

# Le Cerveau Influence-t-il le Développement Musculaire du Foetus Humain?

## Mise en évidence de 21 cas.

Harvey B. Sarnat

**ABSTRACT:** Does the human fetal brain influence muscle development? The importance of suprasegmental cerebral influence on developing human fetal muscle is less well understood than the control of histochemical differentiation of muscle by the motor neuron. Muscle biopsies of 21 hypotonic infants and children with nonprogressive congenital lesions of the cerebellum and/or brainstem were studied by histochemical methods. Two neonates who died with severely dysplastic brains and no descending motor tracts had normal muscle. The others, particularly those with cerebellar hypoplasia, had delayed muscle maturation, selective predominance of type I or II muscle fibres or disproportion in fibre sizes. It is concluded that the motor unit is capable of developing normally without suprasegmental influence, but that an abnormal balance of descending impulses may alter histochemical differentiation of fetal muscle. The small 'subcorticospinal' pathways arising in the brainstem probably are more influential than the larger corticospinal tract because of later myelination in the latter. The muscle biopsy thus serves to provide evidence of suprasegmental disease in infantile hypotonia.

**RÉSUMÉ:** L'importance des influences suprasegmentaires cérébrales sur le muscle en développement chez le foetus humain est moins comprise que le contrôle de la différenciation histochimique de muscle par le neurone moteur. Des biopsies musculaires chez 21 nourrissons et enfants hypotoniques atteints de troubles non progressifs congénitaux du cervelet et/ou du tronc cérébral ont été étudiées en employant des techniques histochimiques. Deux nouveau-nés, qui sont décédés atteints d'une dysplasie sévère du cerveau et qui manquaient les faisceaux descendants moteurs, montrèrent des muscles normaux. Les autres, plus particulièrement ceux atteints d'hypoplasie cérébelleuse, montraient un retard de maturation musculaire, une prédominance sélective des fibres musculaires type I ou II, ou une anomalie de grandeur des fibres. On en conclut que l'unité motrice est susceptible de développer normalement sans l'influence suprasegmentaire, cependant un équilibre anormal d'impulsions descendantes peut entraver la différenciation histochimique de muscle foetal. Les petites voies «sous-corticospinales» d'origine dans le tronc cérébral sont vraisemblablement plus d'influence que le plus grand faisceau pyramidal à raison de la myélinisation plus tard de ce dernière. La biopsie musculaire sert donc à découvrir la maladie suprasegmentaire dans l'hypotonie infantile.

*Can. J. Neurol. Sci. 1985; 12:111-120*

Les effets sur le muscle foetal associés à la maladie du neurone moteur sont bien montrés, cependant l'influence suprasegmentaire anormale sur l'unité motrice en développement est très peu comprise. L'activité d'impulsion des neurones moteurs demeure le facteur important le plus connu pour déterminer les caractéristiques physiologiques et histochimiques des fibres musculaires chez les mammifères. L'activité artificiellement augmentée par la stimulation répétitif du nerf périphérique induit une altération dans les fibres musculaires du type II vers le type I.<sup>1,2</sup> L'innervation suprasegmentaire anormale pendant la vie embryonnaire peut produire une modification semblable du muscle en développement. En revanche la névrectomie néo-natale chez la souris cause un arrêt post-natal en développement du muscle.<sup>3</sup> Le muscle partiellement dénervé d'enfants humains souffrants d'atrophie musculaire spinale n'est pas identique à la dénervation du muscle mature.<sup>4</sup>

Le concept que la prédominance d'un type de fibre musculaire peut exprimer de dysgénésie cérébrale fut proposé par Fenichel.

Il rapporta la prédominance type II dans les biopsies musculaires de quatre tels enfants, sans toutefois spécifier les types de malformations cérébrales.<sup>5</sup> Plus tard, Fenichel<sup>6</sup>, Curless et al.<sup>7</sup> et Farkas-Bargeton et al.<sup>8</sup> publièrent d'autres cas d'hypotonie d'origine cérébrale où les muscles montrèrent l'immaturité ou la prédominance numérique d'un type de fibre musculaire. Dans la plupart des cas les atteintes du cerveau ne furent pas précisées. Voorhies et al. rapportèrent le cas d'un nouveau-né atteint d'absence partielle du corps calleux et d'hypoplasie cérébelleuse, montrant également une prédominance numérique ainsi qu'une petitesse des fibres musculaires type II.<sup>9</sup> Agrov et al. aussi postulèrent récemment que les variations de disproportion de type de fibre musculaire peuvent représenter le résultat d'influences neurales anormales qui empêchent le développement progressif des unités motrices.<sup>10</sup> L'étude actuelle fournit des arguments supplémentaires appuyant que la maladie cérébrale, surtout du tronc cérébral et du cervelet, influence en effet le développement neuro-musculaire chez le foetus humain.

Reçu le 5 décembre 1984. Accepté le 4 avril 1985.

Des Départements de Pédiatrie, de Pathologie, et des Sciences Neurologiques, Université de Calgary Faculté de Médecine  
Travail présenté à la réunion de la Child Neurology Society (des É-U) à Phoenix, Arizona, É-U, séance du 12 octobre 1984  
Tirés à part: Dr. H.B. Sarnat, Alberta Children's Hospital, 1820 Richmond Road S.W., Calgary, Alberta T2T 5C7

## MÉTHODES

Le muscle fut étudié par biopsie ou à l'autopsie, chez 21 nourrissons et enfants montrant le développement retardé et l'hypotonie musculaire généralisée dès la naissance, afin d'exclure une étiologie de myopathie congénitale. Les signes cérébelleux, l'altération des réflexes myotatiques, et d'autres anomalies du système nerveux central furent aussi évidents, mais ces données cependant ne purent pas s'attribuer exclusivement à l'asphyxie périnatale.

Parmi les 21 patients, 7 étaient nouveau-nés ou âgés de moins de 6 semaines. Un en était prématuré, né à 31 semaines d'âge gestationnel. Sept d'entre eux étaient nourrissons entre 2 et 12 mois; 4 avaient de 13 à 30 mois, et 3 avaient de 3 à 12 ans d'âge. Six furent examinés en autopsie. Neuf des 21 étaient de sexe féminin.

D'autres études des patients vivants comprenaient l'électroencéphalogramme, la tonodensitométrie du cerveau, et des études métaboliques des acides aminés et des acides organiques dans le sang, ainsi que la fonction thyroïde. Chez les patients atteints de la maladie de Krabbe, la mesure de l'activité enzymatique de galactocérobrosidase- $\beta$ -galactosidase dans les fibroblastes de la peau en culture a été fait par le Western Canada Regional Metabolic Laboratory à Vancouver. Au moins

4 témoins normaux et un autre cas confirmé atteint de la maladie de Krabbe furent également étudiés. L'électromyographie ne fut pas employée chez la majorité des patients.

Le muscle choisi pour la biopsie fut le «vastus lateralis» de la cuisse dans tous les cas sauf dans un (cas no. 8) où la biopsie fut du muscle gastrocnémien.

Le tissu des biopsies musculaires fut congelé sans fixation dans l'isopentane à la température de nitrogène liquide. Des lames de 6  $\mu$ m furent coupées par cryostat. Les incubations histochimiques s'exécutèrent selon les techniques connues pour la phosphorylase totale, la phosphatase acide, la réduction de tétrazolium à la nicotinamide-Adénine-Dinucleotide (NADH-TR), et la triphosphatase d'Adénosine Myofibrillaire (ATPase) préincubée aux pH 10,4 ou 9,8, 4,6 et 4,3.<sup>11</sup> L'hématoxyline-éosine, le trichrome de Gomori, la réaction d'acide périodique et de Schiff (PAS), l'huile rouge-O, et le fluorochrome acridine-orange étaient d'autres colorants employés. Des coupes minces en plastique et colorées du bleu à toluidine furent aussi préparées. La microscopie électronique fut utilisée dans la plupart des cas.

Les proportions de types de fibre musculaire dans chaque biopsie furent calculées de photographies en noir et blanc à magnification X40 ou X100. Entre 300 et 800 fibres musculaires furent comptées et des histogrammes furent construits.

Tableau 1: Abrégés des cas de biopsie musculaire en relation avec des atteintes en développement du cerveau

Patient	Âge	Sexe	Données Cliniques	Résultats au Laboratoire	Biopsie Musculaire
1	13 jours; née à 36 semaines	F	Mère diabétique. Poids 4 kg. Encéphalocèle frontale. Oreilles déformées. Pas d'anomalies d'autres organes sauf du SNC.	<b>Autopsie:</b> Cerveau hypoplastique pesant 12,6 g (fig 1). Dysplasie grave. Moelle épinière normale sauf l'absence des faisceaux descendants. Détails autrefois publiés. <sup>12</sup>	Normale; populations égales des 2 types histochimiques de fibre musculaire (fig 1).
2	14 jours; né à 44 semaines	M	Mère malade pendant 2 semaines au premier trimestre de la grossesse, suivant l'administration de vaccin contre la grippe porcine.	<b>Autopsie:</b> Dysplasie grave du tronc cérébral, du cervelet, et des hémisphères cérébraux. Moelle épinière normale sauf les faisceaux moteurs descendants très maigres. Névropathologie déjà rapportée. <sup>13</sup>	Normale; populations égales des 2 types histochimiques de fibre musculaire.
3	1 jour; né à 31 semaines	M	Syndrome de Meckel-Gruber: encéphalocèle occipitale; microcéphalie; microphthalmie; bec-de-lièvre; polydactylie; reins polykystiques; organes génitaux hypoplastiques; poumons hypoplastiques.	<b>Autopsie:</b> Cerveau hypoplastique pesant 64 g. Encéphalocèle occipitale; absence des bulbes et nerfs olfactifs; hypoplasie sévère du cervelet et du tronc cérébral; polymicrogyrie du cortex cérébral associée aux hétérotopies et malformation des couches. Moelle épinière normale sauf la manque des faisceaux descendants.	Prédominance numérique des fibres type II dont la plupart sous-type IIc. Les fibres type I éparses étaient plus grandes («fibre-b de Wohlfart»); immaturité du muscle à l'âge gestationnel.
4	6 semaines; né à terme	M	Leucodystrophie (sclérose cérébrale) de Krabbe	Diagnose confirmée par manque de l'enzyme galactocérobrosidase- $\beta$ -galactosidase dans les fibroblastes de la peau. <b>Autopsie:</b> dégénérescence de la substance blanche du tronc cérébral; cellules globoïdes.	Prédominance numérique et petitesse des fibres type I (fig 2).
5	9 mois; né à terme	M	Leucodystrophie (sclérose cérébrale) de Krabbe	Diagnose confirmée par manque de l'enzyme dans les fibroblastes de la peau. <b>Autopsie:</b> dégénérescence de la substance blanche du tronc cérébral; cellules globoïdes.	Prédominance numérique et petitesse des fibres type I.

<u>Patient</u>	<u>Âge</u>	<u>Sexe</u>	<u>Données Cliniques</u>	<u>Résultats au Laboratoire</u>	<u>Biopsie Musculaire</u>
6	13 mois; née à terme	F	Leucodystrophie (sclérose cérébral) de Krabbé	Diagnose confirmée par manque de l'enzyme dans les fibroblastes de la peau.	Prédominance numérique et petitesse des fibres type I.
7	5 jours; née à 37 semaines	F	Mère en contact avec la rougeole pendant le premier trimestre de la grossesse.	<b>Autopsie:</b> Hypoplasie du cervelet (fig 3). Noyaux olivaires inférieurs, rouges, et pontins mal développés. Faisceaux pyramidaux très petits. Pachygyrie et petits kystes multiples des hémisphères cérébraux; couches imparfaites; hétérotopies sous-corticales. Moelle épinière normale.	Immaturité en développement histo-chimique des types de fibre musculaire (fig 3).
8	3 ans	M	Retard intellectuel et linguistique. Ataxie cérébelleuse. Diplégie hypotonique. Réflexes myotatiques hypoaactifs. Grossesse et naissance normales. Pas d'histoire familiale de maladies neurologiques.	Études métaboliques normales, comprenant les acides aminés et les niveaux d'acide folique et de vitamine B <sub>12</sub> . Vitesse de conduction des nerfs moteurs normale. Biopsie du nerf sural normale. Tomodensitométrie: agrandissement du 4 <sup>ème</sup> ventricule et hypoplasie cérébelleuse; structures supratentorielles normales.	Variation excessive en taille de fibre musculaire; prédominance numérique de fibres type I et sous-type IIc.
9	21 mois	F	Ataxie et tremblement d'intention. Développement moteur en retard. Hypotonie musculaire généralisée. Réflexes myotatiques presque absents.	Pneumoencéphalogramme: agrandissement du 4 <sup>ème</sup> ventricule et des cysternes de la fosse postérieure; hypoplasie cérébelleuse. Vitesse de conduction de nerfs moteurs normale à l'âge.	Prédominance numérique et petitesse des fibres type II (fig 4).
10	11 mois; née à terme	F	Grossesse normale. L'indice d'Apgar 7 et 8 à 1 et 5 min. Dès naissance, lassitude, hypotonie généralisée, manque de mouvements normaux, absence de succion, et pas de fixation visuelle. Petits disques optiques blancs. Nystagmus vertical et rotatoire. Pas de développement. L'épilepsie myoclonique survenant à 2 ans. Microcéphalie malgré la circonférence crânienne normale à la naissance.	Investigations métaboliques comprenant les acides aminés et organiques, et l'activité des enzymes aux leucodystrophies et aux lipidoses cérébrales toutes normales. Biopsie du nerf sural normal. EEG: des ondes lentes diffuses sans l'activité paroxystique jusqu'à 2 ans d'âge; ensuite l'hypsarythmie. Potentiels évoqués visuels: absents dès la période néo-natale. Électrorétinogramme: normal. Potentiels évoqués auditifs: lents entre les ondes I et V. Tomodensitométrie: atrophie généralisée et agrandissement du système ventriculaire comprenant le 4 <sup>ème</sup> . Biopsie cérébrale proposée.	Prédominance numérique et petitesse des fibres type I.
11	10 mois; né à 42 semaines	M	Hypotonie et faiblesse généralisées. Réflexes myotatiques absents. Cécité corticale. Pas de développement moteur et intellectuel. Décélération du cœur foetal; l'indice d'Apgar 7 et 8 à 1 et 5 min. Leucodystrophie soudanophilique soupçonnée et biopsie cérébrale proposée.	Études métaboliques normales, comprenant l'activité des enzymes galactocébroside- $\beta$ -galactosidase et arylsulfatase. Cortisone sanguine et la réponse à la stimulation de corticotrophine normaux. EEG: excès d'ondes lentes diffuses. Potentiels évoqués visuels: pas de réponse à l'hémisphère droit et réponses prolongés à gauche. Électrorétinogramme normal. Potentiels évoqués auditifs: seuil de l'onde V augmenté. Tomodensitométrie: atrophie cérébrale généralisée légère.	Prédominance numérique des fibres type I. Excès de fibres sous-type IIc. Autofluorescence: pas de lipochrome.
12	3 ans	M	Hypotonie musculaire généralisée. Faiblesse proximale légère. Réflexes myotatiques absents. Développement moteur et intellectuel en retard.	Vitesse de conduction des nerfs moteurs normale. EEG: asynchronie de l'activité d'arrière-plan; non paroxystique. Tomodensitométrie: absence du corps calleux.	Prédominance numérique des fibres type II; atrophie des fibres type II.

Patient	Âge	Sexe	Données Cliniques	Résultats au Laboratoire	Biopsie Musculaire
13	12 ans	M	Grossesse normale. Hypotonie généralisée. Réflexes myotatiques suractifs. Diplégie faciale bilatérale congénitale. Faiblesse des muscles du voile du palais et le sterno-cléido-mastoïdien. Troubles de déglutition et de la succion comme nourrisson. État intellectuel normal. Syndrome de Möbius (?) associé à la motilité oculomotrice normale.	Tomodensitométrie cérébrale normale.	Prédominance numérique des fibres type I (fig 5).
14	4 mois; né à terme	F	Hypotonie et faiblesse légère généralisées. Réflexes myotatiques absents. Incoordination de succion et de déglutition. Apnée. Syndrome de Prader-Willi.	Vélocité de conduction des nerfs moteurs normale. Biopsie du nerf sural normale. Analyse des chromosomes: délétion du bras long du chromosome 15. Études métaboliques normales.	Prédominance numérique et atrophie des fibres type II.
15	23 mois	M	Ostéogenèse imparfaite congénitale. Faiblesse faciale bilatérale dès la naissance. Atrophie des muscles de la langue, sterno-cléido-mastoïdien, deltoïdes, et pectorales. Bâillon préservé. Hypotonie généralisée. Réflexes myotatiques suractifs. Pas d'hydrocéphalie.	Radiographies: impression de l'os basioccipitale; fractures des apophyses épineuses C <sub>1</sub> et C <sub>2</sub> . EEG normal. Analyse des chromosomes normale. Acides aminés du sérum normaux.	Prédominance numérique des fibres type II.
16	2 mois; né à terme	M	Grossesse normale. Indice d'Appgar 4 et 7 à 1 et 5 min. Hypotonie et faiblesse généralisées. Contractures congénitales multiples légères. Réflexes myotatiques absents. Pas de fixation visuelle. Bec-de-lièvre. Dolichocéphalie et micrognathie. Circonférence crânienne normale.	Analyse des chromosomes normale. Vélocité de conduction des nerfs moteurs normale. Biopsie du nerf sural normale. EEG normal. Potentiels évoqués visuels: délai des ondes. Potentiels évoqués auditifs: délai des ondes. Tomodensitométrie: normale.	Prédominance numérique des fibres type II; excès de fibres sous-type IIc (immaturité histo-chimique).
17	12 mois; née à terme	F	Hypotonie généralisée. Ataxie. Réflexes myotatiques hypoactifs. Tremblement d'intention. Nystagmus. Blépharoptose congénitale bilatérale; pas de réponse au néostigmine. Développement moteur en retard. Laparotomie: duplication de l'estomac et hétérotopies pancréatiques.	Potentiels évoqués auditifs: normaux. Tomodensitométrie cérébrale normale. Liquide céphalorachidien normal.	Prédominance numérique des fibres type I (fig 5); (vastus lateralis et le diaphragme).
18	8 mois; née à terme	F	Hypotonie généralisée. Faiblesse des hanches. Réflexes myotatiques absents. Incoordination de déglutition. Scoliose thoracique légère. Réflux gastro-oesophagien.	Électromyogramme normal. EEG normal. Vélocité de conduction du nerf médian lente (13 m/s); du nerf tibial antérieur pas de réaction. Tomodensitométrie: normale.	Fibres musculaires presque uniformément type I (vastus lateralis et le diaphragme).
19	8 ans	M	Hypotonie généralisée. Faiblesse proximale. Développement moteur en retard. Circonférence crânienne plus de 2 déviations standards plus que la moyenne.	Études métaboliques normales. EEG normal. Myélogramme normal. Liquide céphalorachidien normal. Tomodensitométrie normale.	Prédominance et atrophie des fibres type II; excès de fibres sous-type IIc (immaturité histo-chimique).
20	8 ans	M	Hypotonie généralisée. Ataxie légère. Réflexes myotatiques presque absents. Développement moteur en retard, mais l'état intellectuel est normal.	Vélocité de conduction des nerfs moteurs normale.	Prédominance numérique des fibres type I (fig 5).
21	2 ans	F	Hypotonie généralisée et faiblesse proximale légère. Réflexes myotatiques hypoactifs. Développement intellectuel et parole normaux. Nystagmus.	Électromyogramme normal.	Prédominance numérique des fibres type I (fig 5).

Légende: F = féminin; M = masculin; EEG = électroencéphalogramme. «Prédominance numérique» de fibre musculaire veut dire que plus de 80 pour cent des fibres sont d'un type histo-chimique ou de l'autre.

## RÉSULTATS

Le sommaire des détails importants des 21 cas est présenté au tableau 1. La confirmation pathologique à l'autopsie est fournie en 6 cas. Les données confirmatoires d'études métaboliques ou radiographiques sont présentées pour 6 autres cas. Trois patients souffraient de leucodystrophie de Krabbé (cas no. 4, 5, et 6). La preuve d'hypoplasie cérébelleuse se trouva chez 7 enfants comprenant 3 où cette dysplasie cérébelleuse fut partie d'une dysplasie grave du cerveau entier.

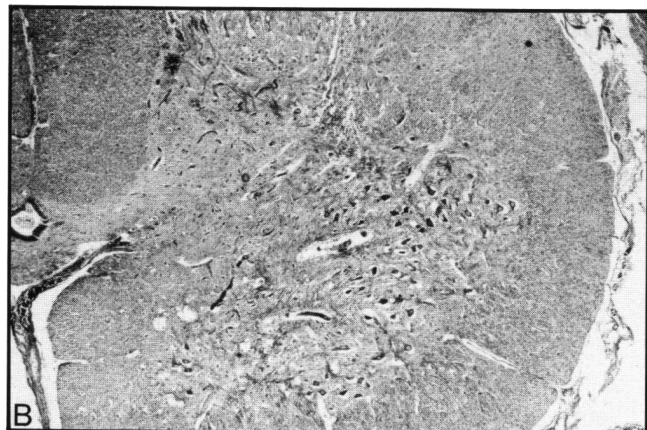
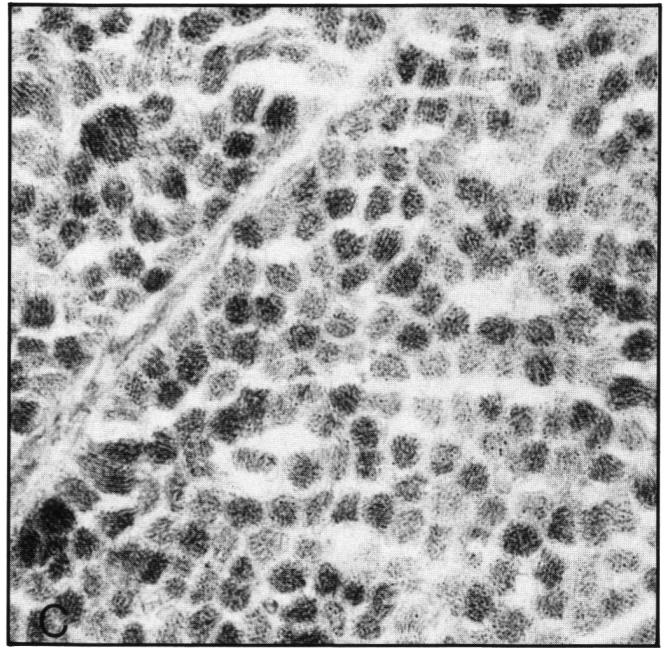
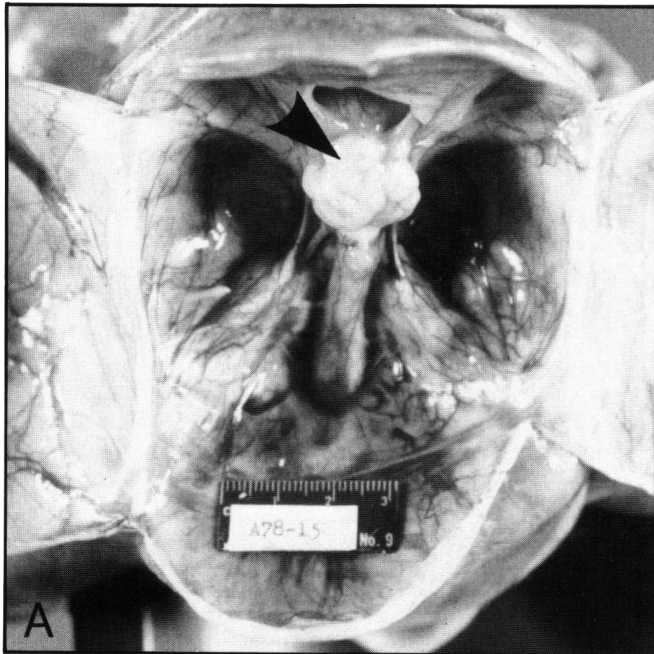
Chez l'un des enfants (cas no. 12) l'absence du corps calleux fut la seule anomalie radiographique. Plusieurs des cas étaient problématiques. Chacun montrait des traits cliniques ou électrophysiologiques d'atteintes neurologiques, surtout au tronc cérébral et au cervelet. Cependant les données n'avaient pas une spécificité permettant une diagnose définitive. Leurs biopsies musculaires démontraient cependant des traits semblables à celles portant une diagnose connue.

Aucune des biopsies musculaires ne montra des traits de myopathie ou de dénervation. Quatre cas dont trois avaient la leucodystrophie de Krabbé, montraient la disproportion des

types de fibre musculaire. Parmi les autres, il n'eut aucun trait histologique ou histochimique de myopathie congénitale connue. Entre les données négatives importantes, on ne trouva aucun excès de fibres centronucléaires, d'altérations dégénératives, ni d'accumulation de glycogène, de lipides, ou d'acide ribonucléique. En outre il n'y avait non plus d'altérations ultra-structurales, à la microscopie électronique; les mitochondries et le système sarcotubulaire étaient normaux.

Les anomalies des biopsies musculaires démontrent les traits de l'immaturation histochimique de l'unité motrice. Les traits de chaque biopsie musculaire montrent soit: a) aucune anomalie; b) l'immaturation musculaire ou la différenciation histochimique incomplète; c) la prédominance (plus de 80 pour cent) de fibre type II; d) la prédominance (plus de 80 pour cent) de fibre type I. En plusieurs des cas l'hypoplasie d'un type de fibre musculaire relative à l'autre fut également présente.

Il n'est pas possible de mettre en corrélation l'espèce d'altération histochimique du muscle avec les types de symptômes et signes cliniques indiquant des troubles cérébelleux et du tronc cérébral.



## LEGENDES DES FIGURES

Figure 1 — Cas No. 1. (A) La boîte crânienne (ouverte) était remplie de liquide céphalorachidien. Le cerveau sévèrement hypoplastique (pointe de flèche) ne pesait que 12,6 g. (B) La moelle épinière (coupe cervicale) était bien développée sauf l'absence des faisceaux descendants. Bleu rapide de luxol et l'hématoxyline -eosine. X25. (C) Le muscle «vastus lateralis» de la cuisse montre la différenciation en proportions égales des deux types histochimiques de fibre musculaire. NADH-TR. X250.

## COMMENTAIRES

Le phénomène de prédominance de type de fibre musculaire chez le nouveau-né atteint d'une malformation cérébrale probablement n'est pas rapporté plus souvent parce qu'on fait rarement l'histochimie musculaire à l'autopsie néo-natale. La prédominance de fibres musculaires type II est la condition normale entre 20 et 24 semaines d'âge gestationnel chez l'humain.<sup>15-17</sup> Cette donnée chez le nouveau-né à terme peut donc être le résultat d'un retard en maturation. Un état pareil se trouve chez quelques nourrissons atteints de retard de croissance intra-utérine, associé avec l'insuffisance placentaire.<sup>18</sup>

La prédominance de type de fibre musculaire, plus particulièrement de type I, est aussi une donnée supplémentaire dans beaucoup des dystrophies musculaires ainsi que chez d'autres myopathies primaires. La pathogenèse dans ces cas reste inconnue. Elle peut probablement se distinguer du mécanisme suprasegmentaire que l'on propose ici chez les enfants avec le muscle essentiellement normal.

Certains «myopathies congénitales» d'étiologie inconnue montrent aussi la prédominance des fibres type I, par exemple la myopathie némaline et la maladie à «central core» de muscle, où il ne reste que très peu des fibres type II.<sup>18</sup> Chez quelques-uns de tels patients et chez leurs parents on trouve cette prédominance malgré un petit nombre de fibres à «central core».<sup>19,20</sup> Finalement, le seul trait de la prédominance du fibre musculaire type I ou II représente pour certains auteurs une myopathie congénitale.<sup>21-23</sup> Toutefois, cette conclusion semble non justifiée à moins que la transmission génétique est carrément évidente. Dans quelques cas la présence de prédominance de fibre type I est fondée sur la biopsie du muscle deltoïde,<sup>23</sup> toutefois ce muscle diffère de la plupart des autres muscles chez le témoin normal par une prédominance physiologique de 60 à 80 pour cent de fibres type I.<sup>24</sup>

Les cas no. 1 et 2 ici rapportés démontrent que les unités motrices type I et II possèdent la capacité de développer en proportions normales dans l'absence d'un cerveau fonctionnel ou d'un tronc cérébral normal, sans cortex cérébral. Ce n'est pas suprenant que le faisceau pyramidal ne joue pas de rôle important dans le développement musculaire car sa myélinisation ne s'entame que vers la fin de gestation,<sup>25-27</sup> bien plus tard que la différenciation histochimique du muscle. Ce dernier apparaît dès les 20 à 28 semaines d'âge gestationnel.<sup>15-18</sup>

L'hypoplasie du cervelet et d'autres anomalies en développement de cette structure généralement ont une expression clinique de l'hypotonie musculaire sévère.<sup>28</sup> Ceci résulte d'une activité fusimotrice diminuée et d'une excitation anormale du réflexe myotatique.<sup>29,30</sup> Le cervelet n'a aucune projection descendante à la moelle épinière. Il influence le tonus musculaire presque uniquement par les connexions rostrales au cortex cérébral par le relais thalamique. Cependant quelques impulsions du cervelet se projettent aussi aux noyaux vestibulaires, au noyau rouge, à l'olive inférieure, et à la formation réticulaire tégumentaire. Là elles influencent l'activité des voies «sous-corticospinales» ainsi que celle du faisceau pyramidal. Les potentiels évoqués auditifs sont souvent anormaux chez les enfants atteints de dysfonctionnement cérébelleux ou bulbaire.<sup>31</sup> Plusieurs patients de l'étude actuelle montrèrent également cette manifestation clinique.

Chez le chat hémidécérébelleux, des alterations électrophysiologiques et morphologiques, ainsi que l'activité augmenté

d'ATPase myofibrillaire, sont montrées dans le muscle soleus.<sup>32</sup> Des changements de diamètre de fibres musculaires, le groupement de fibres par type, et l'abondance de fibres immatures sous-type IIc se trouvent dans le muscle quadriceps de la majorité de 40 patients atteints de la dégénérescence spino-cérébelleuse; ces traits sont plus sévères s'ils sont accompagnés d'un déficit du faisceau pyramidal.<sup>33</sup>

Les voies motrices du tronc cérébral descendantes à la moelle épinière modulant l'activité des neurones moteurs dévient myélinisées entre le vingtième et trentième semaine d'âge gestationnel.<sup>25-27</sup> Cette période est concurrent avec l'étape histochimique de différenciation musculaire. La séquence à maturation de ces voies correspond bien à des alterations physiologiques du tonus musculaire et de la posture chez l'enfant prématuré.<sup>34</sup> Plusieurs voies sous-corticospinales, telles la vestibulospinale, l'olivospinale, et la réticulospinale, sont plus grandes et vraisemblablement plus importantes que d'autres. La voie rubrospinale, par exemple, est petite et ne descend au-dessous du niveau cervical supérieur chez l'humain.<sup>35</sup> Chez le jeune singe, ces voies motrices du tronc cérébral se groupent physiologiquement en faisceaux médial et latéral, ayant une forte influence sur la posture. Le faisceau sous-corticospinal médial sert en particulier à la flexion distale et à l'extension proximale. C'est un effet antagoniste à celui du faisceau pyramidal.<sup>36</sup> Les muscles spastiques des enfants atteints de paralysie cérébrale manquant la fonction pyramidale dont la fonction du tronc cérébral est préservée, en général ne montrent qu'une atrophie de fibre type II sans alterations dans les proportions numériques de types de fibre musculaire.<sup>37,38</sup> Ces données morphologiques servent de complément aux données électrophysiologiques chez le chat, où les neurones corticospinaux activent préférentiellement les unités motrices à vitesse, type II.<sup>39</sup>

Les voies «sous-corticospinales» du système nerveux central sont probablement plus importantes durant la période périnatale, et perdent de leur effet par la suite, à cause de leur maturité relative au faisceau pyramidal. Chez les vertébrés

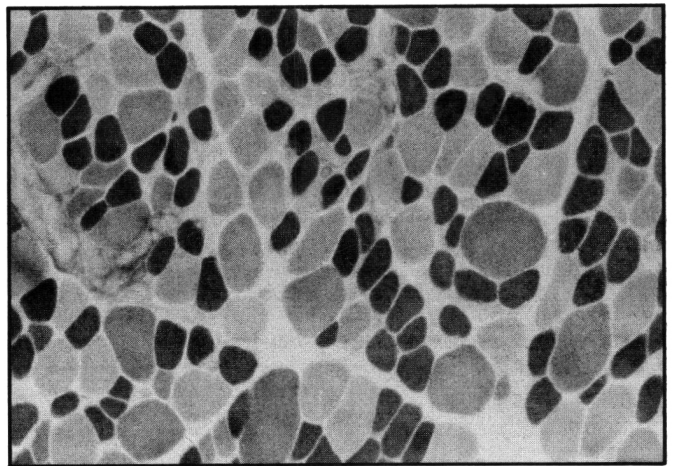


Figure 2 — Cas No. 4. Un garçon de 9 mois atteint de leucodystrophie de Krabbe. Les biopsies musculaires chez les trois cas de cette maladie avaient toutes la petitesse uniforme et la prédominance numérique des fibres type I, tandis que celles du type II sont hypertrophiées, surtout le sous-type IIb. C'est la «disproportion des types de fibre musculaire» classique. ATPase myofibrillaire préincubée au pH 4.6. X250.

non-mammifères, ces voies servent des fonctions semblables au faisceau pyramidal du mammifère mature, à l'exception de la coordination des doigts, puisque le faisceau pyramidal est absent chez ces animaux. Elles fournissent aux poissons, aux amphibiens, aux reptiles, et aux oiseaux un contrôle moteur précis.<sup>40</sup> Par contre, les traits des types de fibres musculaires diffèrent entre les classes de vertébrés.<sup>40</sup>

La disproportion congénitale des types de fibres musculaires (DCTFM), défini dans le sens strict comme une petitesse relative

et la prédominance numérique des fibres type I dès la naissance, est vue souvent comme une autre myopathie congénitale, héréditaire ou sporadique. DCTFM est aussi connue par son association à la leucodystrophie de Krabbé.<sup>14,41</sup> Ce lien est soutenu dans la présente étude. Les atteintes à la substance blanche du tronc cérébral et du cervelet sont déjà présentes dès la période périnatale, mais la névropathie périphérique généralement ne s'annonce que plus tard dans l'enfance. DCTFM se trouve également dans le syndrome foetal d'alcool;<sup>41</sup> un désordre

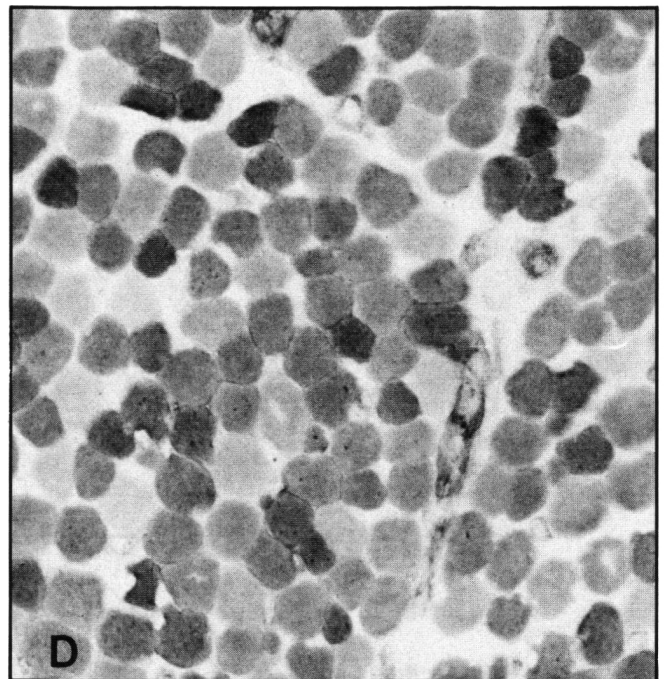
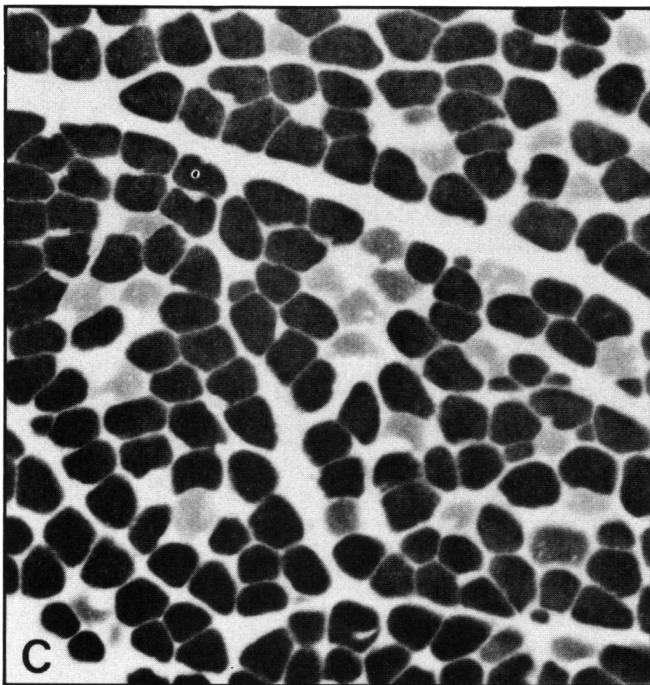
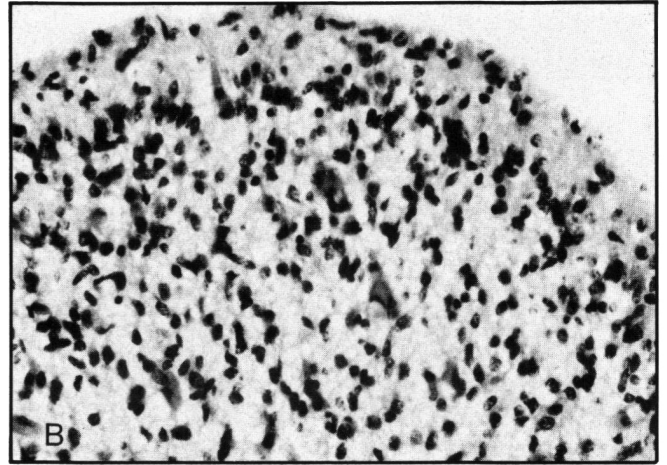
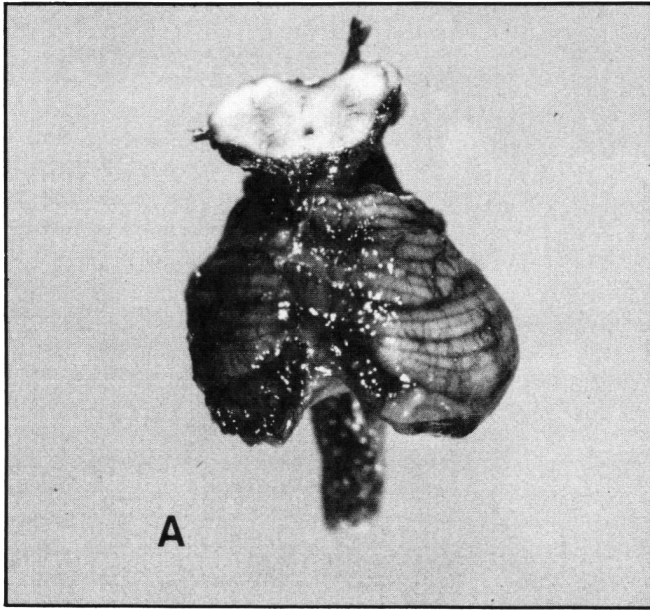


Figure 3 — Cas No. 6. Nouveau-né à terme. (A) L'aspect macroscopique de l'hypoplasie cérébelleuse. (B) Le cortex cérébelleux manque de toutes classes de neurones. Il y a une gliose astrocytaire diffuse. L'hématoxyline-éosine. X250. (C et D) Le muscle de la cuisse montre une prédominance

type II dont la plupart sont des fibres sous-type IIc. Ceci démontre la maturation en retard. ATPase myofibrillaire préincubée aux pH 9,8 (C) et 4,3 (D). X250.

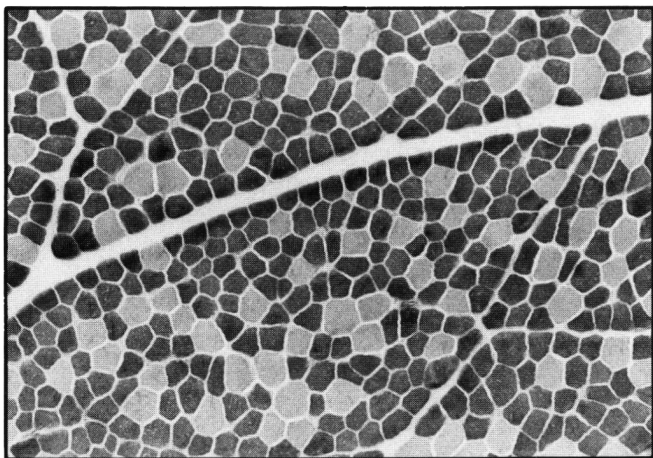


Figure 4 — Cas No. 9. Enfant de 21 mois atteint d'hypoplasie cérébelleuse démontrée par radiographie et données cliniques. La biopsie musculaire de la cuisse dévoile la prédominance de fibres type II (foncées). Ces fibres sont petites sans l'angulation trouvée dans l'atrophie de dénervation et celle associée à la spasticité. ATPase myofibrillaire préincubée au pH 9,8. X100.

de synaptogenèse cérébelleuse due à l'administration de l'alcool au rat foetal.<sup>42</sup>

Les études des effets sur l'unité motrice de la transection de la moelle épinière chez l'humain ainsi que chez l'animal expérimental soutiennent l'influence suprasegmentaire. Chez l'humain adulte, la myélopathie traumatique et la paraplégie chronique causent une atrophie sélective de fibre musculaire type II, suivi plus tard d'une atrophie de fibres type I et d'une prédominance numérique type II.<sup>43-45</sup> Ces alterations chroniques suggèrent la dénervation et la reinnervation sont rapportées chez les adultes qui montrent une atrophie hémiplegique quelques mois ou années après un infarctus cérébral.<sup>46,47</sup> La transection épinière au niveau thoracique chez le chat cause une perte de fibre type II dans les muscles du mollet.<sup>48</sup>

En outre, chez le rat les épines dendritiques des neurones moteurs sont altérées après l'hémisection de la moelle épinière, montré par la technique de Golgi.<sup>49</sup> Un mécanisme possible sous-jacent à tous ces alterations est la dégénérescence trans-neuronale.<sup>50</sup> Finalement, le poussin embryonnaire souffre une perte de neurones moteurs épinières après l'interruption des impulsions afférentes, excédant la mort cellulaire physiologique.<sup>51</sup>

Malheureusement, on ne peut pas préciser exactement la corrélation des faisceau du tronc cérébral et les classes d'alterations musculaires ici rapportées, puisqu'il est impossible de connaître les atteintes exactes des enfants survivants.

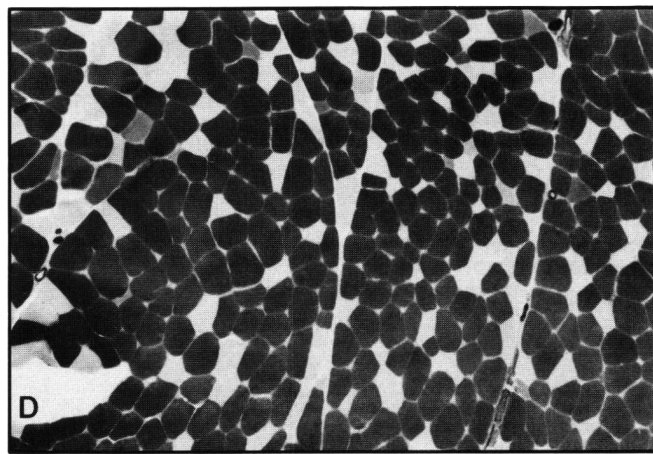
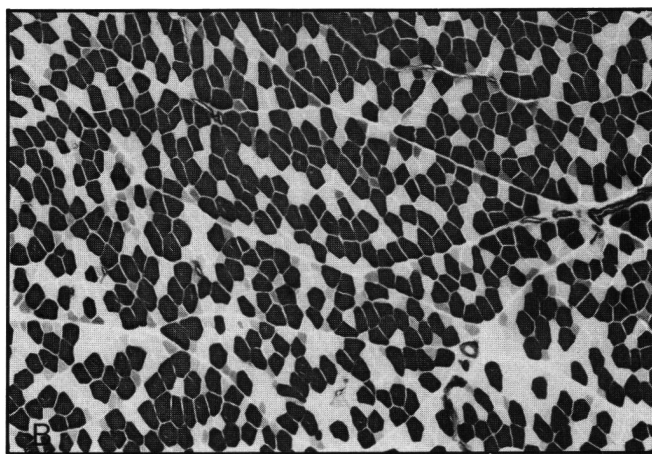
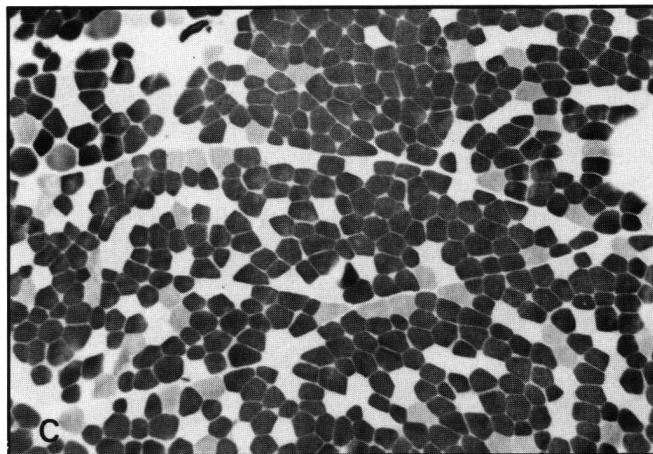
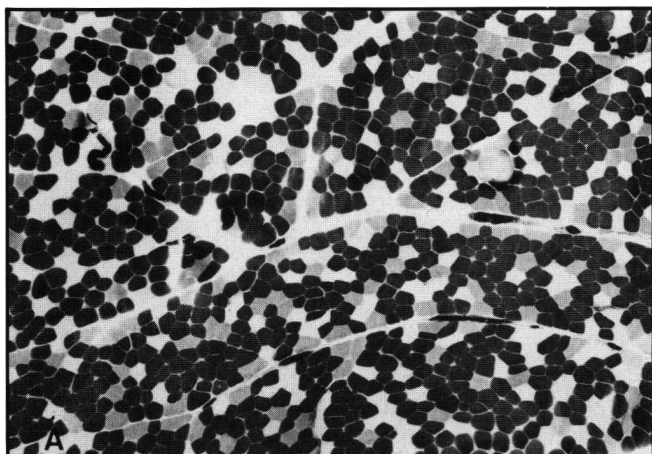


Figure 5 — Des biopsies musculaires de patients où les données cliniques suggèrent la maladie congénitale du tronc cérébral ou du cerveau. Toutes montrent la prédominance numérique de fibre type I. (A) Cas No. 21; fille de 2 ans; (B) Cas No. 17; fille de 2 ans et demie; (C) Cas No. 13;

garçon de 12 ans; (D) Cas No. 20. Garçon de 8 ans. ATPase myofibrillaire préincubée au pH 4,6 dont les fibres foncées sont type I. Les groupes de fibres type I sont un phénomène de la prédominance plutôt qu'un indice de la reinnervation, car il n'y a pas de groupes de fibres type II. X250 (A-D).



Néanmoins les renseignements ci-présentés serviront d'améliorer une compréhension de la biopsie musculaire dans l'hypotonie infantile d'origine suprasegmentaire, et signaleront le besoin de recherches supplémentaires.

### CONCLUSIONS

Avec les données ici présentées, soutenues par les articles peu nombreux dans le domaine, on peut tenter une réponse à la question initiale: a) L'unité motrice se développe normalement comprenant la maturation histochimique du muscle, sans la moindre participation suprasegmentaire du cerveau; b) Les anomalies au développement du cervelet et du tronc cérébral s'associent à une prédominance numérique de fibre musculaire type I ou II, ou à une maturation retardée du muscle. Une croissance lente et une petitesse d'un type ou de l'autre de fibre musculaire sont d'autres anomalies de développement musculaire; c) Ces altérations en développement musculaire correspondent davantage à l'époque de maturation histochimique du muscle, entre 20 et 28 semaines d'âge gestationnel chez l'humain; d) Les altérations musculaires probablement résultent de la perte d'équilibre ou de modulation entre les impulsions descendentes. Les plusieurs petites voies «sous-corticospinales» nombreuses du tronc cérébral probablement sont plus importantes que le gros faisceau pyramidal car ce dernier reste sans myélinisation durant la période critique; e) L'hypotonie musculaire est l'expression clinique principale de la prédominance numérique de type de fibre musculaire induite par des atteintes cérébelleuses ou du tronc cérébral chez le fœtus.

Ces hypothèses peuvent être prouvées chez les animaux expérimentaux. De telles études sont déjà entamées à notre laboratoire.

### REMERCIEMENTS

Je dois remercier sincèrement plusieurs de mes collègues qui m'ont permis d'étudier et de publier ses cas. Parmi eux, je voudrais nommer particulièrement les docteurs A Clark, DD Cochrane, B Curry, HZ Darwish, RHA Haslam, A Hill, ST Myles, H Schröter, et J Watt, ainsi que PG Barth de l'Université d'Amsterdam en Hollande. D'ailleurs, les mesdames L Hines, Y Smink, C Scott, et A Elash qui ont fourni l'aide technique durant le laboratoire, et Dr T Rhéaume et Mme B Cooper qui m'ont aidé avec la grammaire française. Ce travail est appuyé par une subvention de l'Alberta Children's Hospital Foundation.

### REFERENCES

1. Kugelberg E Adaptive transformation of rat soleus motor units during growth. *Histochemistry and contraction speed*. *J Neurol Sci* 1976; 27: 269-289
2. Salmons S, Sréter FA Significance of impulsive activity in the transformation of skeletal muscle type. *Nature* 1976; 263: 30-34
3. Engel WK, Karpatis G Impaired skeletal muscle maturation following neonatal neurectomy. *Devel Biol* 1968; 17: 713-723
4. Fidzińska-Dolot A Hasmanowa-Petrusewicz I Morphology of the lower motor neuron and muscle. *Dans: Gamstorp I et Sarnat HB, rédacteurs. Progressive Spinal Muscular Atrophies*. New York: Raven Press. 1984: 55-89
5. Fenichel GM Cerebral influence on muscle fiber typing. The effect of fetal immobilization. *Arch Neurol* 1969; 20: 644-649

6. Fenichel GM Abnormalities of skeletal muscle maturation in brain damaged children: A histochemical study. *Devel Med Child Neuro* 1967; 9: 419-426
7. Curless RG, Nelson MG, Brimmer F Histological patterns of muscle in infants with developmental brain abnormalities. *Devel Med Child Neuro* 1978; 20: 159-166
8. Farkas-Bargeton E, Aicardi J, Arsenio-Nunes ML et al. Delay in the maturation of muscle fibres in infants with congenital hypotonia. *1978; J Neurol Sci* 39: 17-29
9. Voorhies TM, Nass RD, Vigorita VJ Arthrogryposis multiplex congenita in an infant with posterior agenesis of the corpus callosum. *Brain Devel (Tokyo)* 1984; 6: 397-400
10. Argov Z, Gardner-Medwin D, Johnson MA et al. Patterns of muscle fiber-type disproportion in hypotonic infants. *Arch Neurol* 1984; 41: 53-57
11. Sarnat HB *Muscle Pathology and Histochemistry*. Chicago: American Society of Clinical Pathologists Press. 1983: 133-144
12. Sarnat HB, deMello DE, Blair JD et al. Heterotopic growth of dysplastic cerebellum in frontal encephalocele in an infant of a diabetic mother. *Can J Neurol Sci* 1982; 9: 31-35
13. Sarnat HB, Ryback G, Kotagel S et al. Cerebral embryopathy in late first trimester: Possible association with swine influenza vaccine. *Teratology* 1979; 20: 93-100
14. Dehkharghani F, Sarnat HB, Brewster MA et al. Congenital muscle fiber-type disproportion in Krabbe's leukodystrophy. *Arch Neurol* 1981; 38: 585-589
15. Dubowitz V Enzymatic maturation of skeletal muscle. *Nature* 1963; 197: 1215
16. Fenichel GM A histochemical study of developing human skeletal muscle. *Neurology* 1966; 16: 741-745
17. Kumangai T, Hakamada S, Hara K et al. Development of human fetal muscles: A comparative histochemical analysis of the psoas and the quadriceps muscles. *Neuropediatrics* 1984; 15: 198-202
18. Sarnat HB Developmental disorders of muscle. *Dans: Walton JN, Mastaglia FL, rédacteurs. Skeletal Muscle Pathology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1982: 140-160
19. Morgan-Hughes JA, Brett EM, Lake BD et al. Central core disease or not? *Brain* 1973; 96: 527-536
20. Pou-Serradell A, Aguiler M, Soler L et al. Myopathie congénitale bénigne avec prépondérance des fibres I et rares 'cores' chez la mère asymptomatique. *Rev Neurol (Paris)* 1980; 136: 853-862
21. Dinn JJ, O'Doherty N Congenital type II fiber deficient myopathy. *Ir J Med Sci* 1980; 149: 53-58
22. Oh SJ, Danon MJ Nonprogressive congenital neuromuscular disease with uniform type fibers. *Arch Neurol* 1983; 40: 147-150
23. Vallat JM, Laguény A, Luchmaya K et al. Nonprogressive congenital neuromuscular disease with uniform type I fiber. *Arch Neurol* 1983; 40: 828-829
24. Johnson MA, Polgar J, Weightman D et al. Data on the distribution of fiber types in 36 human muscles. An autopsy study. *J Neurol Sci* 1973; 18: 111-129
25. Gilles FH Myelination of the human brain. *Human Pathol* 1976; 7: 244-248
26. Rorke LB, Riggs HE Myelination of the Brain in the Newborn. Philadelphie, Toronto: JB Lippincott Co, 1969
27. Yakovlev PI, Lecours AR The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. *Dans: Minkowski A, rédacteur. Regional Development of the Brain in Early Life*. Philadelphie: FA Davis Co, 1967: 3-70
28. Sarnat HB, Alcalá H Human cerebellar hypoplasia. A syndrome of diverse causes. *Arch Neurol* 1980; 37: 300-305
29. Gilman S The mechanism of cerebellar hypotonia: An experimental study in the monkey. *Brain* 1969; 92: 621-638
30. Morillo LE, Ebner TJ, Bloedel JR The effects of cerebellar stimulation on alpha motoneuron excitability and the stretch reflex in the cat. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1981; 51: 339-352
31. Davis SL, Aminoff MJ, Berg BO Brain-stem auditory evoked potentials in children with brain-stem or cerebellar dysfunction. *Arch Neurol* 1985; 42: 156-160
32. Stenvers J-W, Eerbeck O, de Jong JMBV et al. Motor activity and muscle properties in the hemidecerebellate cat. *Brain* 1983; 106: 601-612
33. Iba T, Koga H, Sahashi K et al. Histology and morphometry of biopsied muscle in patients with spinocerebellar degeneration. *Clin Neurol (Tokyo)* 1984; 24: 195-204

34. Sarnat HB Anatomic and physiologic foundations of neurologic development in the perinatal period. *Dans*: Sarnat HB, rédacteur. *Topics in Neonatal Neurology*. N.Y.: Grune and Stratton Publ. 1984: 1-25
35. Nathan PW, Smith MC The rubrospinal and central tegmental tracts in man. *Brain* 1982; 105: 223-269
36. Lawrence DG, Kuypers HGJM The functional organization of the motor system in the monkey. II. The effects of lesions of the descending brainstem pathways. *Brain* 1968; 91: 15-36
37. Brooke MH, Engel WK The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types. IV. Children's biopsies. *Neurology* 1969; 19: 591-605
38. Castle ME, Reyman TA, Schneider ME Pathology of spastic muscle in cerebral palsy. *Clin Orthop* 1979; 142: 223-233
39. Araki T, Endo K, Kawai Y et al. Supraspinal control of slow and fast motoneurons of the cat. *Prog Brain Res* 1976; 44: 413-432
40. Sarnat HB, Netsky MG *Evolution of the Nervous System*. Deuxième édition. N.Y., London: Oxford University Press, 1981
41. Martin JJ, Clara R, Ceuterick CH et al. Is congenital muscle fiber-type disproportion a true myopathy? *Acta Neurol Belg* 1976; 76: 335-344
42. Volk B Cerebellar histogenesis and synaptic maturation following pre-and postnatal alcohol administration. *Acta Neuropathol* 1984; 63: 57-65
43. Karpati G, Engel WK Correlative histochemical study of skeletal muscle after suprasegmental denervation, peripheral nerve section, and skeletal fixation. *Neurology* 1968; 18: 681-692
44. Stilwell EW, Sahgal V Histochemical and morphologic changes in skeletal muscle following cervical cord injury: A study of upper and lower motor neuron lesions. *Arch Phys Med Rehabil* 1977; 58: 201-206
45. Scelsi R, Marchetti C, Poggi P et al. Muscle fiber type morphology and distribution in paraplegic patients with traumatic cord lesion. Histochemical and ultrastructural aspects of rectus femoris muscle. *Acta Neuropathol* 1982; 57: 243-248
46. Edström L Selective changes in the sizes of red and white muscle fibres in upper motor lesions and parkinsonism. *J Neurol Sci* 1970; 11:537-550
47. Segura RP, Sahgal V Hemiplegic atrophy. Electrophysiological and morphological studies. *Muscle Nerve* 1981; 4: 246-248
48. Mayer RF, Burke RE, Toop J et al. The effect of spinal cord transection on motor units in cat medial gastrocnemius muscles. *Muscle Nerve* 1984; 7: 23-31
49. Bernstein JJ, Wacker W, Standler N Spinal motoneuron dendritic alteration after spinal cord hemisection in the rat. *Exp Neurol* 1984; 83: 548-554
50. McComas AJ, Sica REP, Upton ARM et al. Functional changes in motoneurons of hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1973; 36: 183-193
51. Okado N, Oppenheim RW Cell death of motoneurons in the chick embryo spinal cord. IX. The loss of motoneurons following removal of afferent inputs. *J Neurosci* 1984; 4: 1639-1652