

UE 11 Appareil locomoteur
07/02/17 de 10h30 à 12h30
Pr Fabien GUIMIOT
Ronéotypeur : FERRARI Marie
Ronéoficheur : ROZAN-CASELLI Leana

Cours 5

Embryologie du développement des muscles

*Le prof accepte de relire la ronéo, il a mis ses diapos à disposition sur moodle.
Dans la deuxième partie du cours il ne s'agit pas de connaître toutes les pathologies abordées dans le détail, j'ai noté les principales « +++ » qu'il faudra bien maîtriser, pour le reste il faut juste savoir à quoi cela correspond.*

SOMMAIRE :

I) LA MYOGENESE

A) ORIGINE DES CELLULES MUSCULAIRES

B) ORIGINE DES MUSCLES DU CORPS

C) HISTOGENESE MUSCULAIRE

II) ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR

A) ANOMALIES DU SQUELETTE

1) Anomalies de la morphogénèse

2) Maladies osseuses constitutionnelles

a) Ostéochondrodysplasies

b) Les dysostoses

3) Facteurs exogènes

B) ANOMALIES MUSCULAIRES

1) Maladies musculaires congénitales

2) Maladies neurogènes

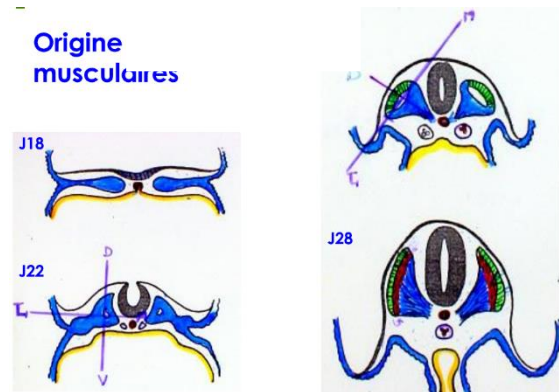
D) LA MYOGENESE +++

A) ORIGINE DES CELLULES MUSCULAIRES

Les cellules musculaires ainsi que celle du squelette dérivent des somites sous la forme d'îlots de cellules mésenchymateuses.

Les cellules qui vont former le squelette viennent de la partie ventrale du somite = sclérotome

Les cellules qui vont former les muscles viennent du myotome (en rouge sur le schéma) qui forme avec le dermatome la partie dorsale du somite.

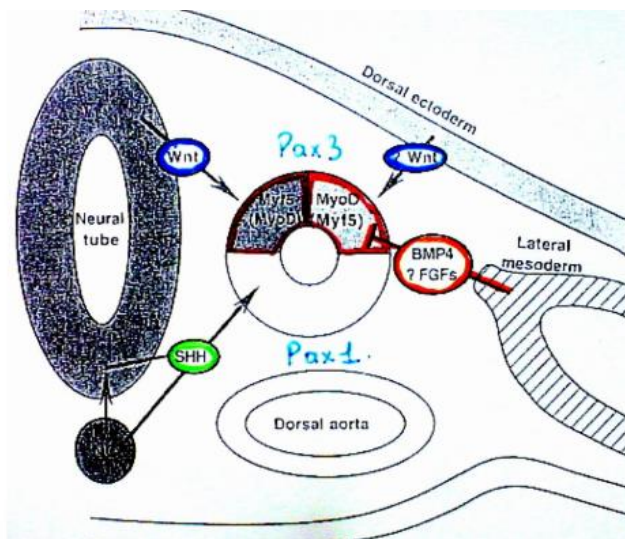


La prolifération et la migration de ces cellules est à l'origine de la quasi-totalité des muscles striés des membres et du tronc. La colonisation de ces cellules vers le futur emplacement des muscles débute à la **5^e Semaine de développement (SD)** et se termine à la **8^e-9^e SD**.

La métamérisation des somites est contemporaine à la mise en place des muscles ; en regard de chaque somite métamérisé migrent des contingents de muscles (à droite et à gauche). Ceux en rapport avec les membres vont migrer dans les membres, ceux en rapport avec le thorax donnent les muscles de la paroi thoracique, ceux en regard de l'abdomen donnent les muscles de la paroi abdominale, etc...

En parallèle toute l'innervation se met en place et suit le même trajet anatomique que les muscles.

B) ORIGINE DES MUSCLES DU CORPS



Au sein de ces unités métamériques de myotomes il va y avoir une différenciation en fonction de l'expression de plusieurs marqueurs spécifiques. Ce sont des gènes de différenciation musculaire : ils agissent sur les cellules du myotome pour les faire se différencier et donner naissance à des cellules musculaires primitives dans un premier temps, avant que celles-ci ne mûrissent ultérieurement.

Les deux à retenir sont **Myf5** et **MyoD**. Ils sont sous la dépendance d'autres facteurs génétiques comme **Wnt** qui est exprimé par la partie épithéliale de l'ectoblaste et du tube neural. Ce gène Wnt agit sur l'expression de ces 2 marqueurs au niveau du myotome au

même titre que **Pax3** (agit de préférence sur MyoD).

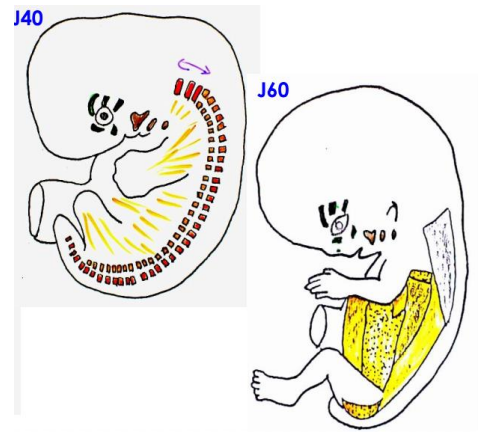
D'autres gènes interviennent, comme **Bmp4** qui régule l'expression de manière négative en particulier de MyoD.

Une partie du myotome exprime le gène Myf5 : elle est à l'origine de l'épimère qui va former les cellules musculaires qui vont migrer en arrière du tube neural et donc en arrière des futures vertèbres. Cela forme les muscles dorsaux de la colonne vertébrale et les muscles extenseurs des membres supérieurs

L'autre partie exprime le gène MyoD : elle est à l'origine de l'hypomère qui va former les cellules musculaires qui vont migrer ventralement et donner les muscles du ventre, du tronc et des fléchisseurs des membres.

La migration des muscles se fait au niveau de chaque somite qui va générer un contingent de myotome avec à chaque fois une partie dorsale correspondant à l'épimère une partie ventrale correspondant à l'hypomère.

L'épimère et l'hypomère se mettent en place vers J40 : on voit les muscles qui se mettent en place et avec la croissance des membres ; quand le membre pousse il a en dessous une armature squelettique, d'abord chondrocytaire puis osseuse et au pourtour de ce squelette se développe les muscles des membres.



- A partir des somites cervicaux jusqu'aux somites sacrés, l'ensemble des myotomes formera les muscles des membres supérieurs et inférieurs et du thorax et de l'abdomen (3 rangées concentriques de muscles abdominaux → leur partie ventrale va fusionner pour former le Grand Droit en particulier)

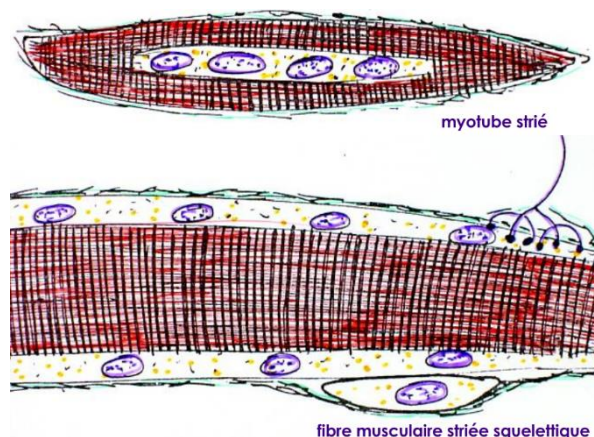
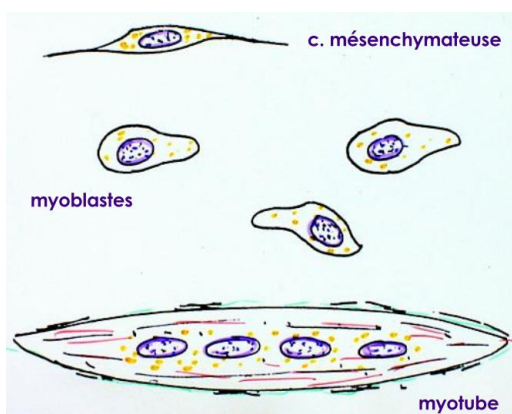
Cependant, les **muscles de la tête** ont une origine différente :

- Les muscles oculomoteurs dérivent du mésoblaste qui entoure la membrane pharyngienne que l'on appelle myotome pré-optique
- Les muscles qui forment la face (mâchoire, mandibule, maxillaire et joue) dérivent des arcs branchiaux. Ce sont des cellules mésenchymateuses qui se différencient en muscle et migrent en parallèle de la partie osseuse. On a une partie cartilagineuse qui s'ossifiera secondairement et au pourtour on a une différenciation des cellules mésoblastiques en cellules musculaires.
- Les muscles de la langue dérivent des 3 premiers somites occipitaux.

C) HISTOGENESE MUSCULAIRE

Dans un premier temps, une cellule mésenchymateuse (issue du myotome) se différencie en **cellule musculaire primitive : le myoblaste**. Ce myoblaste va s'agencer pour former une **fibre immature : le myotube non strié**, caractérisé par des noyaux centraux.

Secondairement on a la mise en place de la striation avec des stries longitudinales et transverses, qui donne un **myotube strié**. Les noyaux vont ensuite migrer en périphérie de la fibre pour obtenir une **fibre musculaire striée squelettique définitive**.



Cette différenciation a lieu jusqu'à la 14^e SD. Sur un fœtus à 16 semaine d'aménorrhée (SA), il n'est pas rare de retrouver quelques myotubes avec des noyaux centraux, mais au-delà on ne doit plus du tout en trouver, il faut qu'il y ait seulement des fibres musculaires striées squelettiques matures. C'est ce qui permet au fœtus de contracter ses muscles.

II) ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR

Les anomalies du dvpt de l'appareil locomoteur vont être d'ordre squelettiques et musculaires.

A) ANOMALIES DU SQUELETTE

La malformation des membres (anomalies de la morphogénèse) peut être due à :

- Un défaut du dvpt
- Un excès de dvpt
- Un défaut du mécanisme d'apoptose

1) Anomalies de la morphogénèse :

Amélie : absence de dvpt des membres généralement unilatérale supérieur. Elle peut être totale (bi latéral supérieur et inférieur) mais c'est très rare.

Micromélie ou phocomélie (retrouvée dans le Syndrome de Roberts) : membres très courts.

Il y a eu altération de la fusion des chromosomes homologues lors de la méiose qui altère le mécanisme de réparation de l'ADN. Cela altère la croissance des membres qui comprend beaucoup de processus de morphogénèse et qui a donc besoin d'un mécanisme de réparation de l'ADN optimal.

Acheirie-apodie : pas de dvpt des extrémités distales au niveau de chaque membre.



Amélie



Phocomélie (Roberts Syndrome)



Acheirie-apodie

Hémimélie : plus fréquent, mais cela reste relativement rare. On a une anomalie de dvpt d'un seul membre. Ici on a l'humérus et un début de radius mais il manque l'ulna et la main.

Ectrodactylie ++ : pathologie Wnt7 rare, anomalie de dvpt des doigts et/ou des orteils. Anomalie d'un ou de plusieurs rayons qui vont être absents, cela va former des « pinces ». Le pouce est très important dans la fonction mécanique de la main, donc s'il est absent, l'enfant sera plus handicapé.

Sirénomélie : fusion membraneuse complète des membres inférieurs auxquels s'ajoutent des anomalies des organes génitaux. Normalement pas d'anomalies osseuses.



Hémimélie



Sirénomélie



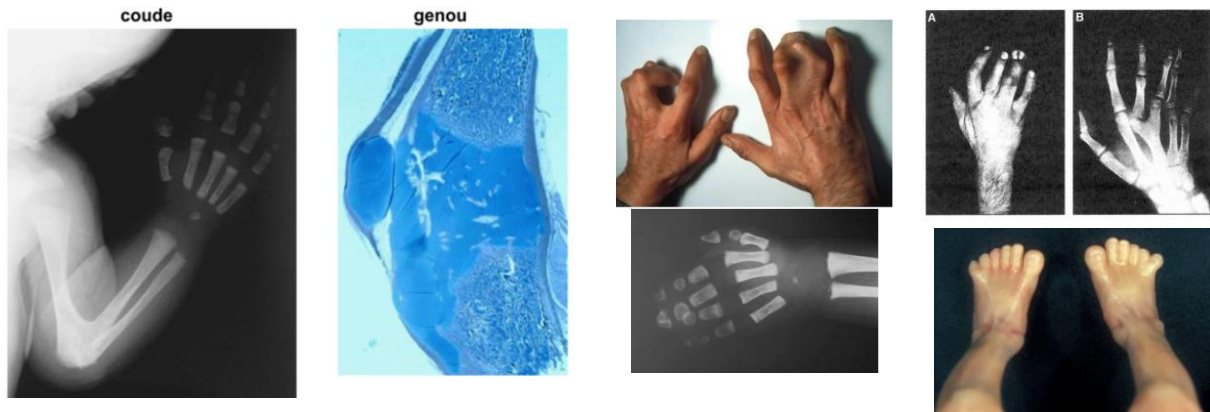
Synostose : fusion de deux ou de plusieurs os entre eux : on peut donc avoir une fusion entre les os d'une articulation qui sera donc figée. Cela peut être opéré à la naissance selon la synostose.

Exemple : Synostose huméro radiale : entre l'humérus et le radius = articulation du coude bloquée.

Syndactylie ++ : fusion des doigts et/ou des orteils. Elle peut être membraneuse (juste la peau : l'apoptose ne s'est pas faite correctement) ou osseuse. C'est opérable, elle peut être isolée ou associée à d'autres syndromes.

Polydactylie : Doigt(s) et/ou orteil(s) surnuméraire(s) à cause de la mutation des gènes Hox D, responsables de l'allongement des membres.

Ici hexadactylie dite centrale : au niveau du métatarse on a une duplication du 3^e métatarse, c'est un métatarse en Y.



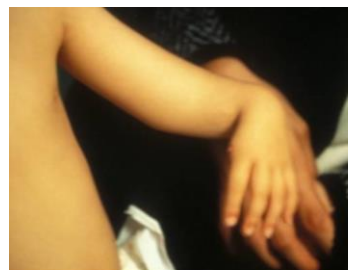
Brachymésophalangie du V : phalange médiane du 5^e doigt plus courte, s'associe généralement à une petite torsion du 5^e doigt. Signe constant dans les trisomies 21. Mais c'est une anomalie mineure, elle est souvent isolée.

Anémie de Fanconi : Les formes mises en évidence in utéro sont souvent sévères : les fœtus ont des maines botes radiales (orientées à 90°) et pas de radius (hypoplasie ou agénésie), juste le cubitus à l'avant-bras. Ils présentent donc une oligodactylie (absence d'un doigt) : ils leur manquent le pouce (car pas de radius). Cela peut être uni ou bi latéral.

Pour les formes moins sévères, les enfants n'ont pas d'autres problèmes à la naissance mais vont plus tard développer des leucémies car ils vont présenter une aplasie médullaire



Brachymésophalangie du V



Anémie de FANCONI



Arachnodactylie : doigts très longilignes. Peut être associé au Syndrome de Marfan : mutation d'un gène qui intervient dans le tissu conjonctif et dans la paroi des vaisseaux : on a alors un dvpt excessif avec des longues mains, des longs doigts, des longues jambes, etc...

(pas d'images, le prof l'a rajouté à l'oral)

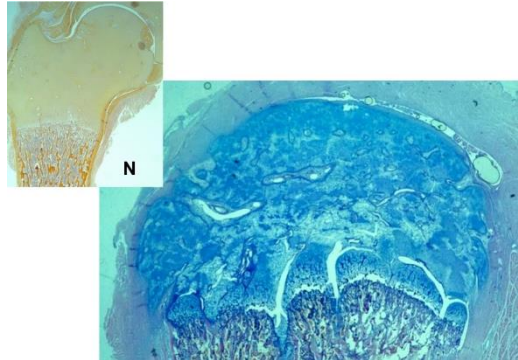
2) Maladies osseuses constitutionnelles

a) Ostéocondrodysplasies +++

Anomalies de la structure osseuse ou cartilagineuse : morphogenèse de l'os anormale au niveau de sa forme et de sa croissance.

→ **Collagénopathies de type II** +++ : achondrogénèse. Mutation d'un gène du collagène de type II. Il y a un défaut de formation du collagène donc une production de matrice cartilagineuse altérée et donc une ossification altérée. Le cartilage anormal donne une zone de conjugaison non homogène, non rectiligne et l'ossification prend la même forme que le cartilage : on se retrouve avec des métaphyses irrégulières.

On peut aussi observer un aspect « mité » au niveau de la matrice cartilagineuse de l'épiphyse ce qui induira une ossification anormale.



- **Achondrogénèse de type II : Forme létale**

Ces enfants ont un phénotype de type nanisme avec des os presque pas développés, très petits et difformes, les corps vertébraux ne sont pas ossifiés, les côtes sont très courtes → thorax très court → hypoplasie pulmonaire très sévère : ainsi ces enfants décèdent à la naissance



forme létale : achondrogenèse II

- **Achondrogénèse de type I : Forme modérée**

Elle est compatible avec la vie, le fœtus a des os de morphologie et de longueur à peu près normaux et le squelette est mieux visible à la radio.



forme modérée

→ **Collagénopathies de type I+++** : ostéogénèse imparfaite, 2^e forme de nanisme la plus fréquente

Ostéogénèse imparfaite : enfants portant une mutation du gène codant pour du collagène de type I qui est important pour le processus d'ossification de l'os à partir de la matrice cartilagineuse. Ils ont des os insuffisamment ossifiés avec des travées directrices trop fines. Les os sont « transparents » à la radiographie et ils sont mous donc facilement déformables : on observe des incurvations au niveau des fémurs, des tibias. Souvent les os du crâne sont très mous, et rien qu'avec la pression de la sonde d'échographie sur le ventre de la mère on déforme le crâne de l'enfant.

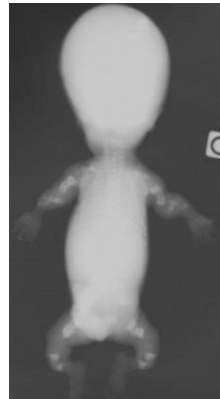
Physiologiquement, des centres de chondrification apparaissent aux différents endroits des futurs os de la tête. Chez ces enfants, des petits os surnuméraires apparaissent au niveau du crâne car les centres de chondrification n'ont pas le temps de croître et de fusionner. Ce sont des os wormiens (une des caractéristiques de l'ostéogénèse imparfaite).

Il existe différentes formes :

- Les formes létales : avec des os très transparents, à peine visibles au niveau radiologique. La simple pression du liquide amniotique cause des fractures in utero ce qui entraîne la formation de cals osseux et une forme des os en « accordéon ». Il n'y a pas d'ossification au niveau de la boîte crânienne → pression du liquide amniotique peut entraîner des malformations.



forme létale



- Les formes compatibles avec la vie : comme la maladie des os de verre. Dans ces formes modérées on a une incurvation des os, mais ils sont quand même plus denses.



forme modérée

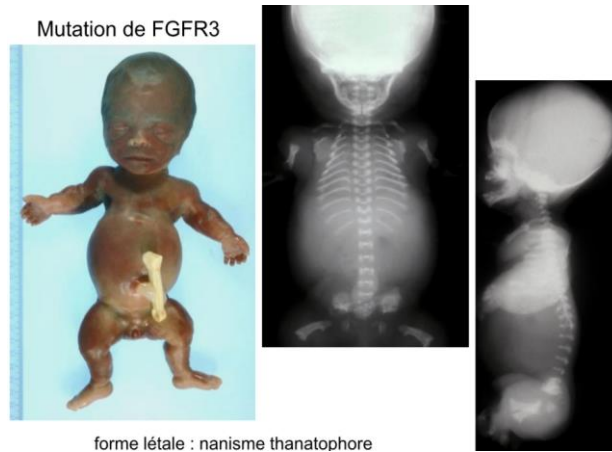


→ **Mutation de FGFR3 +++ :**

Il existe plusieurs formes :

- Nanisme thanatophore : Forme létale

Mutation d'un domaine bien précis dans le gène FGFR3. Le fœtus présente un nanisme micromélique avec des côtes très courtes → petit thorax → hypoplasie pulmonaire. Ils ont aussi une platyspondylie très sévère : le corps vertébral est plus fin que la hauteur des pédicules des arcs postérieurs. Ainsi qu'une macrocranie : accroissement exagéré des lobes temporaux avec sillons supplémentaires (gène FGFR3 impliqué dans dvpt cérébral)



- Achondroplasie : Forme compatible avec la vie (forme « Mimie Mathy »)

Mutation du gène FGFR3 dans un autre domaine que celui qui donne le nanisme thanatophore. On a des enfants de petites tailles avec une platyspondylie moins forte que la thanatophore. Hypoplasie pulmonaire beaucoup moins sévère qui leur permet de vivre en post natal. C'est la forme la plus fréquente de nanisme



b) Dysostoses

Anomalies dans la morphogenèse de l'os et en particulier dans l'ossification.
Il en existe différentes formes.

→ Craniosténoses

Au niveau du crâne, on a des sutures non ossifiées au départ pour permettre la croissance de la boîte crânienne en fonction de la croissance cérébrale sous-jacente. Dans ces anomalies il va y avoir ossification précoce de différentes sutures. En fonction du type de sutures touché on ne parlera pas de la même pathologie et il y aura une déformation différente du crâne.

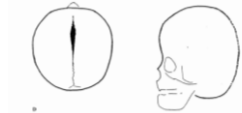
Trigonocephalie : soudure précoce de la suture métopique : crâne en triangle



Scaphocephalie : soudure précoce de la suture sagittale : crâne s'allonge sagittalement



Plagiocéphalie : fermeture unilatérale d'une suture coronale : crâne pousse en hauteur avec asymétrie de sa forme



Brachycéphalie : synostose des sutures coronales : crâne se déforme en hauteur, il sera haut et peu large



Ocycéphalie : synostose plus tardive de la suture coronale +/- suture sagittale : crâne d'australopithèque = très allongé, déformé en arrière

On peut retrouver ces types de craniosténoses dans différents syndromes :

- **Syndrome d'Apert** (craniosténoses coronales) : Mutation du gène FGFR2.

Les enfants ont une anomalie du dvpt de leur squelette avec une craniosténose coronale (fusion prématurée des 2 sutures coronales), le cerveau ne peut pas croître latéralement, donc il va pousser en haut. Cela va empêcher la suture sagittale de se fermer ; elle va être très large. Ce sont des enfants qui ont des crânes proéminents, carrés. Il va y avoir pression sur les orbites donc ils présenteront une exophtalmie. Ils ont aussi une syndactylie membraneuse totale de tous les doigts sauf le pouce, « mains en moufle ».



- **Syndrome de Crouzon** : isolé = pas de retard mental ni d'anomalies des membres associées.

Opération possible à la naissance par des neurochirurgiens qui cassent les écailles de l'os du crâne et reconstituent les différents os en reformant bien toutes les sutures. Comme le cerveau est encore immature et non myélinisé, il a une très grande plasticité et il va pouvoir reprendre une forme normale.

- Syndrome de Pfeiffer

- Syndrome de Saethre-Chozen : peut s'accompagner d'autres anomalies.

→ **Dysostose spondylo-costale** :



Dysostose spondylo-costale

Anomalies du rachis et des côtes. Peut se traduire par des hémivertèbres, des vertèbres surnuméraires ou manquantes, ainsi que des côtes manquantes.

Ces anomalies peuvent donner des scoliozes, cyphoses, lordoses... Et dans les phénotypes extrêmes, cela peut entraîner des ruptures de la moelle épinière sous-jacente avec des paralysies diverses selon l'endroit de la rupture.

3) Facteurs exogènes

Ils correspondent aux anomalies acquises qui peuvent entraver ou altérer le dvpt de l'os. Ils n'ont rien à voir avec les anomalies primitives de la formation de l'os.

→ Le diabète :

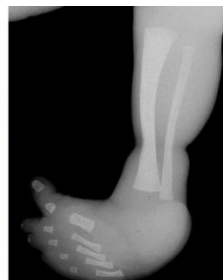
Dans le diabète gestationnel ou présent dès la conception de l'embryon on peut avoir des malformations de tous types et en particulier osseuse avec parfois des duplications fémorales.



→ La maladie des brides amniotiques :

L'amnios du placenta se perforé à la surface du placenta et le mésoblaste sous-jacent va former des petits filaments, des brides. Or embryologiquement, l'amnios est en continuité avec l'ectoblaste de l'embryon. Donc lorsque l'amnios se rompt et donne des filaments qui rentrent en contact avec le fœtus, cela peut créer des adhérences, les filaments peuvent s'enrouler autour des membres du fœtus et entraver son dvpt.

L'enroulement des brides amniotiques peut ne pas entraîner de phénotype. Mais cela peut en donner de diverses et variés, d'une hypoplasie d'une phalange distale à l'amputation d'un membre, en passant par des fentes faciales.



Cela peut potentiellement entraver tout le processus de la morphogénèse externe du fœtus : on n'a pas d'anomalies des organes.

B) ANOMALIES MUSCULAIRES

Les anomalies musculaires sont des anomalies de la motricité. Elles sont causées par :

- Des maladies musculaires congénitales/primitives
- Des maladies neurogènes (problème au niveau des jonctions neuro-musculaires ou problème au niveau nerveux central)
- Autres (exemple : maladies environnementales)

Pour le diagnostic, on procède à des études analytiques. Le spectre de gravité est très large, c'est-à-dire que la sévérité d'une même pathologie va varier selon les individus.

Le phénotype fœtal se nomme **akinésie embryo-fœtale** ou phénotype d'immobilisme fœtal.

Le dvpt des membres dépend du dvpt des muscles mais aussi des mouvements actifs fœtaux in utero. Pour un bon dvpt des muscles en général il faut que le fœtus bouge in utero.

S'il ne bouge pas, ses membres se formeront mais ses muscles se développeront mal, et il aura ce que l'on appelle un phénotype d'akinésie fœtale, ce qui correspond à un fœtus en arthrose de pose avec des membres fléchis et souvent la persistance de palmures, les ptérygium, au niveau de tous les creux (poplité, aine, cou).

Quand on voit ces membranes (ptérygium) on est sûr d'être dans le cadre d'une pathologie type akinésie foetale. En effet le ptérygium se forme du fait de l'absence du phénomène d'apoptose lorsqu'il n'y a pas de mouvements foetaux.

Ces fœtus qui développent des akinésies foetales développent des hydramnios = excès de liquide, (cause de l'hydros foeto-placentaire*) car ils déglutissent mal, ils ne bougent pas leurs membres, ils n'ont pas de mouvement respiratoire in utero ce qui va créer une hypoplasie pulmonaire. Ils ont aussi souvent un squelette gracile : os plus fins qu'ils ne le devraient

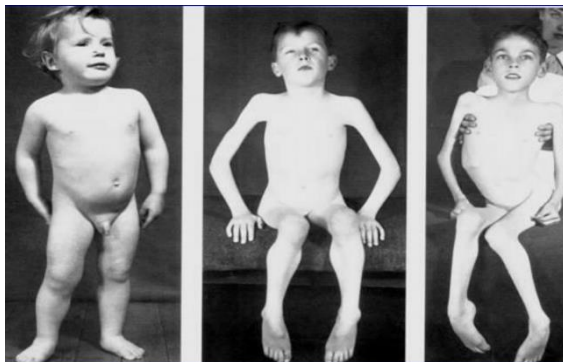
*Hydros foeto-placentaire : le placenta et les séreuses du fœtus essayent de résorber l'excès de liquide amniotique. Comme le fœtus ne bouge pas il a une résorption lymphatique qui n'est pas correcte d'où l'accumulation de liquide dans les différentes séreuses (cavités péricardique, pleurale, péritonéale).

1) Maladies musculaires congénitales :

Amyoplasie - hypomyoplasie : on ne connaît pas bien le mode de survenue, on pense que c'est une maladie génétique à transmission récessive autosomique. Dans cette maladie on a pas ou peu de fibres musculaires développées jusqu'au stade terminal, on peut voir quelques fibres éparses au sein d'un tissu conjonctif (mésenchymateux) abondant qui va fibroser. Donc le fœtus ne peut pas contracter ses muscles, ou alors un peu (selon le nombre de fibres qui sont allées au bout de la maturation).

Dystrophies musculaires :

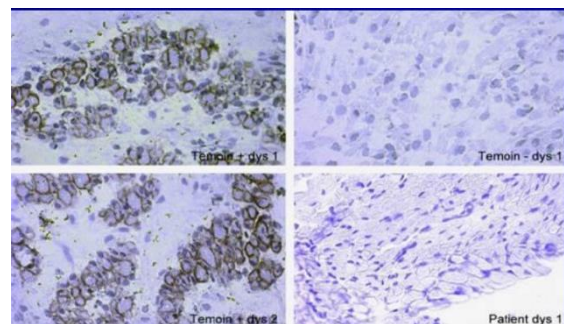
→ **Dystrophie de Duchenne** +++ (mutation gène dystrophine sur Chr.X), la plus connue
Enfants naissent avec un phénotype pas très sévère au début mais qui s'aggrave avec le temps.



Evolution de la maladie chez un même patient

On peut réaliser un diagnostic in utero sur des grossesses à risque de récurrence : les obstétriciens font une biopsie musculaire au niveau du tendon du pied du fœtus. Puis on fait une immunohistochimie : Ac qui reconnaissent le gène de la dystrophine. 3 Ac potentiels dirigés contre chacune des chaînes de la dystrophine.

Si les fibres s'entourent de marron c'est bien ; c'est la dystrophine qui apparaît (images de gauche). Si elle n'apparaît pas cela veut dire que le fœtus est atteint.



Dystrophie myotoniques :

→ **Dystrophie de Steinert** +++ : mutations dans la partie non codante du gène des Bmp4 ce qui crée des expansions de triplet. Cela entraîne un retard de dvpt des fibres musculaires qui restent à l'état de myotube. Cela ne concerne pas toutes les fibres.

Myopathies ++ :

Ce sont des anomalies de dvpt dans la fibre musculaire. On a des phénotypes variés :

- ❖ Myotubulaire (fibres restent à l'état myotube)
- ❖ A néomaline (accumulation pathologique de cette protéine dans les fibres musculaires)
- ❖ « Central core » (= à corps centraux) : avec des techniques de coloration on voit des accumulations de spots au milieu des fibres musculaires (alors qu'ils devraient être en périphérie)

Myopathies métaboliques et endocrines (le prof n'en a pas parlé)

Myasthénies : maladie acquise (allo-immune) : la mère fabrique des Ac contre les récepteurs à l'acétylcholine (Ach) de son bébé.

Maintenant on sait qu'il existe une forme génétique, récessive autosomique, par mutation du gène soit de l'Ach transférase soit du récepteur à l'Ach.

C'est une maladie de neurotransmission à l'origine d'une maladie musculaire : faiblesse musculaire.

2) Maladies neurogènes

Amyotrophie spinale : maladie de Werding Hoffman (forme néonatale), mutation du gène SMN 5p12. Ce gène est responsable de la formation, de la maturation des motoneurones de la corne antérieure de la moelle. Les patients mutés homozygote n'ont pas ou très peu de motoneurones ou alors ils sont altérés : pas de transmission de l'influx nerveux. Il y a différentes sévérités en fonction de l'altération de ces motoneurones.

La forme néonatale est souvent gravissime et les formes infantiles et juvéniles sont un peu moins sévères.

Neuropathies périphériques familiales (le prof n'en a pas parlé)

