemical fiber types
in Duchenne muscular dystrophy.

Neurology (Minneap.), 22, 1243 - 1252, 1972.

BARNARD R.J., EDGERTON V.R., FURUKAWA T. and PETER J.B. : Histochemical,
biochemical and contractile properties of red, white, and intermediate
fibers.

Am. J. Physiol., 220, 410 - 414, 1971.

BARTH P.G., VAN WIJNGAARDEN G.K. and BETHLEM J. : X-linked myotubular
myopathy with fatal neonatal asphyxia.

Neurology (Minneap.), 25, 531.- 536, 1975.

BELL C.D. and CONEN P.E. : Histochemical fibre "types" in Duchenne muscular dystrophy.

J. Neurol. Sci., 10, 163 - 171, 1970.

BETHLEM J., VAN GOOL J., HULSMANN W.C. et al. : Familial non progressive myopathy with muscle cramps after exercise. A new disease associated with cores in the muscle fibres.

Brain, 89, 569 - 588, 1966.

BETHLEM J., VAN WIJNGAARDEN G.K., MEIJER A.E.F.H. and FLEURY P. : Observations on central core disease.

J. Neurol. Sci., 14, 293 - 299, 1971.

BORENSTEIN S., NOEL P., JACQUY J. and FLAMENT - DURAND J. : Myotonic dystrophy with nerve hypertrophy. Report of a case with electrophysiological and ultrastructural study of the sural nerve.

J. Neurol. Sci., 34, 87 - 99, 1977.

BRADLEY W.G., JONES M.Z., MUSSINI J.M. and FAWCETT P.R.W. : Becker-type Muscular Dystrophy.

Muscle and Nerve, 1, 111 - 132, 1978.

BRANDSTATER M. and LAMBERT E.H. : A histological study of the spatial arrangement of muscle fibers in single motor units within rat tibialis anterior muscle.

Bull. Am. Assoc. Electromyogr. Electrodiagn., 82, 15 - 16, 1969.

(Cit   par Burke)

BRANDSTATER M.E. and LAMBERT E.H. : Motor unit anatomy.

New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology.

Edit   par J.E. Desmedt vol. I, 14 - 22 (Karger - Basel 1973)

BROOKE M.H. and ENGEL W.K. : The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types. I. Adult male and female.

Neurology (Minneap.), 19, 221 - 233, 1969.

BROOKE M.H. and ENGEL W.K. : The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types. II. Diseases of the upper and lower motor neuron.

Neurology (Minneap.), 19, 378 - 393, 1969.

BROOKE M.H. and KAISER K.K. : Some comments on the histochemical characterization of muscle adenosine triphosphatase.

J. Histochem. Cytochem., 17, 431 - 432, 1969.

BROOKE M.H. and KAISER K.K. : Muscle fiber types : how many and what kind?

Arch. Neurol., 23, 369 - 379, 1970.

BROWN W.F., MILNER - BROWN H.S. and DRAKE J. : Sources of error in methods for estimating motor unit numbers.

Recent Advances in Myology. Proceedings of the third international Congress on muscle diseases. Newcastle upon Tyne, Sept. 1974

ED. Bradley W.G., Gardner-Medwin D. and Walton J.N. International Congress series n   360. Excerpta medica . Amsterdam 1975, 108 - 115.

BULLER A.J., ECCLES J.C. and ECCLES R.M. : Interactions between motoneurons and muscles in respect of the characteristic speeds of their responses.

J. Physiol. (Lond.), 150, 417 - 439, 1960.

BULLER A.J., MOMMAERTS W.F.H.M. and KRIKOR SERAYDARIAN : Enzymic properties of myosin in fast and slow twitch muscles of the cat following cross-innervation.

J. Physiol. (Lond.), 205, 581 - 597, 1969.

BURKE R.E. : Firing patterns of gastrocnemius motor units in the decerebrate cat.

J. Physiol. (Lond.), 196, 631 - 654, 1968.

BURKE R.E., LEVINE D.N., ZAJAC F.E., TSAIRIS P. and ENGEL W.K. : Mammalian motor units : physiological - histochemical correlation in three types in cat gastrocnemius.

Science, 174, 709 - 712, 1971.

CLOSE R. : Properties of motor units in fast and slow skeletal muscles of the rat.

J. Physiol. (Lond.), 193, 45 - 55, 1967.

COERS C. : The vital staining of muscle biopsies with methylene blue.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 15, 211 - 215, 1952.

..
COERS C. : Aspects histologiques de la régénération neuromusculaire
au cours de diverses affections du neurone moteur périphérique.

(Régénération collatérale chez l'homme)

Acta Neurol. Belg., 55, 23 - 30, 1955. (1)

..
COERS C. : Les variations structurelles normales et pathologiques de
la jonction neuro-musculaire.

Acta Neurol. Belg., 55, 741 - 866, 1955. (2)

..
COERS C. : Analyse critique et essai d'interprétation des anomalies
morphologiques de la jonction neuro-musculaire en pathologie humaine.

Mémoires de l'Académie Royale de Médecine de Belgique. IIème série
Tome IV, fascicule 4, 69 - 148, 1962.

..
COERS C. : Histology of the myoneural junction in myopathies.

Muscle. Proceedings of the Symposium held at the Faculty of
Medicine, University of Alberta, 1964. Pergamon Press, 1965, 453 - 478.

..
COERS C. and HILDEBRAND J. : Latent neuropathy in diabetes and alcoholism.
Electromyographic and histological study.

Neurology (Minneap.), 15, 19 - 38, 1965.

..
COERS C. et PELC S. : Un cas d'amyotrophie congénitale caractérisé par
une anomalie histologique et histochimique de la jonction neuromusculaire.

Acta Neurol. Belg., 54, 166 - 173, 1954.

..
COERS C., TELERMAN - TOPPET N. and GERARD J.M. : Terminal innervation ratio in neuromuscular disease. I. Methods and controls.

Arch. Neurol., 29, 210 - 214, 1973.

..
COERS C., TELERMAN - TOPPET N. and GERARD J.M. : Terminal innervation ratio in neuromuscular disease. II. Disorders of lower motor neuron, peripheral nerve, and muscle.

Arch. Neurol., 29, 215 - 222, 1973.

..
COERS C. and TELERMAN - TOPPET N. : Morphological changes of motor units in Duchenne's muscular dystrophy.

Arch. Neurol., 34, 396 - 402, 1977.

..
COERS C. and WOOLF A.L. : The innervation of muscle : A biopsy study.

Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1959.

DASTUR D.K. and RAZZAK Z.A. : Possible neurogenic factor in muscular dystrophy : evidence from muscle biopsy.

Clinical studies in myology (part 2). Proceedings of the second international congress on muscle diseases. Perth nov. 1971.

Kakulas B.A. ed. Excerpta Medica. Amsterdam. International Congress series n° 295, 186 - 191, 1973.

DESMEDT J.E. and BORENSTEIN S. : Collateral innervation of muscle fibres by motor axons of dystrophic motor units.

Nature, 246, 500 - 501, 1973.

DESMEDT J.E. and BORENSTEIN S. : Regeneration in Duchenne muscular dystrophy. Electromyographic evidence.

Arch. Neurol., 33, 642 - 650, 1976.

DRACHMAN D.A. : Ophtalmoplegia plus : the neuro-degenerative disorders associated with progressive external ophtalmoplegia.

Arch. Neurol., 18, 654 - 674, 1968.

DRACHMAN D.B., MURPHY S.R., NIGAM M.P. and HILLS J.R. : "Myopathic" changes in chronically denervated muscle.

Arch. Neurol., 16, 14 - 24, 1967.

DREWS G.A. and ENGEL W.K. : Reversal of ATPase reaction in muscle fibres by EDTA.

Nature, 212, 1551 - 1553, 1966.

DUBOWITZ V. : Enzyme histochemistry of skeletal muscle. Part III. Neurogenic muscular atrophies.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 29, 23 - 28, 1966.

DUBOWITZ V. and BROOKE M.H. : Muscle biopsy, a modern approach.

In Walton J.N. (Consulting Editor) Major problems in Neurology.

Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1973, vol. 2.

DUBOWITZ V. and NEWMAN D.L. : Change in enzyme pattern after cross-innervation of fast and slow skeletal muscle.

Nature, 214, 840 - 841, 1967.

DUBOWITZ V. and PEARSE A.G.E. : Oxidative enzymes and phosphorylase in central core disease of muscle.

Lancet ii, 23 - 24, 1960.

DUBOWITZ V. and PEARSE A.G.E. : A comparative histochemical study of oxidative enzyme and phosphorylase activity in skeletal muscle.

Histochimie (Berlin) , 2, 105 - 117, 1960.

DUBOWITZ V. and PEARSE A.G.E. : Enzymic activity of normal and dystrophic human muscle : A histochemical study.

J. of Pathol. and Bacteriol., 81, 365 - 378, 1961.

DUBOWITZ V. and ROY S. : Central core disease of muscle : clinical, histochemical and electron microscopic studies of an affected mother and child.

Brain, 93, 133 - 146, 1970.

DYCK P.J. and LAMBERT E.H. : Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic and electrophysiological findings in hereditary polyneuropathies.

Arch. Neurol., 18, 603 - 618, 1968.

II. Neurologic, genetic and electrophysiological findings in various neuronal degenerations.

Arch. Neurol., 18, 619 - 625, 1968.

EDDS Mac V.Jr. : Collateral regeneration of residual motor axons in partially denervated muscles.

J. Exp. Zool., 113, 517 - 552, 1950.

EDGERTON V.R. : Histochemical changes in rat skeletal muscle after exercise.

Anat. Rec., 160, 343, 1968.

EDGERTON V.R., GERCHMAN L.R. and CARROW R. : Histochemical changes in rat skeletal muscle after exercise.

Exp. Neurol., 24, 110 - 123, 1969.

EDGERTON V.R. and SIMPSON D.R. : The intermediate fiber of rats and guinea pigs.

J. Histochem. Cytochem., 17, 828 - 838, 1969.

EDSTROM L. : Selective atrophy of red muscle fibres in the quadriceps in long-standing knee-joint dysfunction. Injuries to the anterior cruciate ligament.

J. Neurol. Sci., 11, 551 - 558, 1970.

EDSTROM L. and KUGELBERG E. : Histochemical composition, distribution of fibres and fatiguability of single motor units. Anterior tibial muscle of the rat.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 31, 424 - 433, 1968.

ENGEL W.K. : Muscle target fibres, a newly recognized sign of denervation.

Nature, 191, 389 - 390, 1961.

ENGEL W.K. : Histochemistry of neuromuscular disease. Significance of muscle fiber types.

In : Neuromuscular Diseases. (Proceedings of the 8th International Congress of Neurology, Vienna Austria). Wien med. Akad., 2, 67 - 101, 1965.

ENGEL W.K. : Muscle biopsies in neuromuscular diseases.

Pediatr. Clin. North Am., 14, 963 - 995, 1967.

ENGEL W.K. : Selective and nonselective susceptibility of muscle fiber types. A new approach to human neuromuscular diseases.

Arch. Neurol., 22, 97 - 117, 1970.

ENGEL W.K., BROOKE M.H. and NELSON P.G. : Histochemical studies of denervated or tenotomized cat muscle. Illustrating difficulties in relating experimental animal conditions to human neuromuscular diseases.

Ann. N.Y. Acad. Sci., 138, 160 - 185, 1966.

ENGEL W.K., FESTOFF B.W., PATTEN B.M., SWERDLOW M.L., NEWBALL H.H. and THOMPSON M.D. : Myasthenia gravis. NIH conference.

Ann. Intern. Med., 81, 225 - 246, 1974.

ENGEL W.K., GOLD G.N. and KARPATI G. : Type I fiber hypotrophy and central nuclei. A rare congenital muscle abnormality with a possible experimental model.

Arch. Neurol., 18, 435 - 444, 1968.

ENGEL W.K. and Mc FARLIN D.E. : Proceedings of the third International Symposium on Myasthenia gravis.

Ann. N.Y. Acad. Sci., 135, 68 -77, 1966.

Discussion of paper by Fenichel G.M. : Muscle lesions in myasthenia gravis, 60 - 67.

ERANKO O. and PALKAMA A. : Improved localization of phosphorylase by the use of polyvinylpyrrolidone and high substrate concentration.

J. Histochem. Cytochem., 9, 585, 1961.

GERARD J.M., RETIF J., TELERMAN - TOPPET N., DEMOLS E. et COERS C. :
Myopathie mitochondriale associée à une ophtalmoplégie externe progressive.

Acta Neurol. Belg., 74, 284 - 296, 1974.

GODAUX E. : Contribution à l'étude de l'organisation du système moteur chez l'homme.

Dissertation présentée en vue de l'obtention du grade d'agrégé de l'enseignement supérieur en physiologie. (U.L.B.) 1977.

GONATAS N.K. : A generalized disorder of nervous system, skeletal muscle and heart resembling Refsum's disease and Hurler's syndrome.

II. Ultrastructure.

Ann. J. Med., 42, 169 - 178, 1967.

GREMY F. et SALMON D. : Bases statistiques.

Ed. Dunod. Paris, p. 102, 1969.

GUTH L. and YELLIN H. : The dynamic nature of the so-called "fiber types" of mammalian skeletal muscle.

Exp. Neurol., 31, 277 - 300, 1971.

HAASE G.R. and SHY G.M. : Pathological changes in muscle biopsies from patients with peroneal muscular atrophy.

Brain, 83, 631 - 637, 1960.

HALL - CRAGGS E.G.B. : The contraction times and enzyme activity of two rabbit laryngeal muscles.

J. Anat., 102, 241, 1968.

HAMMARBERG C. : Histochemical staining patterns of muscle fibres in the gastrocnemius, soleus and anterior tibial muscles of the adult cat, as viewed in serial sections stained for lipids and succinic dehydrogenase.

Acta Neurol. Scand., 50, 272 - 284, 1974.

HARRIMAN D.G.F. : A comparison of the fine structure of motor end-plates in Duchenne dystrophy and in human neurogenic diseases.

J. Neurol. Sci., 28, 233 - 247, 1976.

HARRIMAN D.G.F. and HALEEM M.A. : Centronuclear myopathy in old age.

J. Pathol., 108, 237 - 248, 1972.

HARRIMAN D.G.F., TAVERNER D. and WOOLF A.L. : Ekbom's syndrome and burning paresthesiae : A biopsy study by vital staining and electron microscopy of the intramuscular innervation with a note on age changes in motor nerve endings in distal muscles.

Brain, 93, 393 - 406, 1970.

HENNEMAN E., SOMJEN G. and CARPENTER D.O. : Functional significance of cell size in spinal motoneurons.

J. Neurophysiol., 28, 560 - 580, 1965.

HILDEBRAND J. and COERS C. : The neuromuscular function in patients with malignant tumours. Electromyographic and histological study.

Brain, 90, 67 - 82, 1967.

HOFFMAN H. : Local re-innervation in partially denervated muscle : A histophysiological study.

Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci., 28, 383 - 397, 1950.

JENNEKENS F.G.I., MEIJER A.E.F.H., BETHLEM J. and VAN WIJNGAARDEN G.K. : Fibre hybrids in type groups. An investigation of human muscle biopsies.

J. Neurol. Sci., 23, 337 - 352, 1974.

JENNEKENS F.G.I., TOMLINSON B.E. and WALTON J.N. : Data on the distribution of fibre types in five human limb muscles. An autopsy study.

J. Neurol. Sci., 14, 245 - 257, 1971.

JERUSALEM F., ENGEL A.G. and GOMEZ M.R. : Duchenne dystrophy.

II. Morphometric study of motor end-plate fine structure.

Brain, 97, 123 - 130, 1974.

JOHNSON M.A., SIDERI G., WEIGHTMAN D. and APPLETON D. : A comparison of fibre size, fibre type constitution and spatial fibre type distribution in normal human muscle and in muscle from cases of spinal muscular atrophy and from other neuromuscular disorders.

J. Neurol. Sci., 20, 345 - 361, 1973.

KARPATI G., CARPENTER S. and ANDERMANN F. : A new concept of childhood nemaline myopathy.

Arch. Neurol., 24, 291 - 304, 1971.

KARPATI G., CARPENTER S. and NELSON R.F. : Type I muscle fibre atrophy and central nuclei : A rare familial neuromuscular disease.

J. Neurol. Sci., 10, 489 - 500, 1970.

KARPATI G. and ENGEL W.K. : "Type grouping" in skeletal muscles after experimental reinnervation.

Neurology (Minneap.), 18, 447 - 455, 1968.

KEARNS T.P. and SAYRE G.P. : Retinitis pigmentosa, external ophtamoplegia and complete heart block. Unusual syndrome with histologic study in one of two cases.

Arch. Ophtalmol., 60, 280 - 289, 1958.

KHAN M.A.: The histochemical characterization of fibre-types in mammalian fast and slow striated muscles.

10th Int. Cong. Anat. Tokyo, 1975, p. 326.

KNOLL P. : Ueber Protoplasmaarme und protoplasmareiche Muskulatur.

Denkschr. Akad.Wiss, Wien, 58, 633 - 700, 1891.

“
KRUGER P. : Über die Grundlagen der "tonischen und phasischen Reaktionen"
der quergestreiften Skelettmuskeln der Wirbeltiere.

Z. Biol., 104, 221 - 227, 1951.

KUGELBERG E. : Adaptive transformation of rat soleus motor units during growth. Histochemistry and contraction speed.

J. Neurol. Sci., 27, 269 - 289, 1976.

“
KUGELBERG E. and EDSTROM L. : Differential histochemical effects of muscle contractions on phosphorylase and glycogen in various types of fibres : relation to fatigue.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 31, 415 - 423, 1968.

“
KUGELBERG E., EDSTROM L. and ABBRUZZESE M. : Mapping of motor units in experimentally reinnervated rat muscle. Interpretation of histochemical and atrophic fibre patterns in neurogenic lesions.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 33, 319 - 329, 1970.

MARTIN L. : Statistique médicale. (Cours de l'Université Libre de Bruxelles)

Deuxième édition, 1977 - 1978.

MASTAGLIA F.L. and WALTON J.N. : Histological and histochemical changes in skeletal muscle from cases of chronic juvenile and early adult spinal muscular atrophy (the Kugelberg-Welander syndrome).

J. Neurol. Sci., 12, 15 - 44, 1971.

MAYER F.M. and DOYLE A.M. : Studies of the motor unit in the cat. Histochemistry and topology of anterior tibial and extensor digitorum longus muscles.

In J.N. Walton, N. Canal and G. Scarlato. Muscle diseases.

Proceedings of the international congress on muscle diseases.

Milan, mai 1969 (International Congress, series n° 199)

Excerpta Medica, Amsterdam, 1970, 159 - 163.

Mc COMAS A.J., FAWCETT P.R.W., CAMPBELL M.J. and SICA R.E.P. : Electrophysiological estimation of the number of motor units within a human muscle.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 34, 121 - 131, 1971. (1)

Mc COMAS A.J. and SICA R.E.P. : Muscular dystrophy : myopathy or neuropathy.

Lancet i, 1119, 1970.

Mc COMAS A.J., SICA R.E.P. and CAMPBELL M.J. : "Sick" motoneurons. A unifying concept of muscle disease.

Lancet i, 321 - 325, 1971. (2)

Mc COMAS A.J., SICA R.E.P. and CURRIE S. : An electrophysiological study of Duchenne dystrophy.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 34, 461 - 468, 1971. (3)

Mc COMAS A.J., SICA R.E.P. and UPTON A.R.M. : Multiple muscle analysis of motor units in muscular dystrophy.

Arch. Neurol., 30, 249 - 251, 1974.

MENDELL J.R. and ENGEL W.K. : The fine structure of type II muscle fiber atrophy.

Neurology (Minneap.), 21, 358 - 365, 1971.

MOKRI B. and ENGEL A.G. : Duchenne dystrophy : Electron microscopic findings pointing to a basic or early abnormality in the plasma membrane of the muscle fiber.

Neurology (Minneap.), 25, 1111 - 1120, 1975.

MORRIS C.J. : Human skeletal muscle fibre type grouping and collateral re-innervation.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 32, 440 - 444, 1969.

MORRIS C.J. : The significance of intermediate fibres in re-innervated human skeletal muscle.

J. Neurol. Sci., 11, 129 - 136, 1970.

MORRIS C.J. and WOOLF A.L. : Mechanism of type I muscle fibre grouping.

Nature, 226, 1061 - 1062, 1970.

MUNSAT Th.L., THOMPSON L.R. and COLEMAN R.F. : Centronuclear ("Myotubular") myopathy.

Arch. Neurol., 20, 120 - 131, 1969.

NACHLAS M.M., WALKER D.G. and SELIGMAN A.M. : Histochemical method for demonstration of diphosphopyridine nucleotide diaphorase.

J. Biophys. Biochem. Cytol., 4, 29 - 38, 1958.

NEGRI S. et CACCIA M.R. : Myotonie dystrophique avec signes cliniques et électromyographiques de souffrance nerveuse diffuse.

Dans Actualités de Pathologie Neuro-Musculaire. Textes réunis par G. Serratrice et H. Roux. IIèmes Journées Internationales de Marseille, octobre 1970. pp. 376 - 382. L'Expansion ed. 1971.

NIENHUIS A.W., COLEMAN R.F., BROWN W.J., MUNSAT Th.L. et PEARSON C.M. : Nemaline myopathy. A histopathologic and histochemical study.

Am. J. Clin. Pathol., 48, 1 - 13, 1967.

OLSON W., ENGEL W.K., WALSH G.O. et al. : Oculo-cranio-somatic neuromuscular disease with "ragged-red" fibers.

Arch. Neurol., 26, 193 - 211, 1972.

PADYKULA H.A. and HERMAN E. : Factors affecting the activity of adenosine triphosphatase and other phosphatases as measured by histochemical techniques.

J. Histochem. Cytochem., 3, 161 - 169, 1955.

PANAYIOTOPOULOS Ch.P. and SCARPALEZOS S. : Muscular dystrophies and motoneuron diseases : A comparative electrophysiological study.

Neurology (Minneap.), 26, 721 - 725, 1976. (1)

PANAYIOTOPOULOS Ch.P. and SCARPALEZOS S. : Dystrophia myotonica. Peripheral nerve involvement and pathogenetic implications.

J. Neurol. Sci., 27, 1 - 16, 1976. (2)

PANAYIOTOPOULOS Ch.P. and SCARPALEZOS S. : Dystrophia myotonica. A model of combined neural and myopathic muscle atrophy.

J. Neurol. Sci., 31, 261 - 268, 1977.

PANAYIOTOPOULOS Ch.P., SCARPALEZOS S. and PAPAPETROPOULOS T.R. : Electrophysiological estimation of motor units in Duchenne muscular dystrophy.

J. Neurol. Sci., 23, 89 - 98, 1974.

PEARSE A.G.E. : Direct relationship of phosphorylase and mitochondrial alpha-glycerophosphate deshydrogenase activity in skeletal muscle.

Nature, 191, 504, 1961.

RESKE-NIELSEN E., COERS C. and HARMSSEN A. : Qualitative and quantitative histological study of neuromuscular biopsies from healthy young men.

J. Neurol. Sci., 10, 369 - 384, 1970.

RESKE-NIELSEN E., HARMSSEN A. and OVESEN N. : Pathological study of muscle biopsies from the legs in patients with fractures of the cervical spine.

Actualités de Pathologie Neuro-musculaire. Textes réunis par G. Serratrice et H. Roux. II Journées internationales de Marseille 1970. p. 509 - 521. L'Expansion éd. 1971.

RESNICK J.S. and ENGEL W.K. : Target fibers. Structural and cytochemical characteristics and their relationship to neurogenic muscle disease and fiber types.

In Milhorat A.T. (Editor) : Exploratory concepts in muscular dystrophy and related disorders (Proceedings of the International conference convened by the Muscular Dystrophy Association of America, New-York, October 1966) (International Congress series n° 147) Excerpta Medica, Amsterdam, 225 - 265, 1967.

RILEY D.A. and ALLIN E.F. : The effects of inactivity, programmed stimulation and denervation on the histochemistry of skeletal muscle fiber types.

Exp. Neurol., 40, 391 - 413, 1973.

RINGEL St.P., BENDER A.N. and ENGEL W.K. : Extrajunctional acetylcholine receptors. Alterations in human and experimental neuromuscular diseases.

Arch. Neurol., 33, 751 - 758, 1976.

RINGQVIST M. : Histochemical enzyme profiles of fibres in human masseter muscles with special regard to fibres with intermediate myofibrillar ATPase reaction.

J. Neurol. Sci., 18, 133 - 141, 1973.

RINGQVIST M. : Size and distribution of histochemical fibre types in masseter muscle of adults with different states of occlusion.

J. Neurol. Sci., 22, 429 - 438, 1974.

ROMANUL Fl.C.A. : Enzymes in muscle. I. Histochemical studies of enzymes in individual muscle fibers.

Arch. Neurol., 11, 355 - 368, 1964.

ROMANUL Fl.C.A. and VANDERMEULEN J.P. : Reversal of the enzyme profiles of muscle fibres in fast and slow muscles by cross-innervation.

Nature, 212, 1369 - 1370, 1966.

ROMANUL Fl.C.A. and VANDERMEULEN J.P. : Slow and fast muscles after cross-innervation. Enzymatic and physiological changes.

Arch. Neurol., 17, 387 - 402, 1967.

ROWLAND L.P. : Pathogenesis of muscular dystrophies.

Arch. Neurol., 33, 315 - 321, 1976.

SALMONS S. and VRBOVA G. : The influence of activity on some contractile characteristics of mammalian fast and slow muscles.

J. Physiol., 201, 535 - 549, 1969.

SCHMALBRUCH H. and KAMIENIECKA Z. : Fiber types in the human brachial biceps muscle.

Exp. Neurol., 44, 313 - 328, 1974.

SCHMALBRUCH H. and KAMIENIECKA Z. : Histochemical fiber typing and staining intensity in cat and rat muscles.

J. Histochem. Cytochem., 23, 395 - 401, 1975.

SHAFIQ S.A., MILHORAT A.T. and GORYCKI M.A. : Fine structure of human muscle in neurogenic atrophy.

Neurology, (Minneap.), 17, 934 - 948, 1967.

SHY G.M. and GONATAS N.K. : Human myopathy with giant abnormal mitochondria.

Science, 145, 493 - 496, 1964.

SHY G.M., GONATAS N.K. and PEREZ M. : Two childhood myopathies with abnormal mitochondria. 1. Megaconial myopathy

2. Pleoconial myopathy

Brain, 89, 133 - 158, 1966.

SHY G.M., SILBERBERG D.H., APPEL S.W., MISHKIN M.M. and GODFREY E.H. :
A generalized disorder of the nervous system, skeletal muscle and heart
resembling Refsum's disease and Hurler's syndrome. I. Clinical,
pathologic and biochemical characteristics.

Am. J. Med., 42, 163 - 168, 1967.

SICA R.E.P. and Mc COMAS A.J. : An electrophysiological investigation
of limb-girdle and fascio-scapulo-humeral dystrophy.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 34, 469 - 474, 1971.

STALBERG E., SCHWARTZ M.S. and TRONTELJ J.V. : Single fibre electro-
myography in various processes affecting the anterior Horn cell.

J. Neurol. Sci., 24, 403 - 415, 1975.

STEIN J.M. and PADYKULA H.A. : Histochemical classification of individual
skeletal muscle fibers of the rat.

Am. J. Anat., 110, 103 - 123, 1962.

STRUGALSKA H.M. and KAMINSKA A.M. : Intermediate muscle fibres in experimental re-innervation of skeletal muscle of the rat.

In I.C.S. n° 334, p. 163. (Proceedings of the IIIrd International Congress on Muscle Diseases. Newcastle upon Tyne, Sept. 1974).

Excerpta Medica Amsterdam.

TELIERMAN - TOPPET N. et COERS C. : Etude comparative de l'innervation motrice terminale et des caractéristiques histoenzymatiques des fibres musculaires dans les affections du neurone moteur périphérique.

Dans Actualités de Pathologie Neuro-musculaire (2èmes journées internationales de Marseille , oct. 1970, p. 199 - 218.

Textes réunis par G. Serratrice et H. Roux. L'expansion éd. 1971. (1)

TELIERMAN - TOPPET N. and COERS C. : A third muscle fibre type related to collateral re-innervation in motor neurone and peripheral nerve diseases (preliminary report).

Pathol. Eur. , 6, 50 - 55, 1971.

TELIERMAN - TOPPET N. and COERS C. : Mechanism of fibre type grouping in neuromuscular diseases.

I.C.S. n° 294. Basic Research in Myology. Part 1 of the Proceedings of the Second International Congress on Muscle Diseases held in Perth Australia, november 1971, 130 - 135, Excerpta Medica, Amsterdam.
(1973)

TELIERMAN - TOPPET N. and COERS C. : Motor innervation in type II atrophy of skeletal muscle.

J. Neurol. Sci., 25, 449 - 461, 1975.

TELERMAN - TOPPET N. and COERS C. : Motor innervation and fiber type pattern in amyotrophic lateral sclerosis and in Charcot-Marie-Tooth disease.

Muscle and Nerve, 1, 133 - 139, 1978.

TELERMAN - TOPPET N., GERARD J.M. and COERS C. : Central core disease : a study of clinically unaffected muscle.

J. Neurol. Sci., 19, 207 - 223, 1973.

TOPPET M., TELERMAN - TOPPET N., SZLIWOWSKI H.B., VAINSEL M. and COERS C. : Oculo-cranio-somatic neuromuscular disease with hypoparathyroidism.

Am. J. Dis. Child., 131, 437 -441, 1977.

UPTON A.R.M., Mc COMAS A.J. and BIANCHI F.A. : Neuropathy in Mc Ardle's syndrome.

N. Engl. J. Med., 289, 750 - 751, 1973.

VAN WIJNGAARDEN G.K., BETHLEM J., DINGEMANS K.P., COERS C., TELERMAN - TOPPET N. and GERARD J.M. : Familial focal loss of cross-striations.

J. Neurol., 216, 163 - 172, 1977.

VAN WIJNGAARDEN G.K., FLEURY P., BETHLEM J. and MEIJER A.E.F.H. : Familial "myotubular" myopathy.

Neurology (Minneap.), 19, 901 - 908, 1969.

VRBOVA G. : The effect of motoneurone activity on the speed of contraction of striated muscle.

J. Physiol. (Lond.), 169, 513 - 526, 1963.

VRBOVA G. : Factors determining the speed of contraction of striated muscle.

J. Physiol. (Lond.), 185, 17 - 18p, 1966.

WARSAWSKI M., TELERMAN - TOPPET N., DURDU J., GRAFF G.L.A. and COERS C. :
The early stages of neuromuscular regeneration after crushing the sciatic nerve in the rat.

J. Neurol. Sci., 24, 21 - 32, 1975.

YELLIN H. and GUTH L. : The histochemical classification of muscle fibers.

Exp. Neurol., 26, 424 - 432, 1970.

ZANEN A., GERARD J.M., NOEL P. et COUTURIER E. : Anomalies mitochondriales dans le syndrome de Kearns.

Bull. Soc. Belge Ophtalmol., 167, 702 - 723, 1974.

Au point de vue histochimique, le processus d'hypertrophie et d'atrophie porte sur les deux types de fibres. Cependant, les fibres II sont prédominantes et les fibres I sont souvent atrophiées. Dans certaines fibres de ce type il existe une déficience de coloration à l'ATPase avec condensation de la coloration dans les régions centrales à la NADH - TR. La distribution des réactions histochimiques est très irrégulière dans ces fibres (fig. 87 et 88).

Les arborisations motrices sont en général de grande taille et l'on observe fréquemment l'innervation d'une fibre musculaire hypertrophiée par plusieurs arborisations terminales résultant d'une ramification distale des axones moteurs. Ceux-ci sont de structure normale et ne présentent pas de ramification collatérale exagérée. Le RIT est de 1,11/1 mesuré sur 70 axones.

En conclusion.

Dans ce cas d'amyotrophie progressive proximale, les aspects histochimiques fournissent des arguments tant en faveur d'une myopathie que d'une atteinte musculaire d'origine neurale. En effet, si l'atrophie sélective des fibres I constitue un caractère plutôt myopathique, par contre le groupement de ces fibres en faisceaux d'éléments atrophiés à contours angulaires soulève l'éventualité d'une atrophie fasciculaire d'origine neurale, compatible avec le diagnostic d'amyotrophie spinale du type Kugelberg-Welander. L'absence de ramification collatérale des axones permet de rejeter cette possibilité et de lui préférer le diagnostic de myopathie des ceintures qui reste en accord avec les données de l'EMG.

