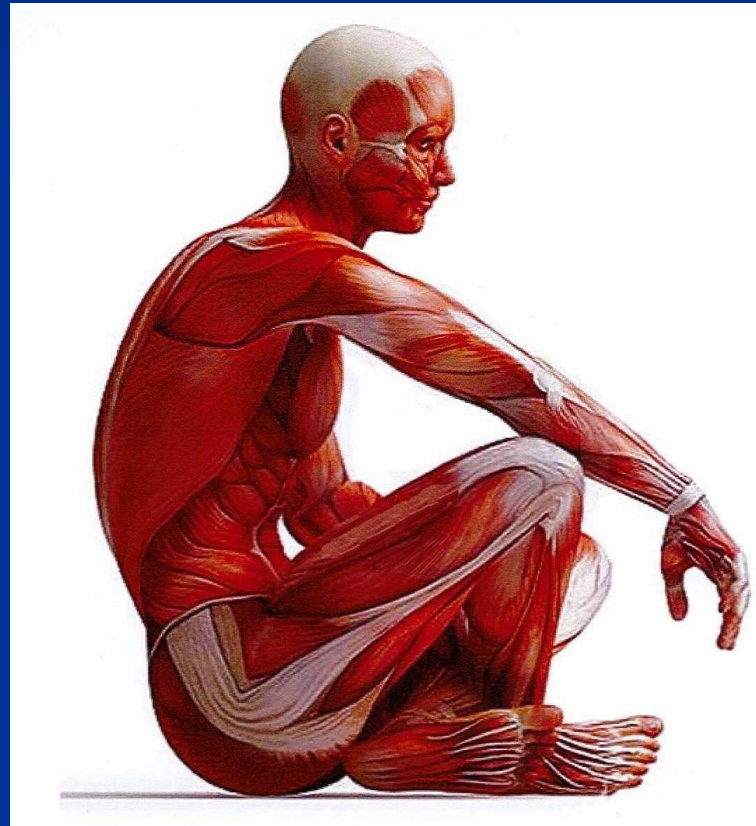


BIOMARQUEURS DES MALADIES MUSCULAIRES

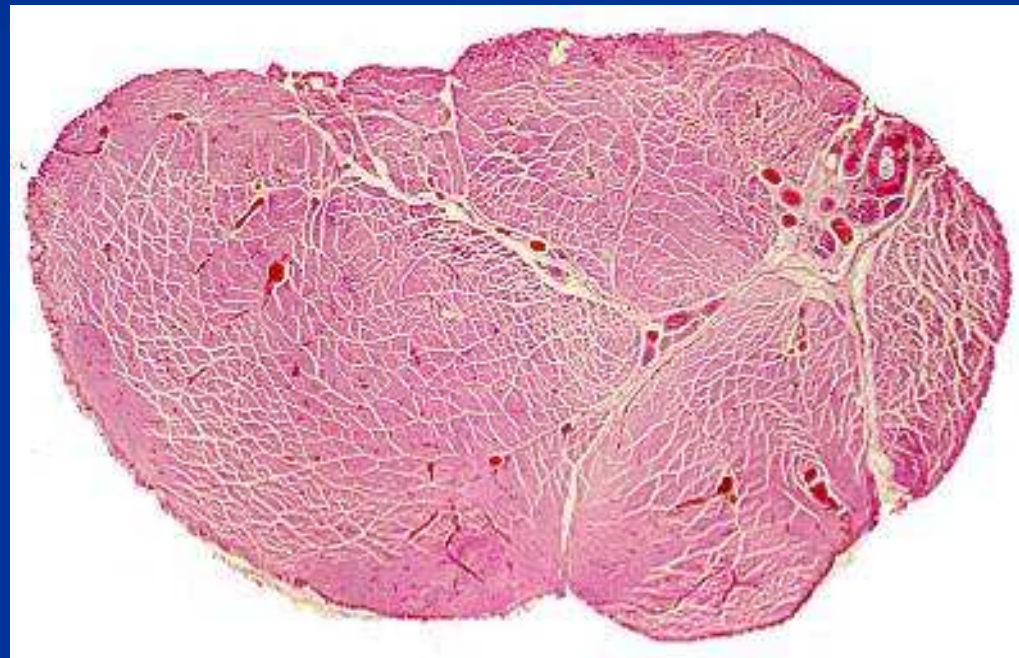
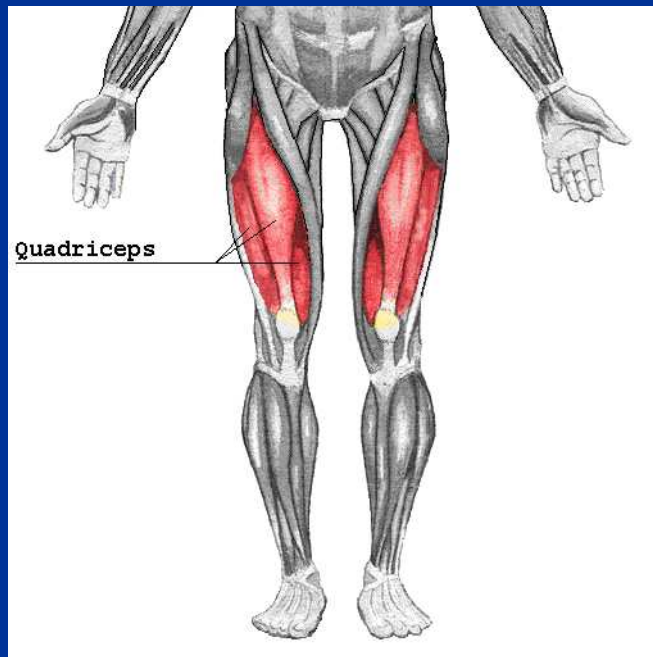
J.Ph. ONOLFO



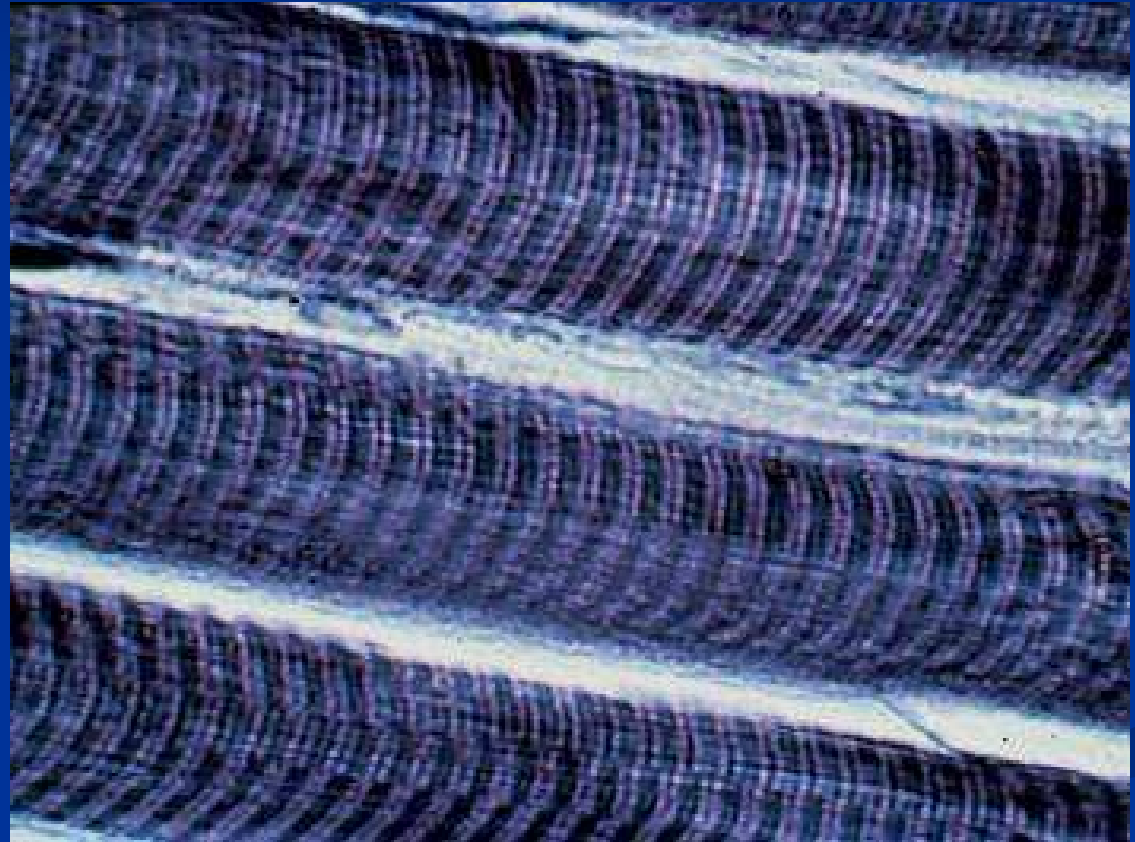
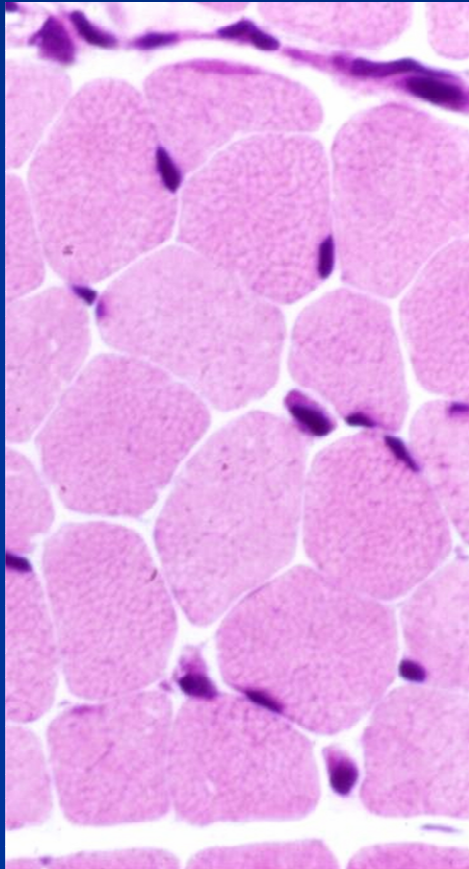
MODULE BIOPATHOLOGIE CELLULAIRE

2016-2017

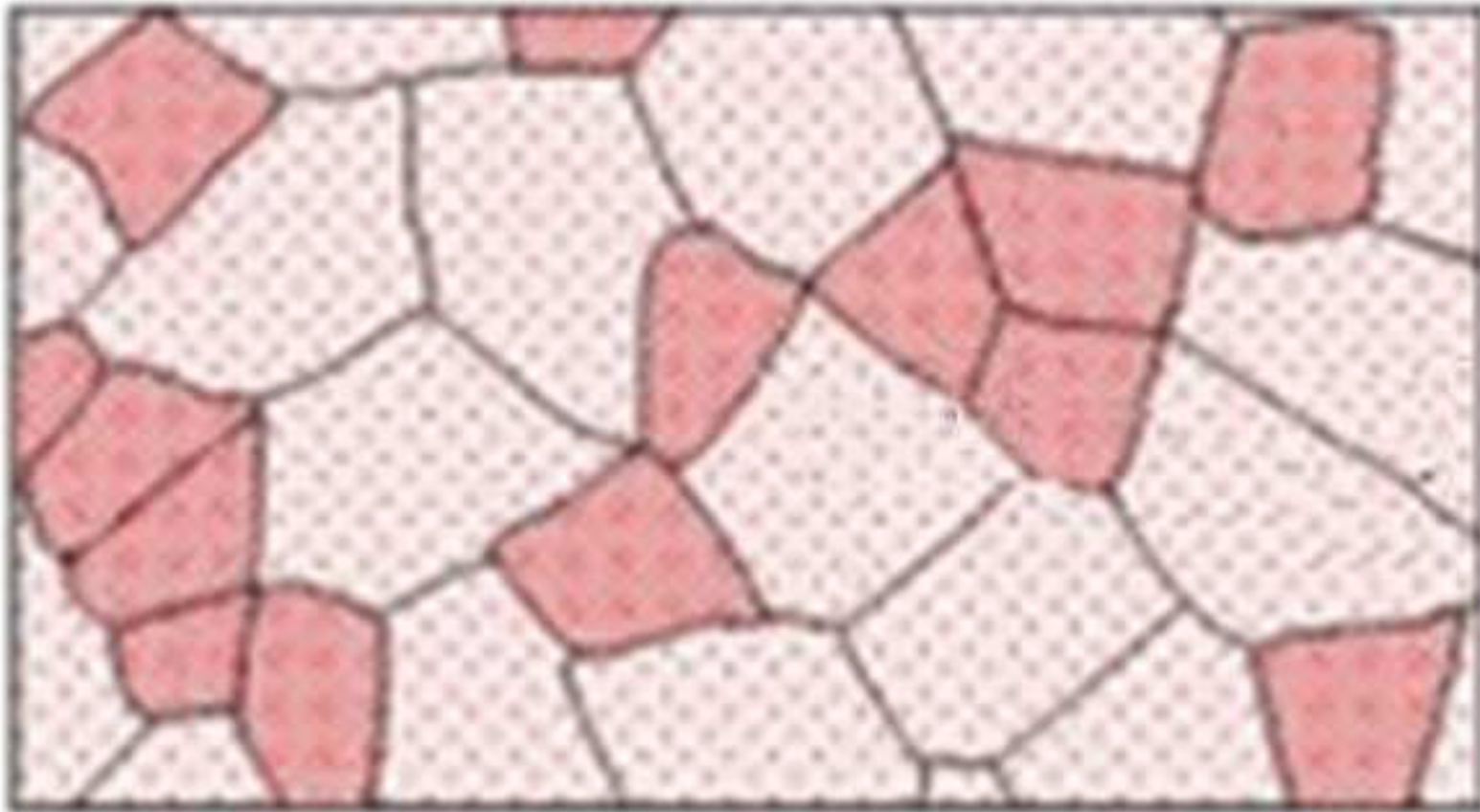
QUADRICEPS FÉMORAL (Anatomie)



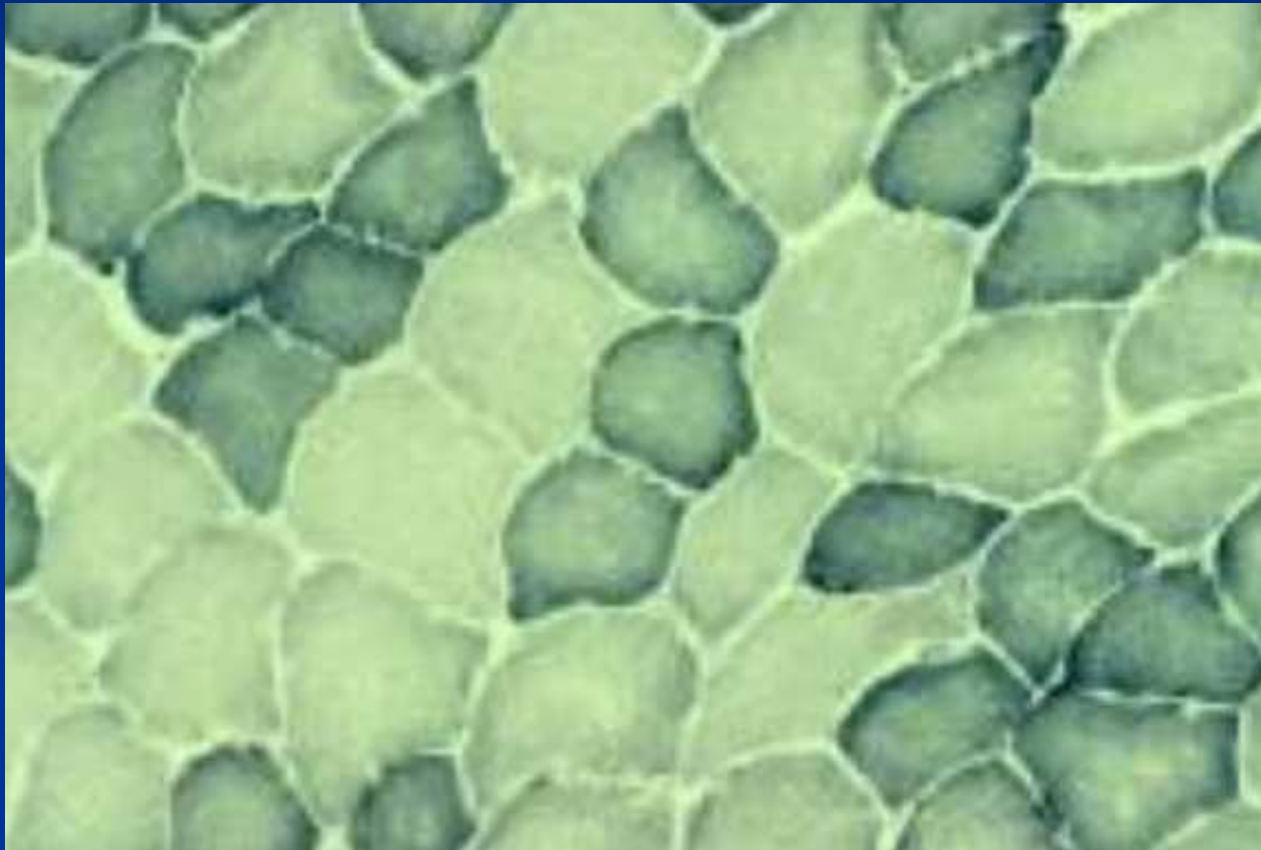
QUADRICEPS FÉMORAL (Histologie)



LES 2 TYPES DE RHABDOMYOCYTES (Histologie)

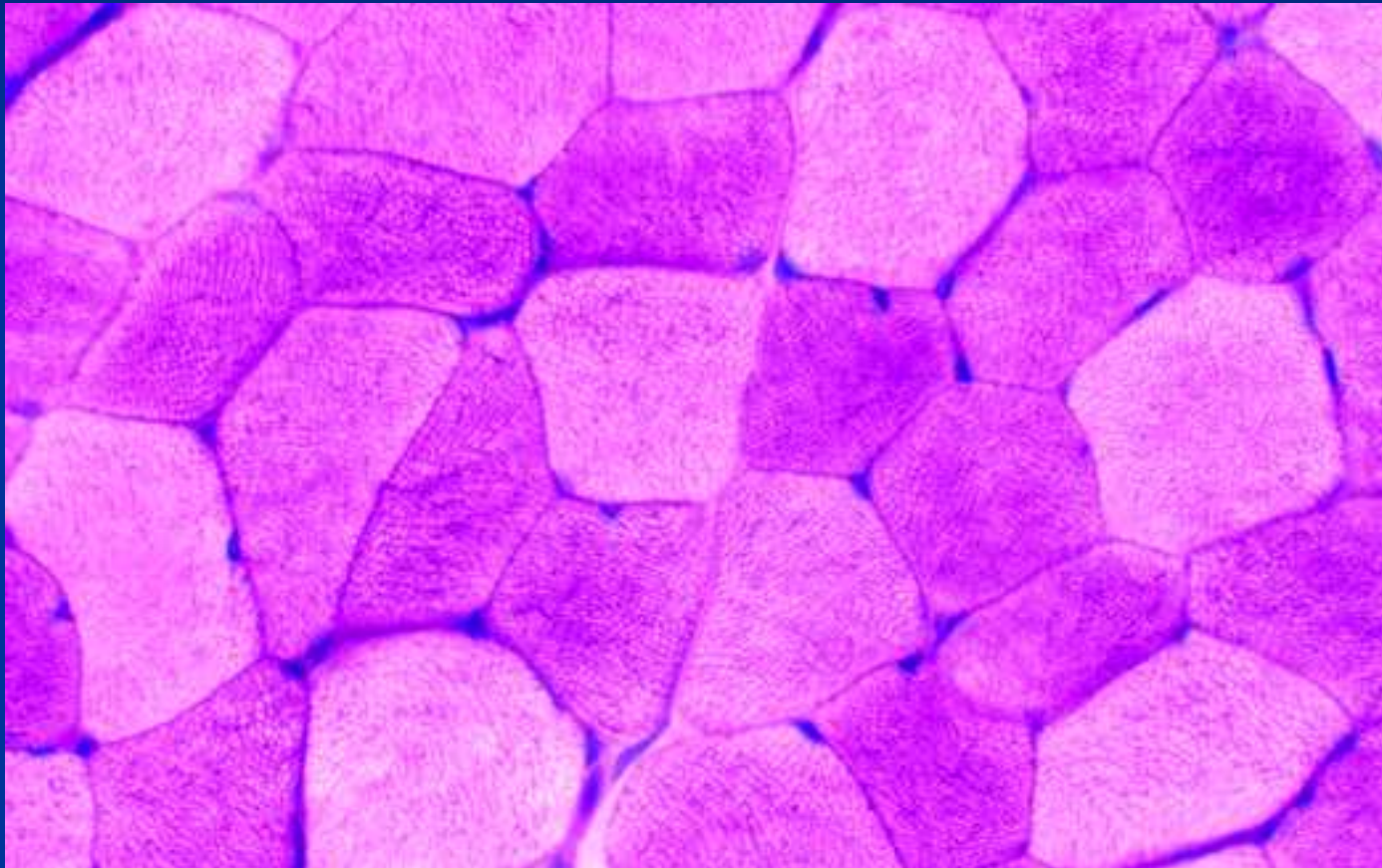


BIOCHIMIE DES RHABDOMYOCYTES DE TYPE I



Réaction NADH-Tetrazolium Reductase

BIOCHIMIE DES RHABDOMYOCYTES DE TYPE II

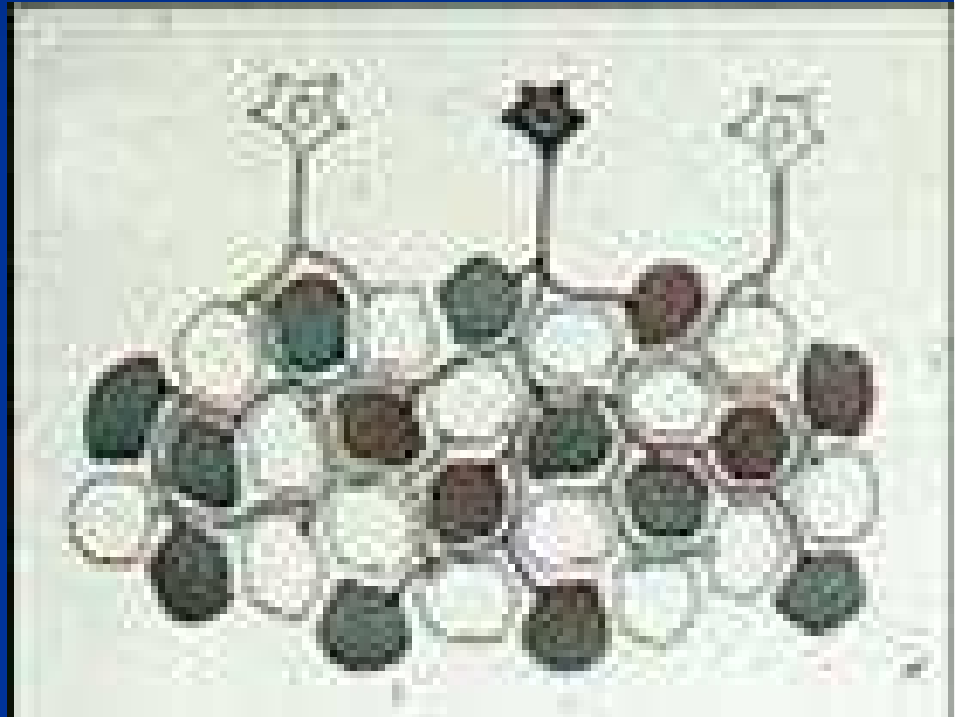
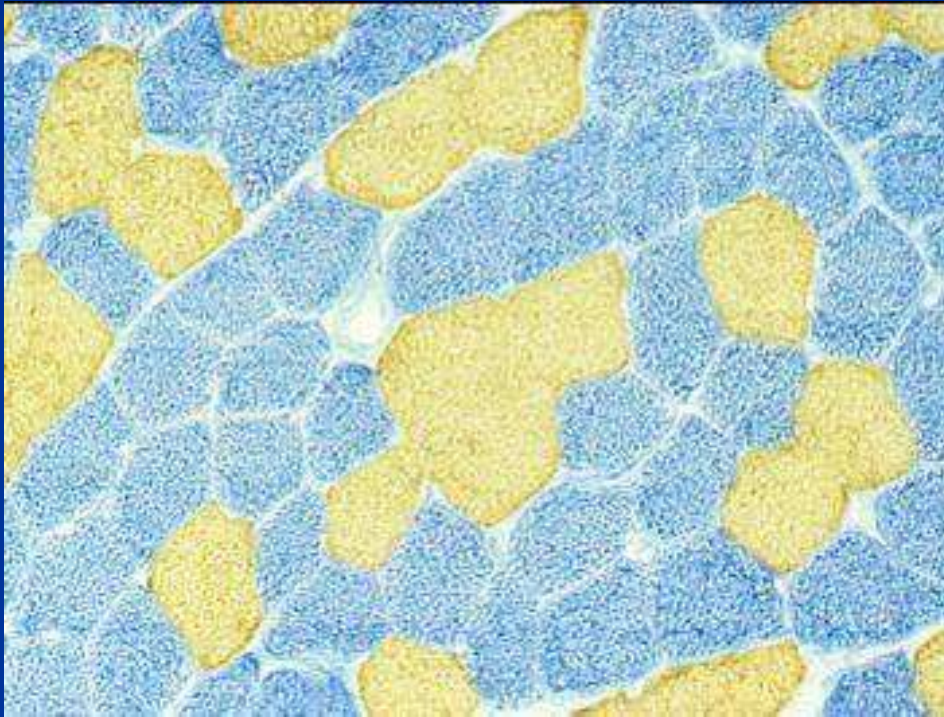


Réaction Periodic Acid Schiff

TRICEPS SURAL (Anatomie)

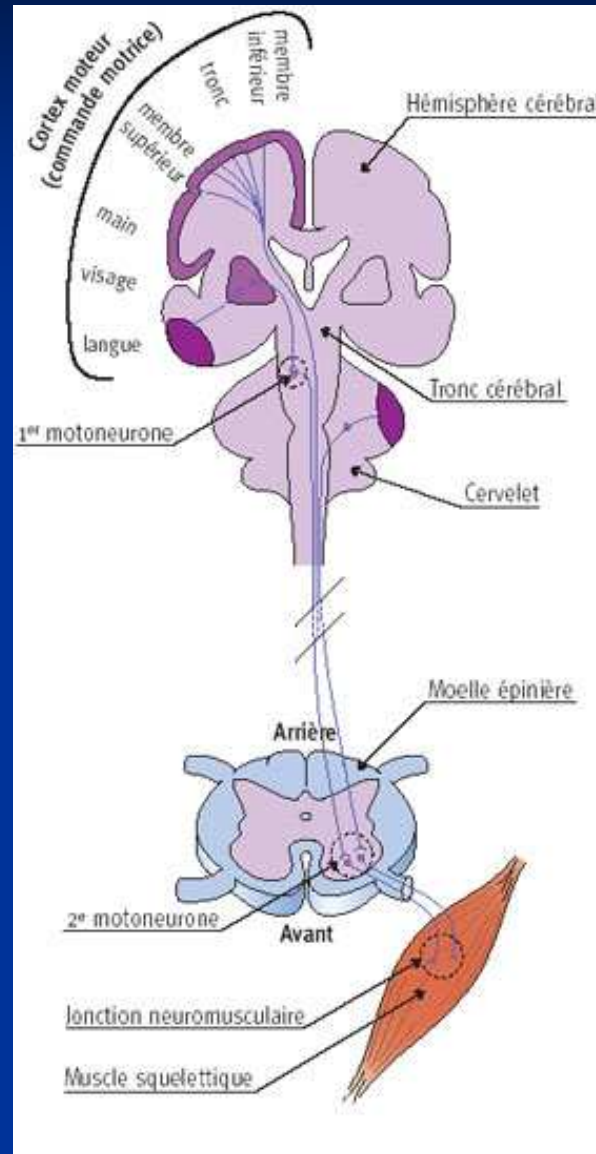


RÉPARTITION DES 2 TYPES DE RHABDOMYOCYTES (Histologie)

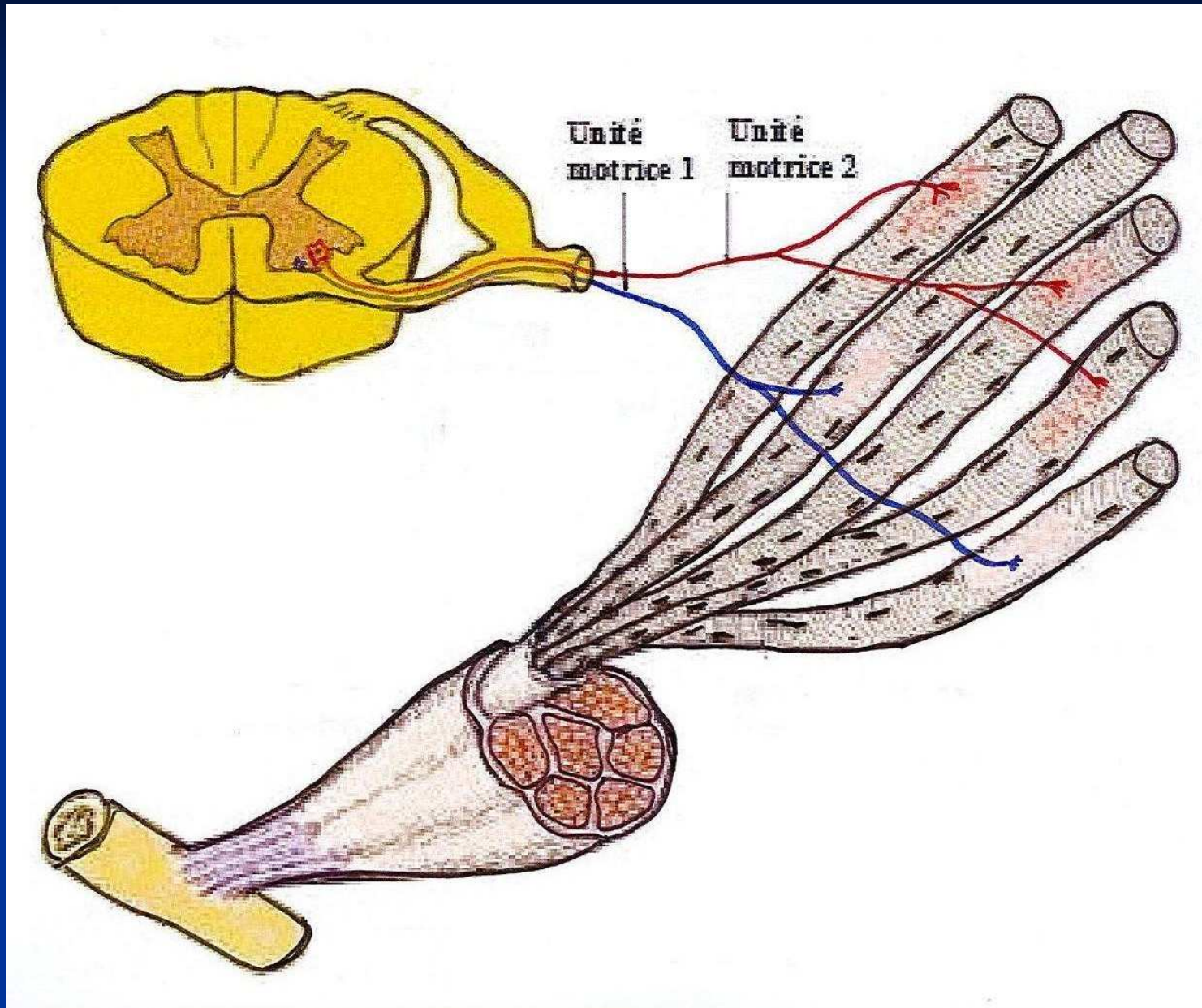


Réaction NADH-Tetrazolium Reductase

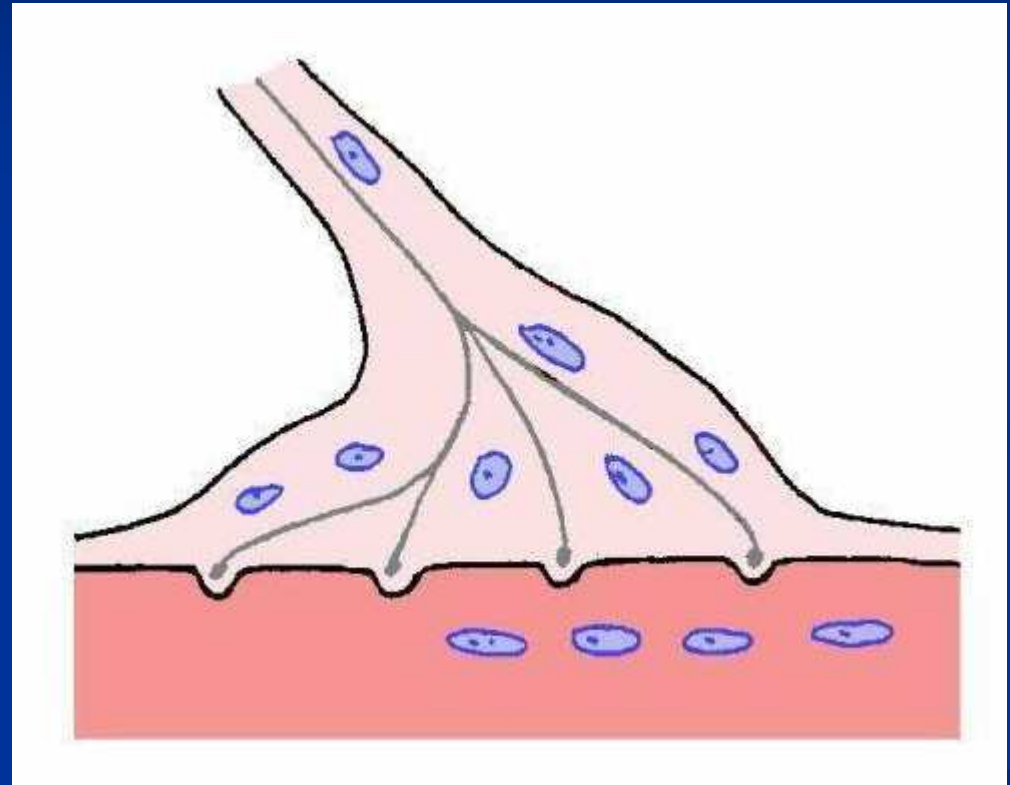
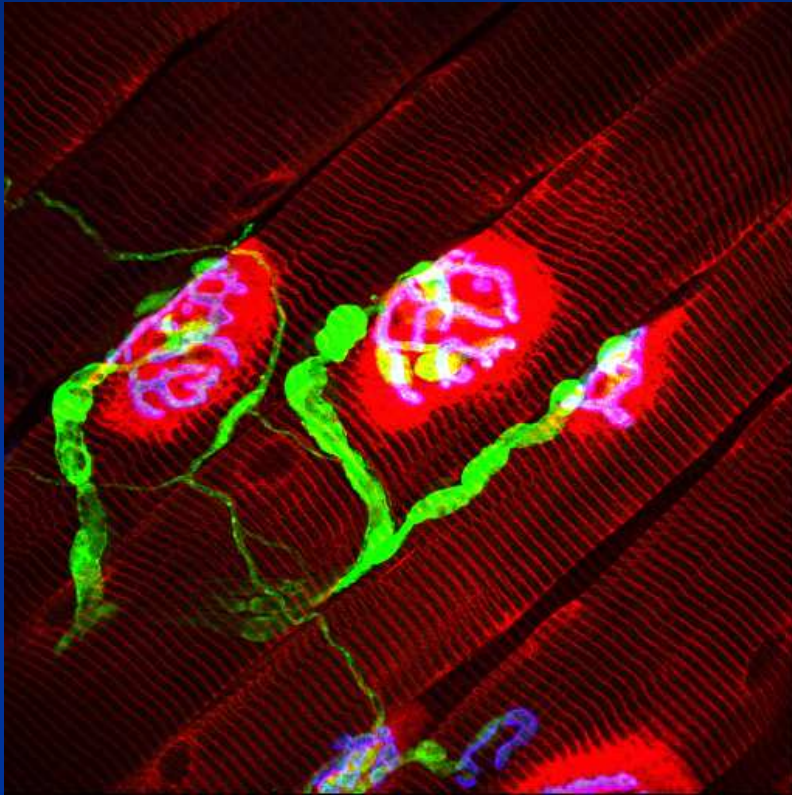
CONTRACTION DES RABDOMYOCYTES



UNITÉ MOTRICE DES RHABDOMYOCYTES



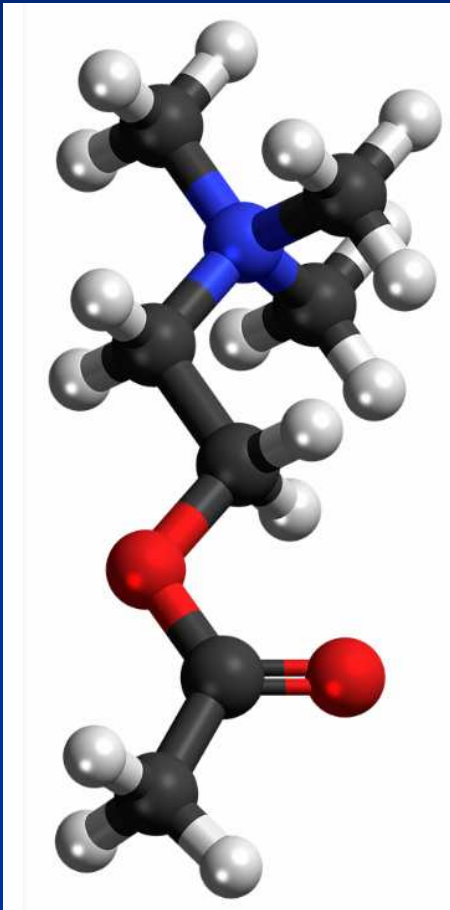
LA PLAQUE MOTRICE DES RHABDOMYOCYTES



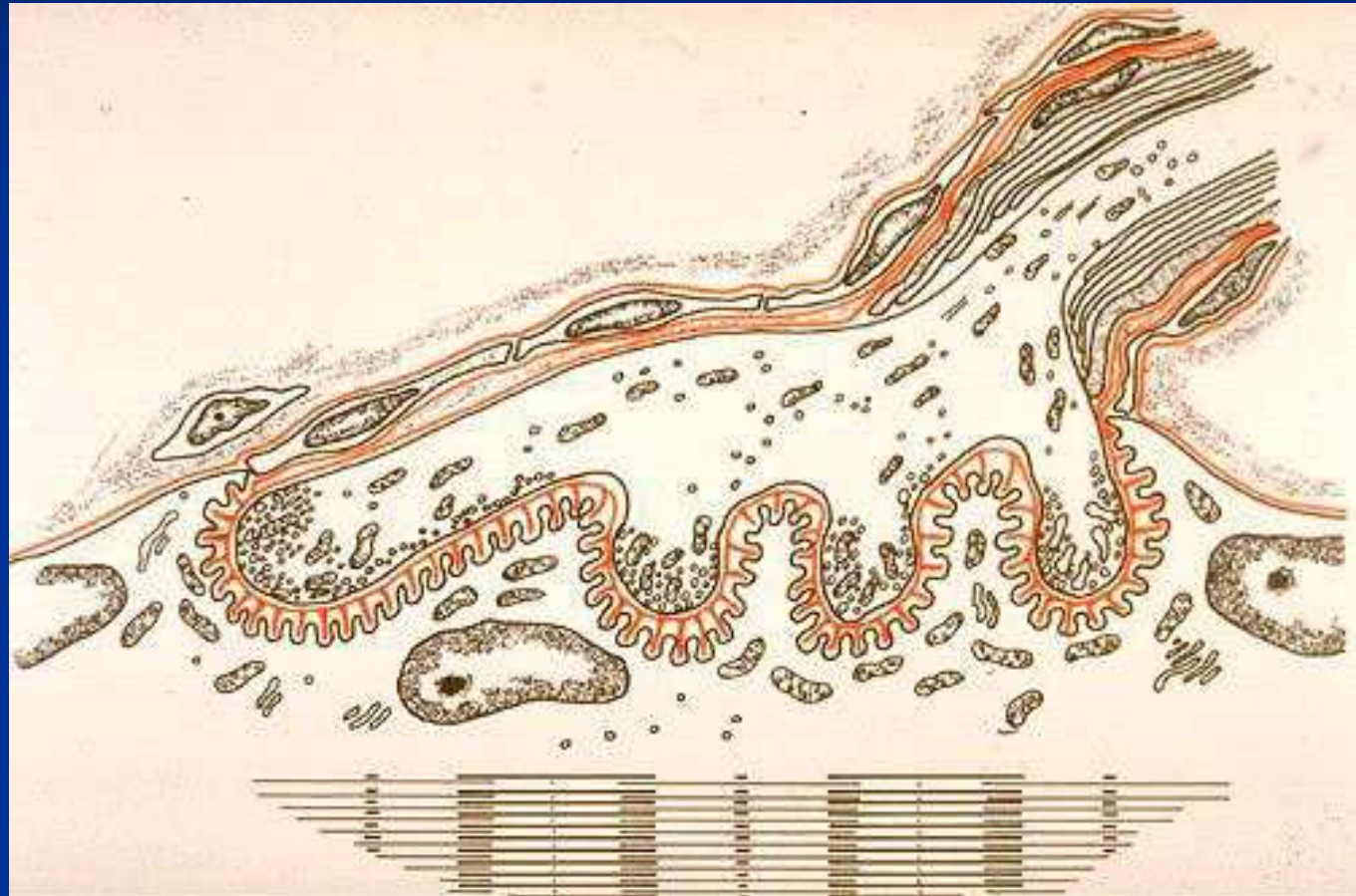
Felipe Court
University of Edinburgh 2008

L'ACÉTYLCHOLINE

Neurotransmetteur de la plaque motrice

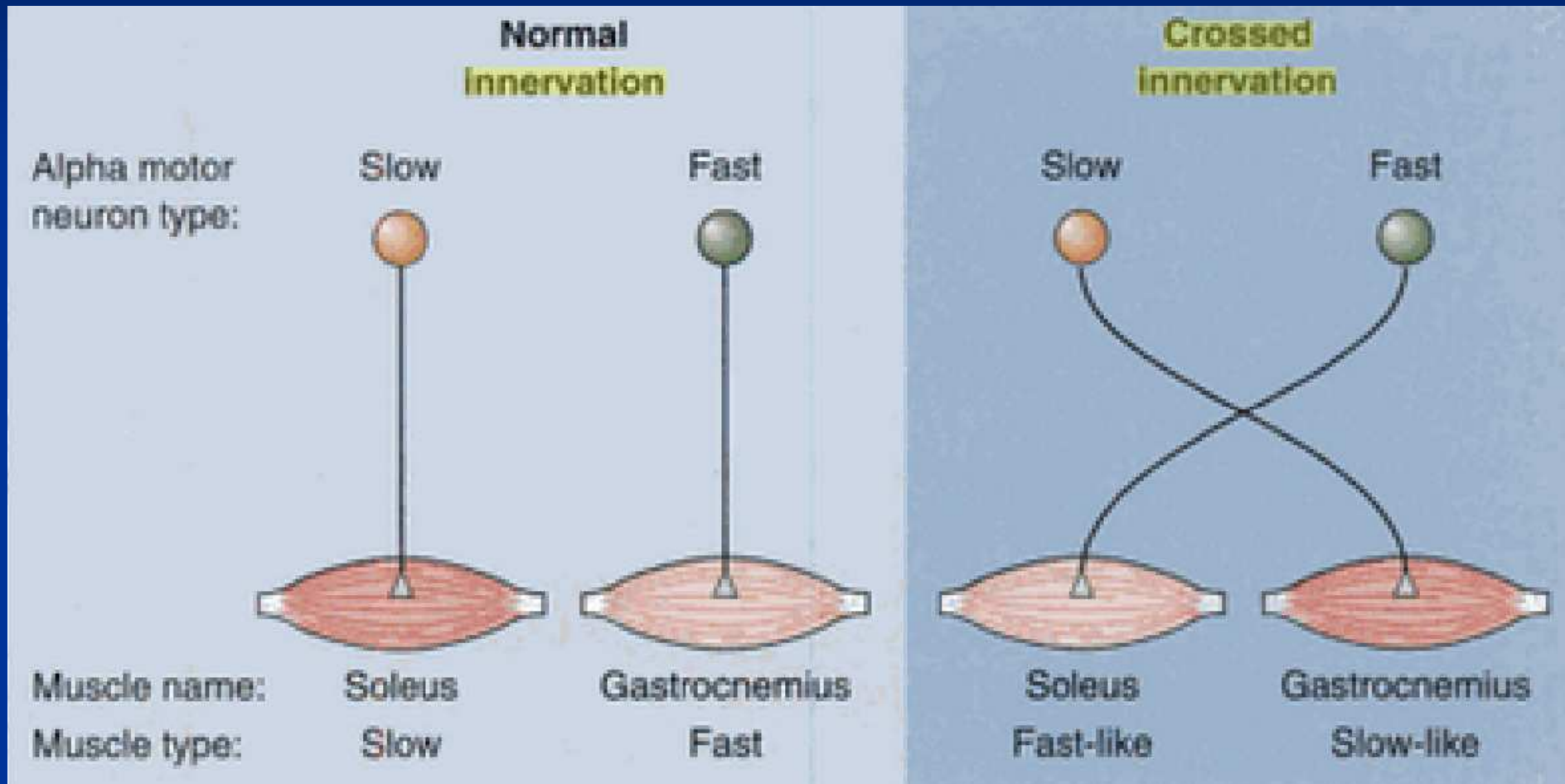


Acétylcholine

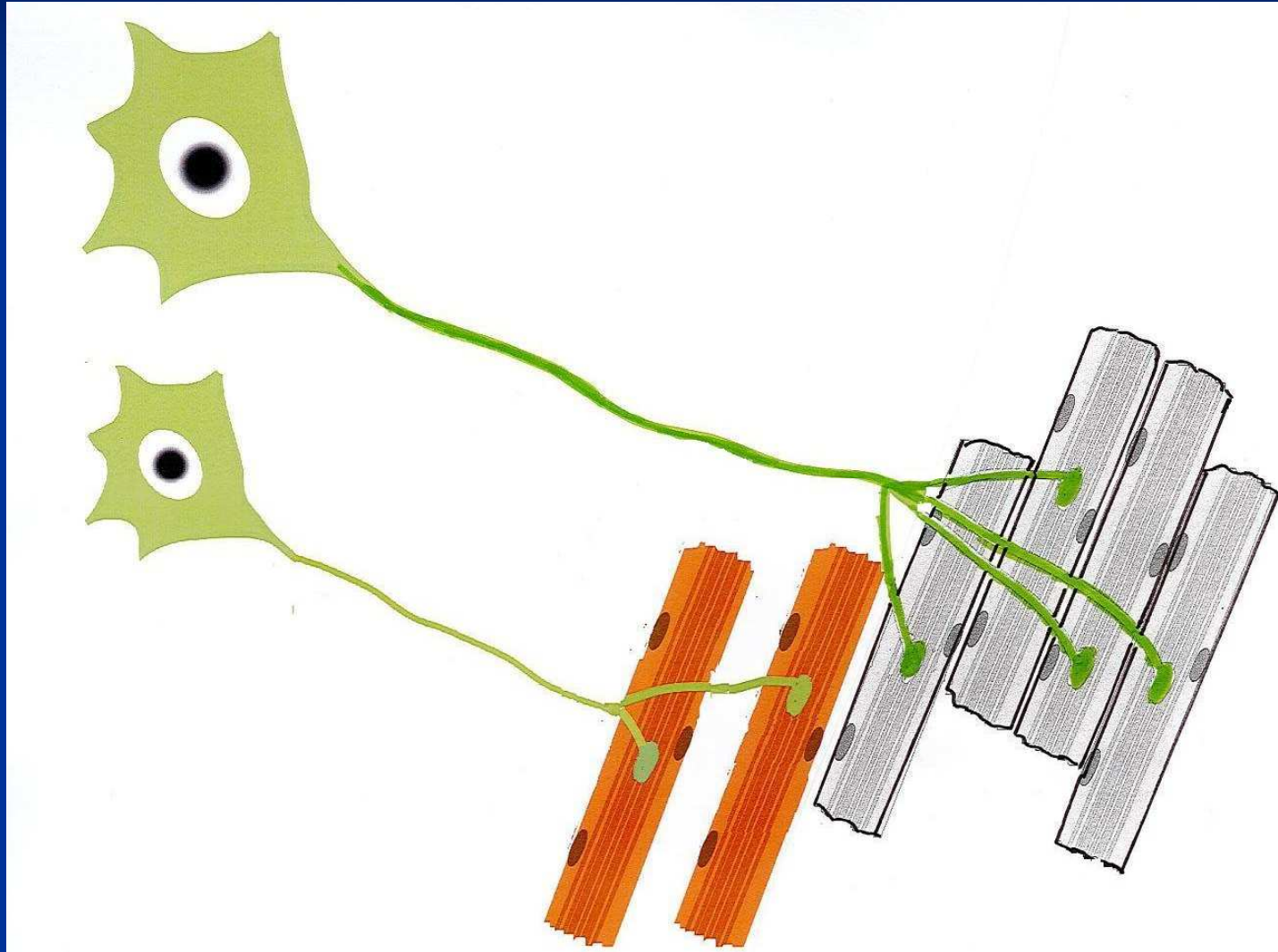


Vésicules synaptiques

PHÉNOTYPE DES RHABDOMYOCYTES (Innervation motrice)



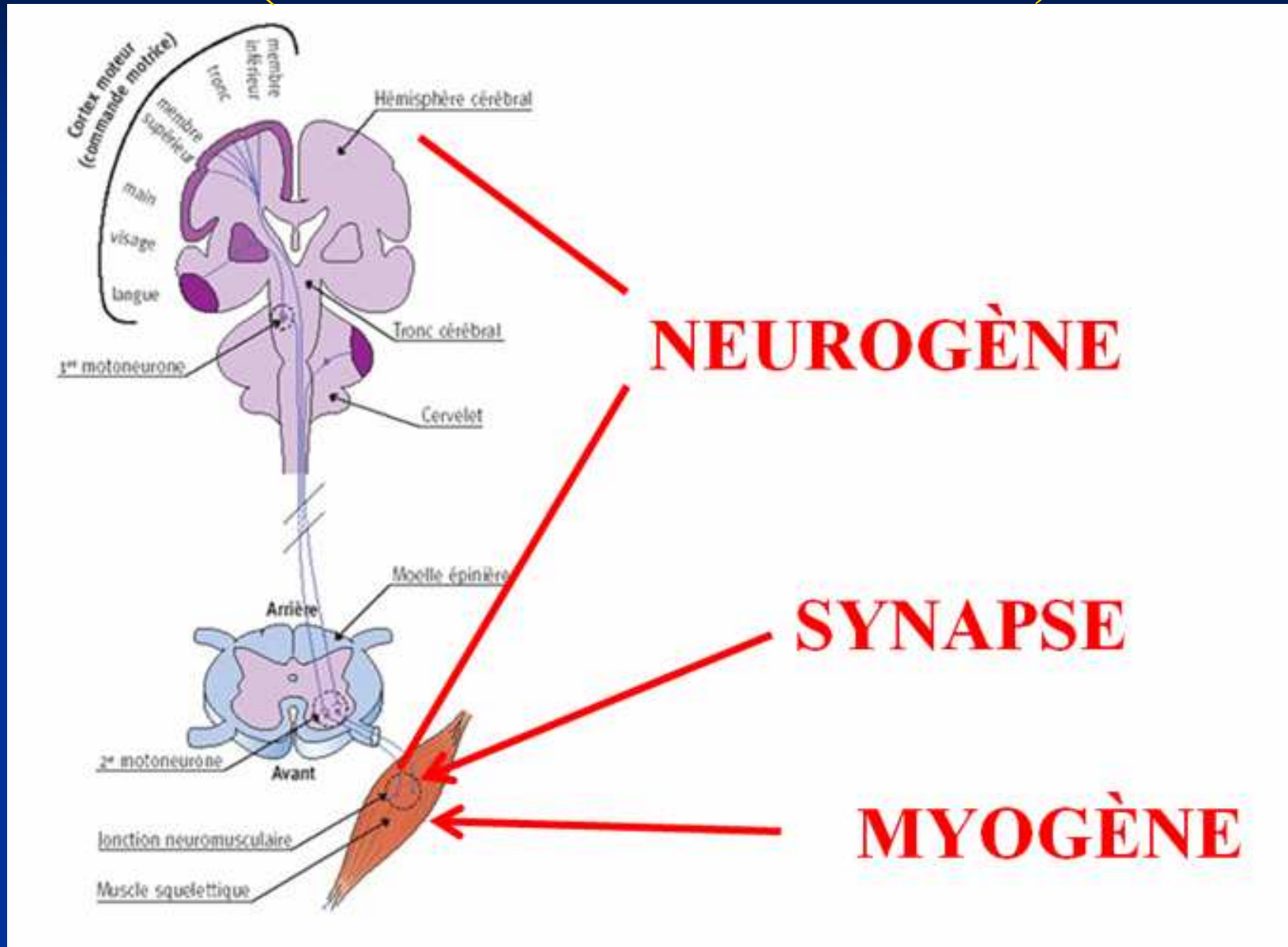
LES MOTONEURONES α DES RHABDOMYOCYTES



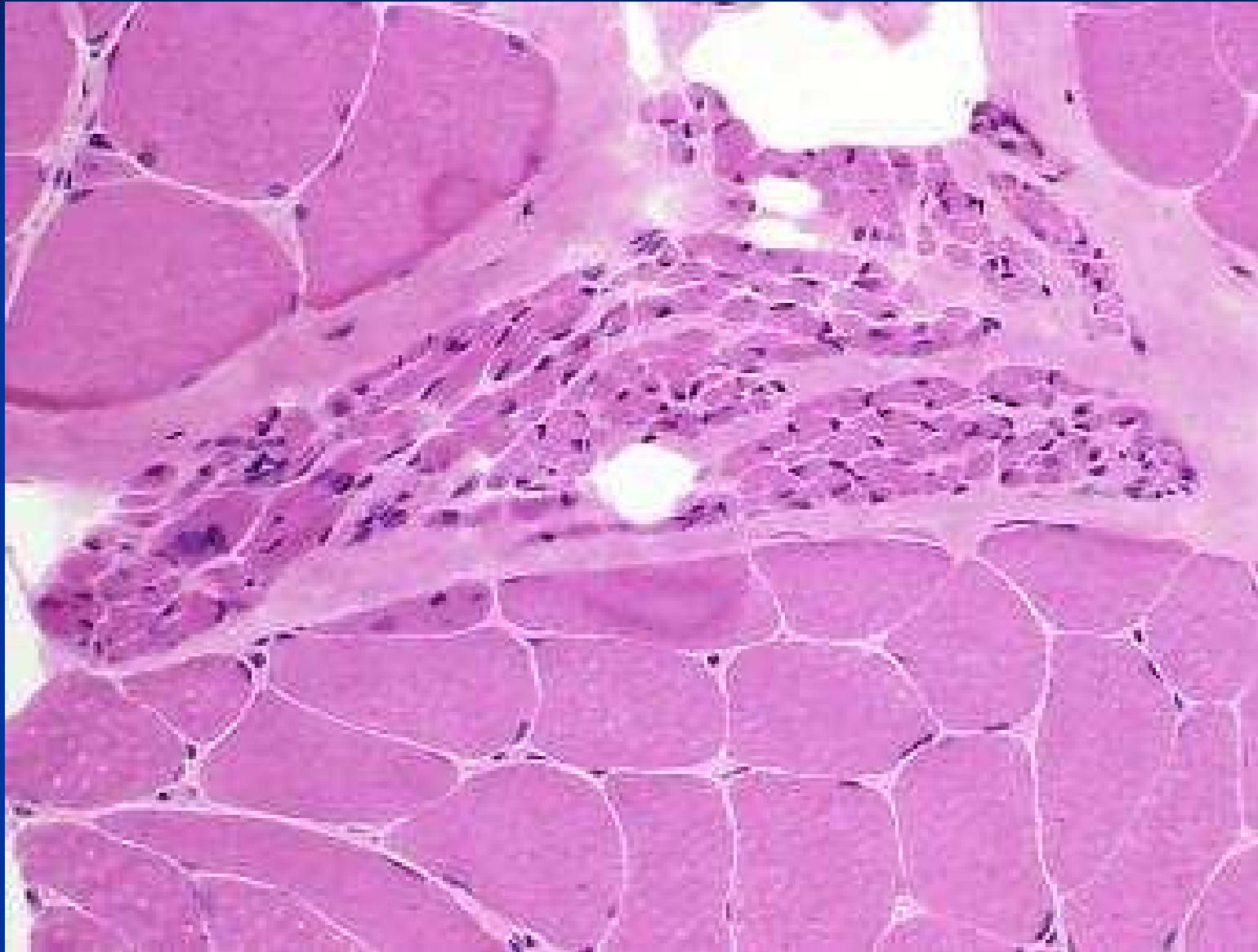
ÉLECTROMYOGRAMME



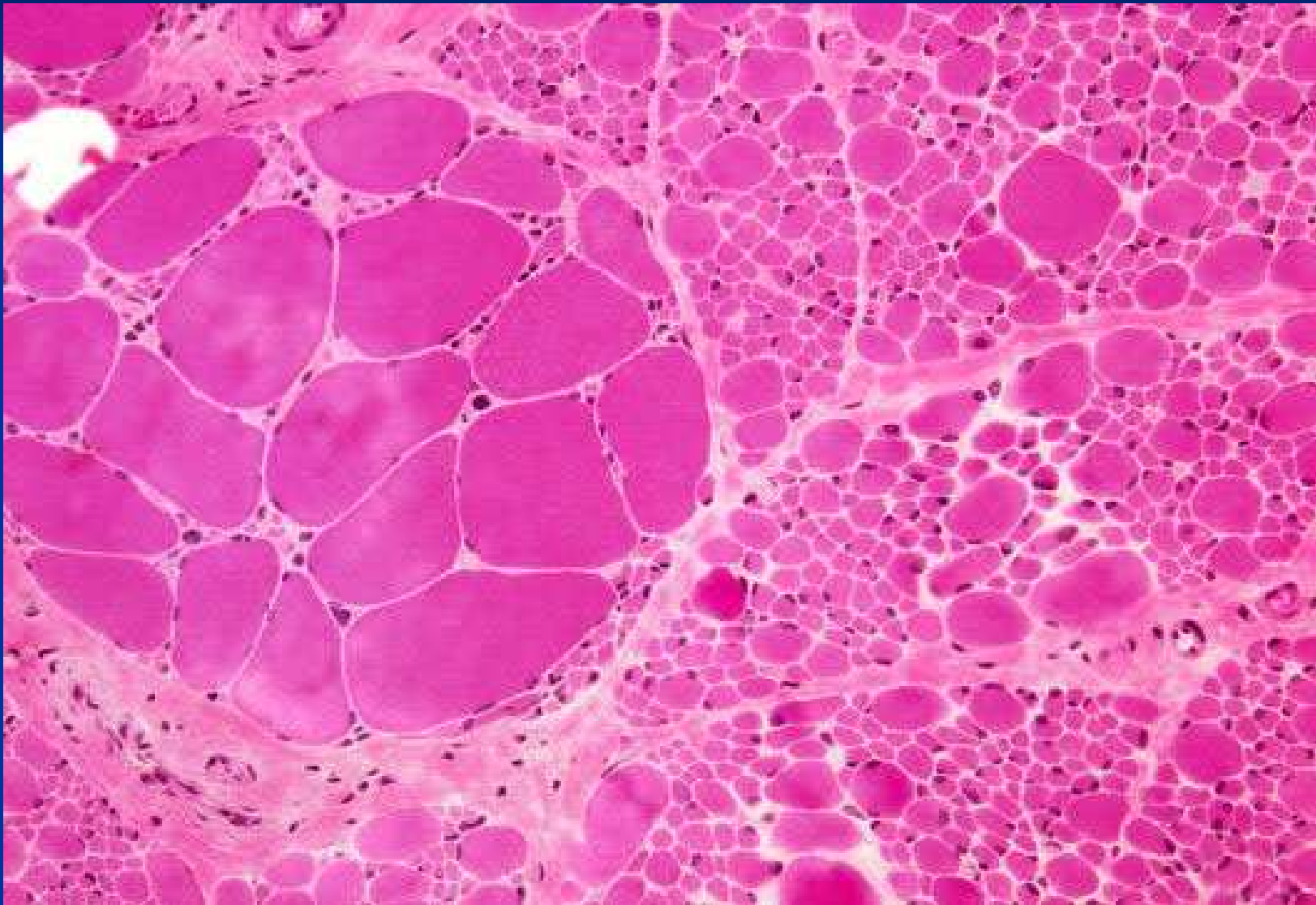
MALADIES NEURO-MUSCULAIRES (Atteinte de l'unité motrice)



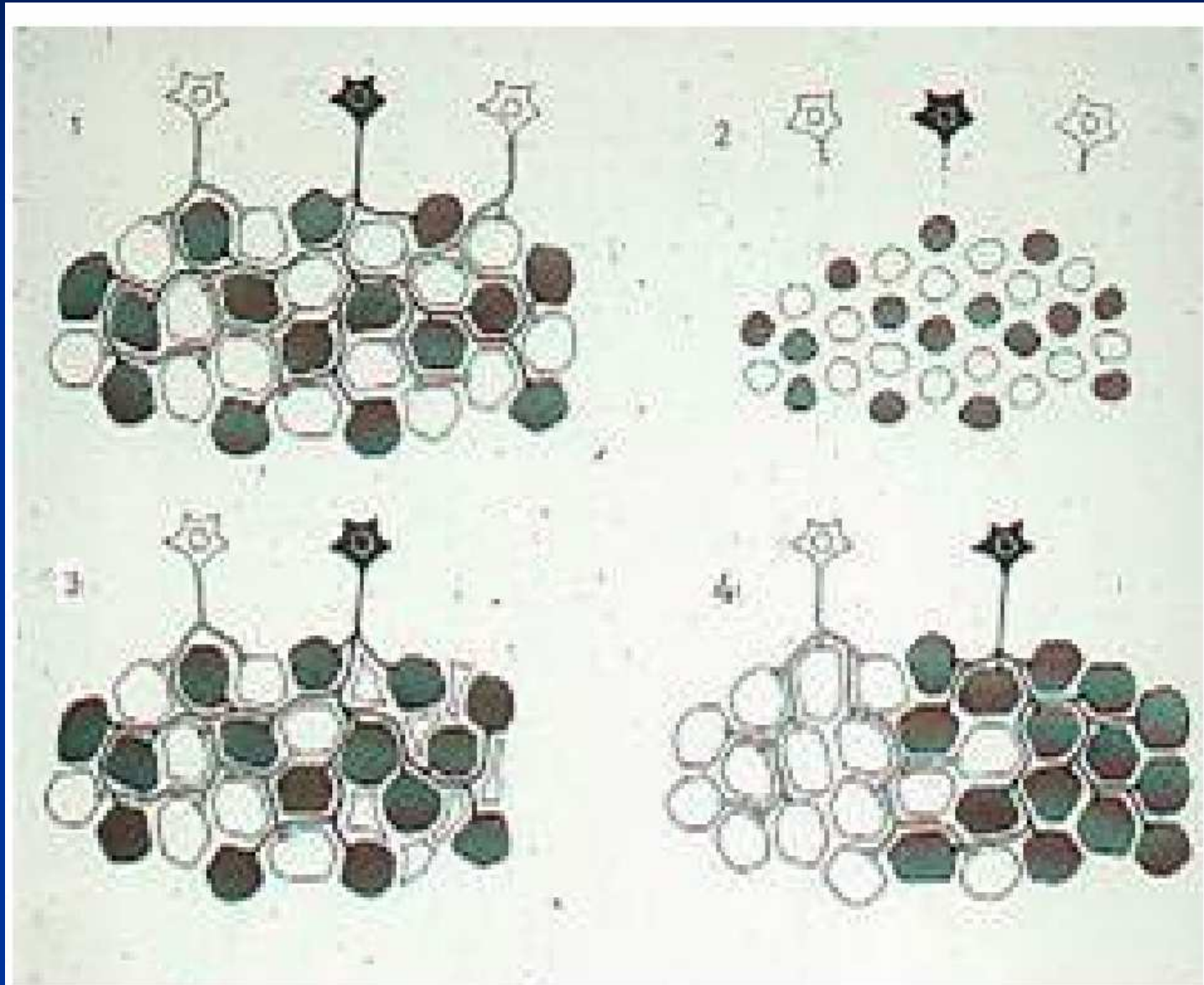
DÉBUT D'ATROPHIE FASCICULAIRE (Atteinte neurogène)



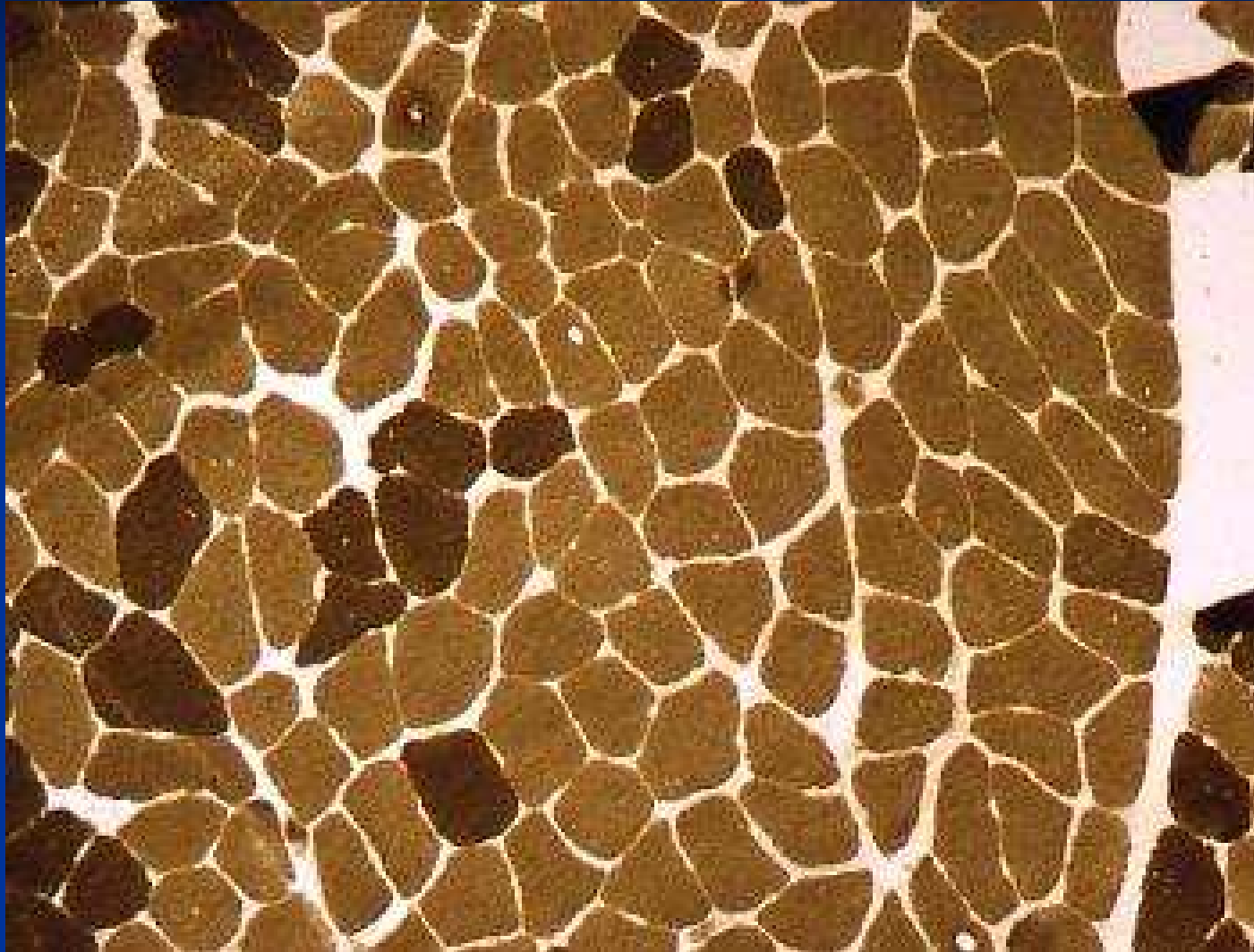
ATROPHIE FASCICULAIRE AVANCÉE (Atteinte neurogène)



DÉNERVATION ET RÉINNERVATION DES RHABDOMYOCYTES



CONSÉQUENCE DE LA RÉINNervation PHÉNOMÈNE DE RECAPTATION

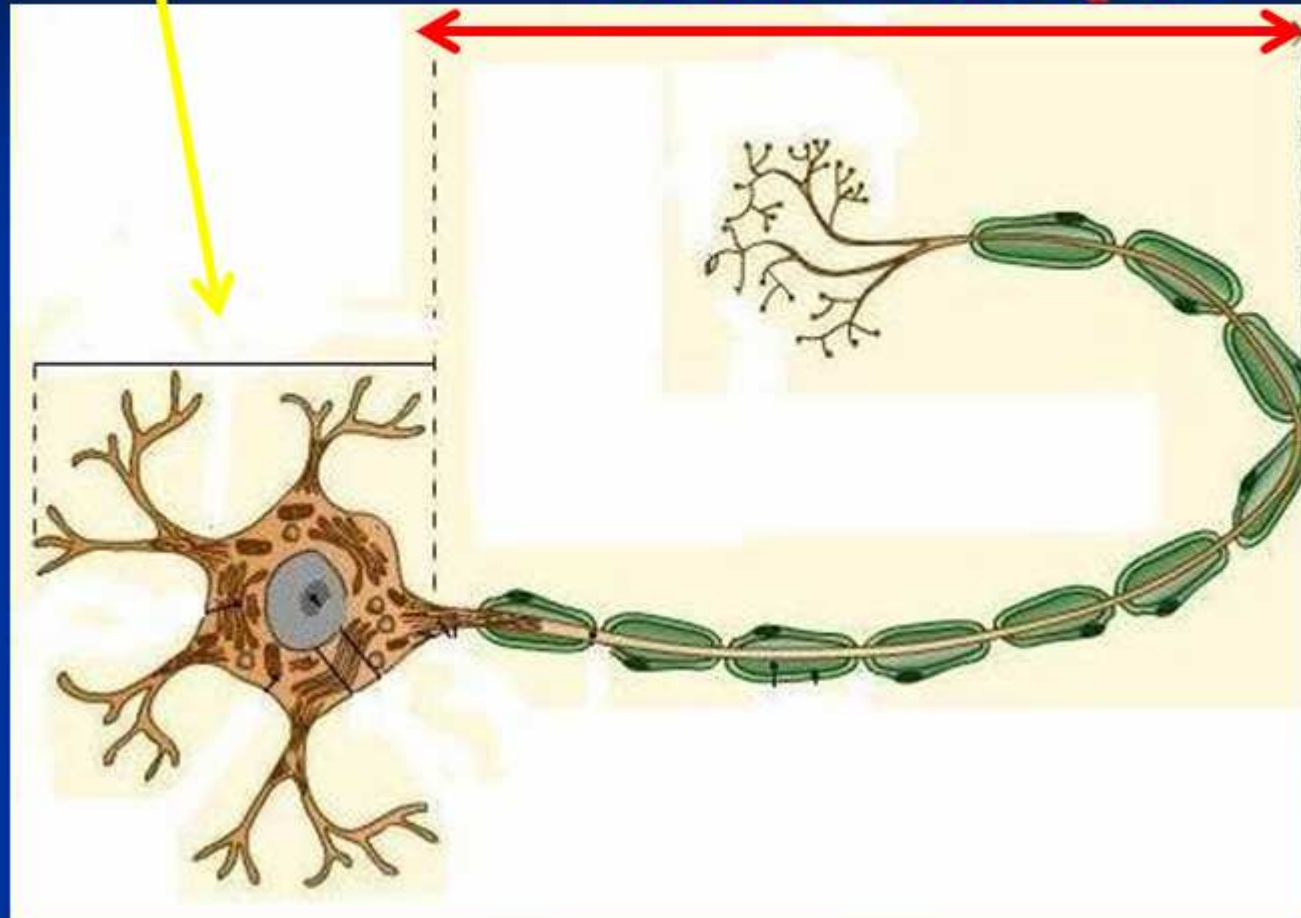


COLORATION À L'ATPase à Ph 9,4

CAUSES DES MALADIES NEUROGÈNES

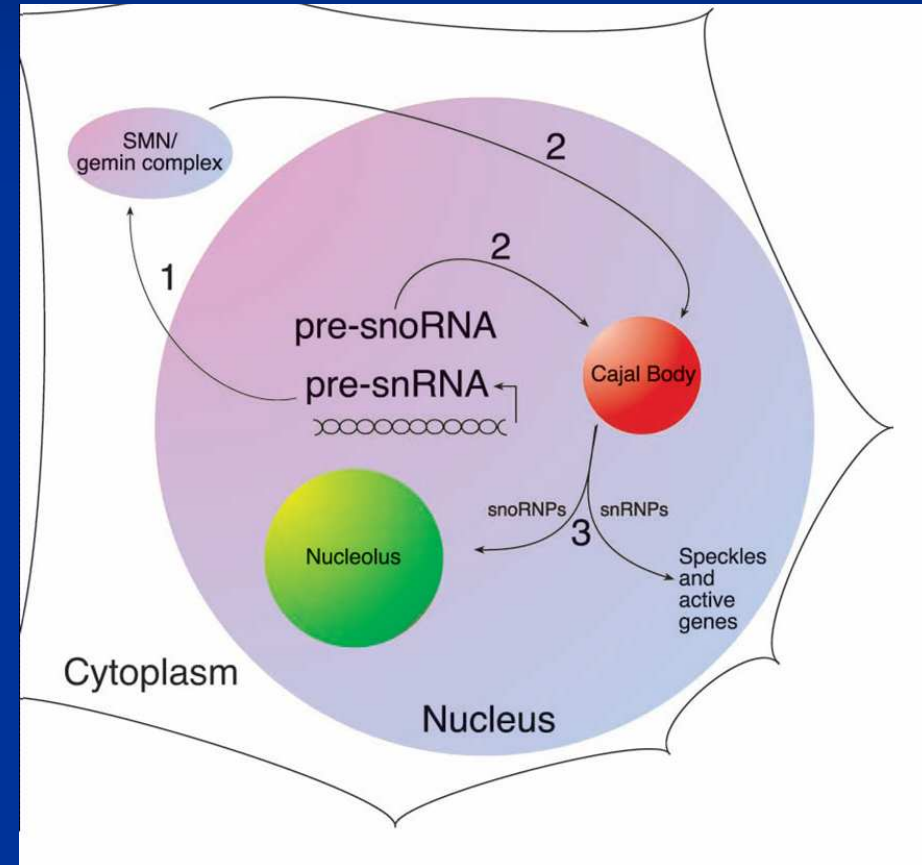
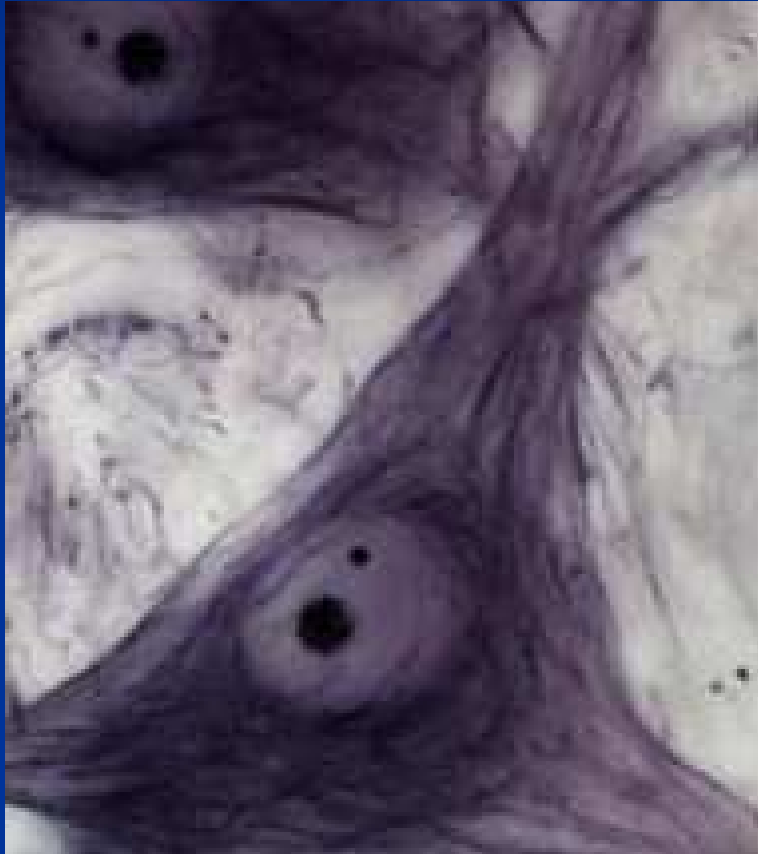
CENTRALE

PÉRIPHÉRIQUE

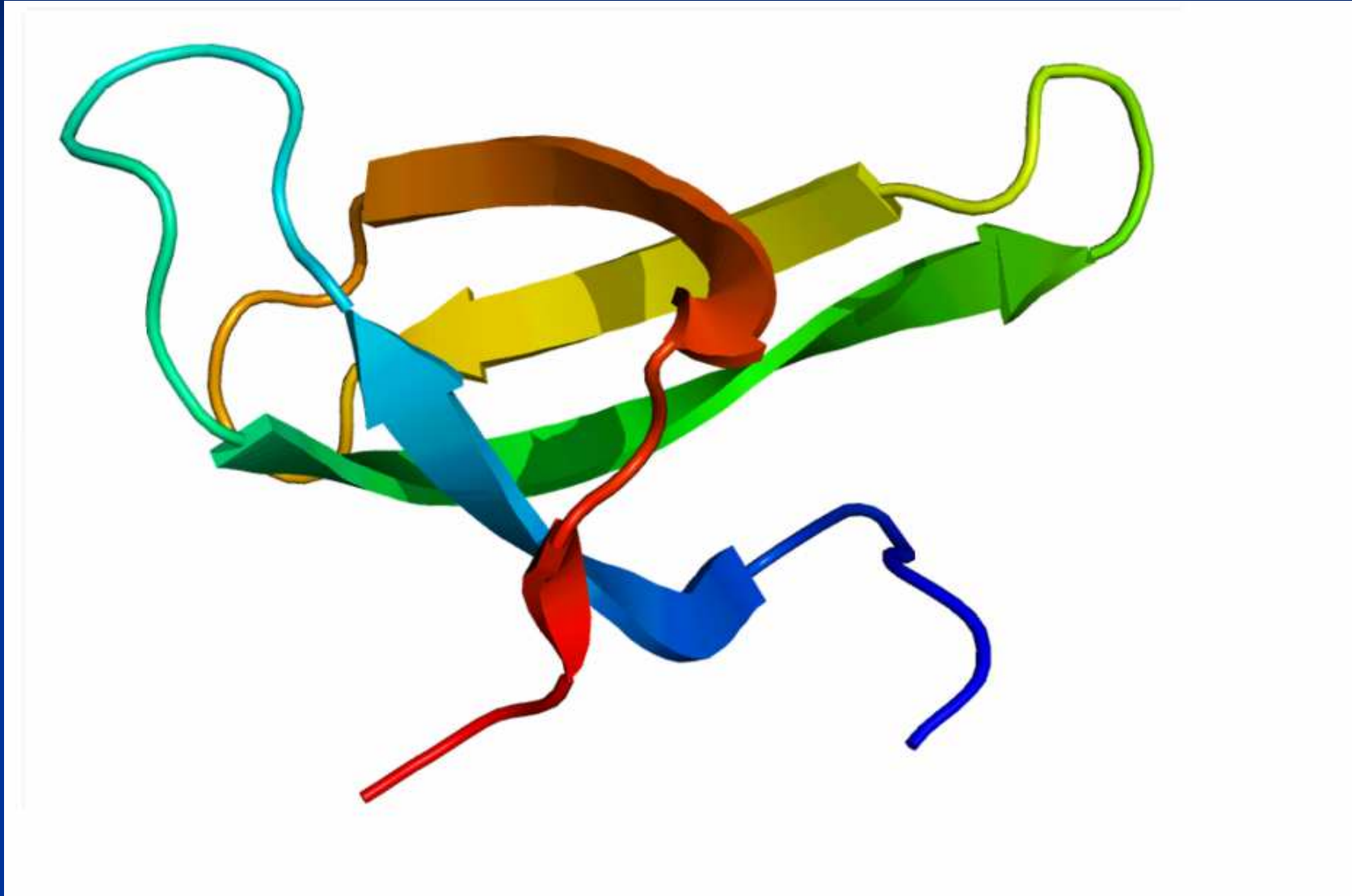


NOYAU du MOTONEURONE α

Corps de Cajal et Gems du noyau

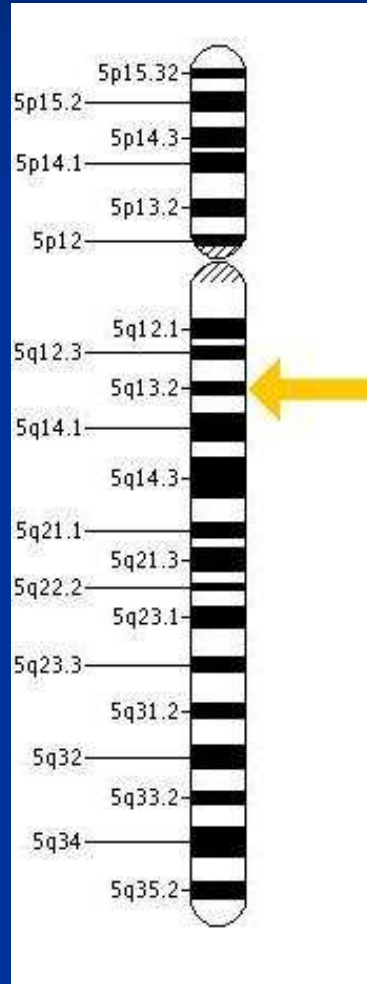


LA PROTÉINE SMN (Survivor of Motor Neurons)



LE GÈNE SMN

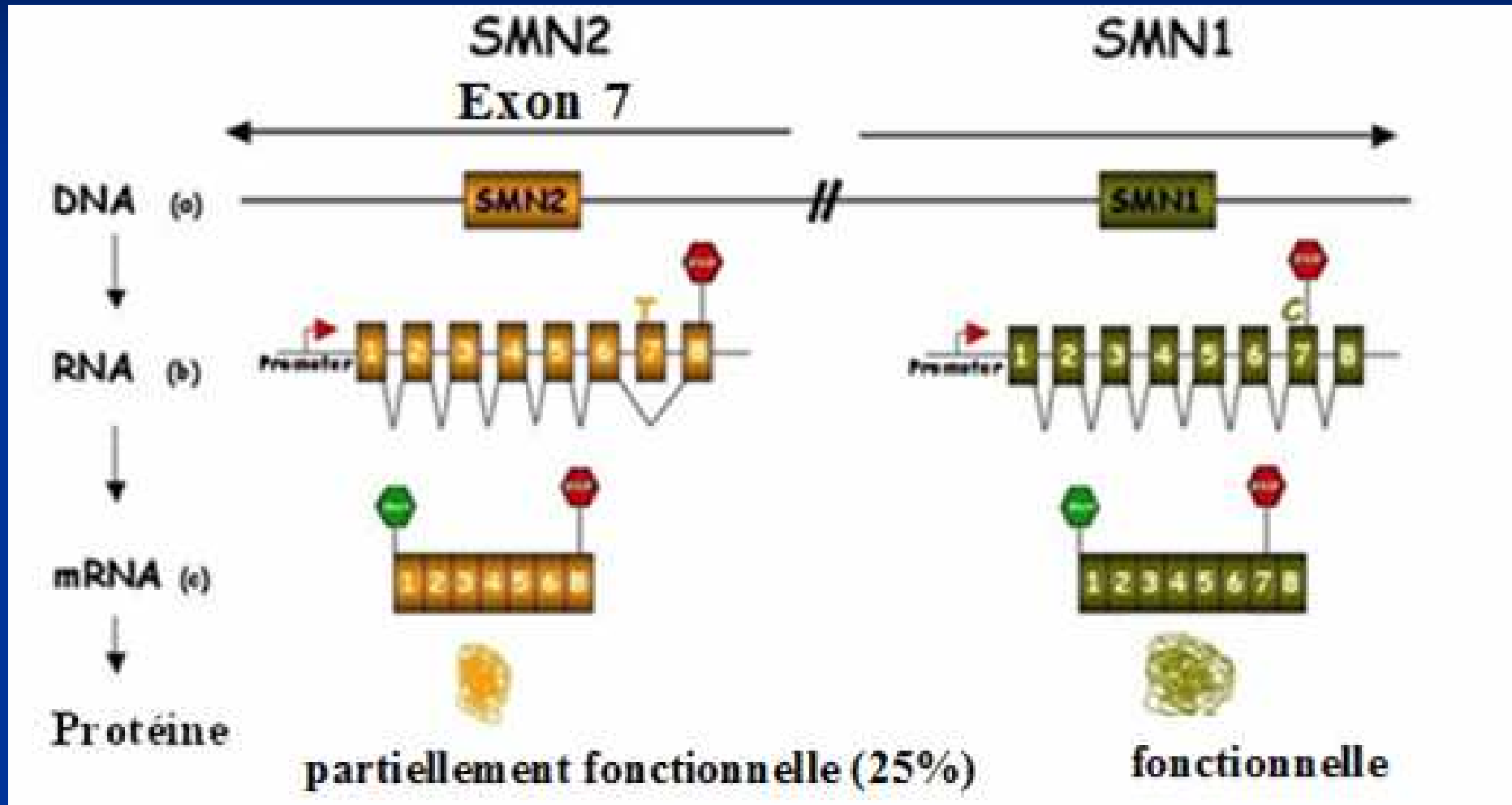
Chromosome 5 : 5q13.2



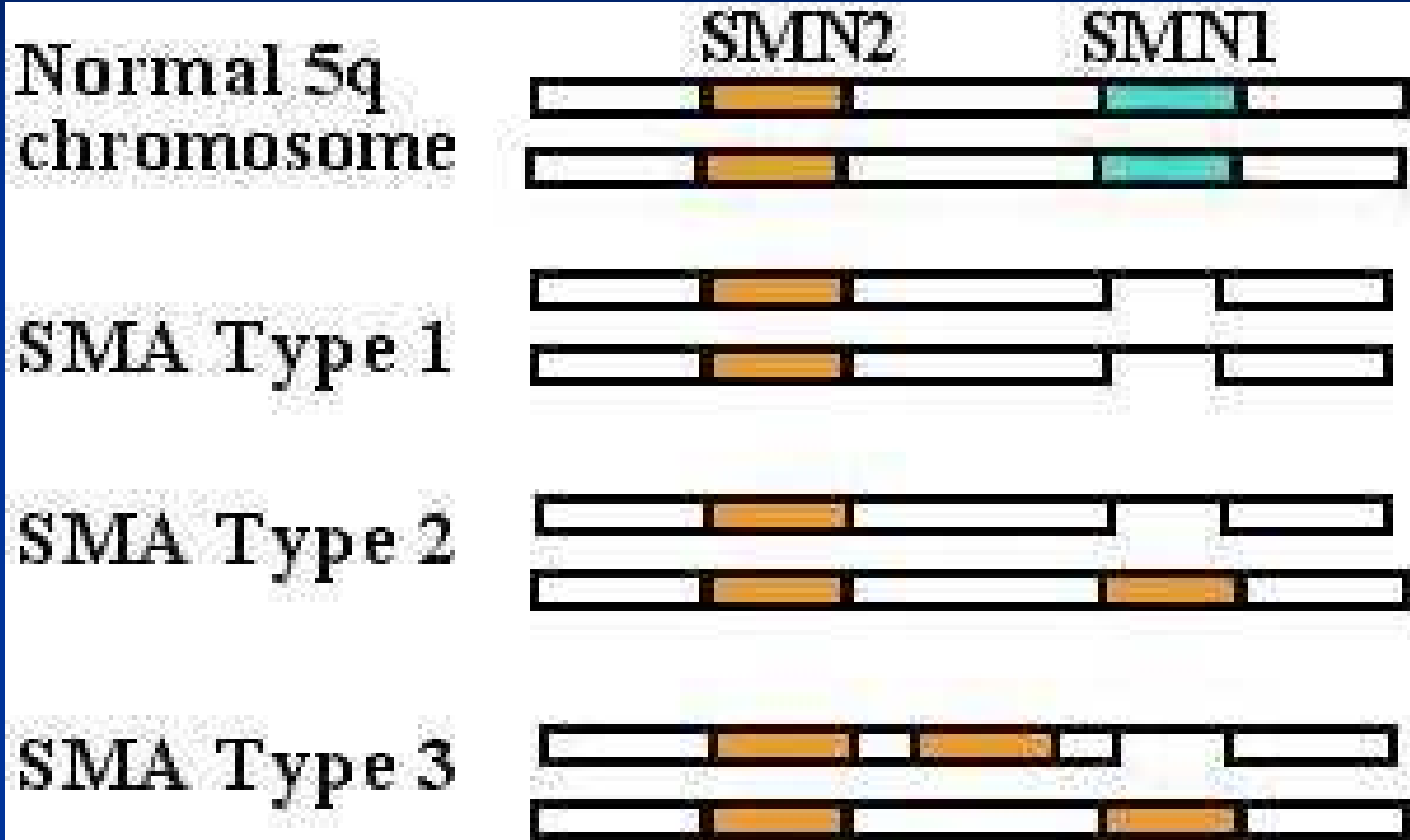
GÈNE SMN 1 (90%)

GÈNE SMN 2 (10%)

ÉPISSAGE DE SMN



CAUSES DE L'AMYOTROPHIE SPINALE



AMYOTROPHIE SPINALE de Type IV

AMYOTROPHIE SPINALE ADULTE

Amyotrophie spinale type IV

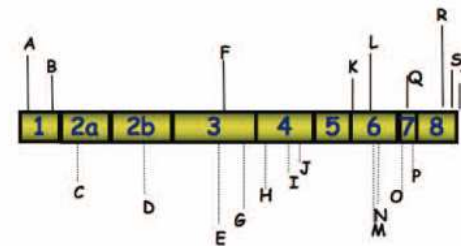
1) délétion



2) conversion



3) mutations sur smn1



- symptômes apparaissant entre 15 et 50 ans

- affaiblissement musculaire

PRINCIPALES FORMES D'AMYOTROPHIES SPINALES

Le type I ou Amyotrophie Spinale Infantile Sévère ou Maladie de Werdnig-Hoffmann

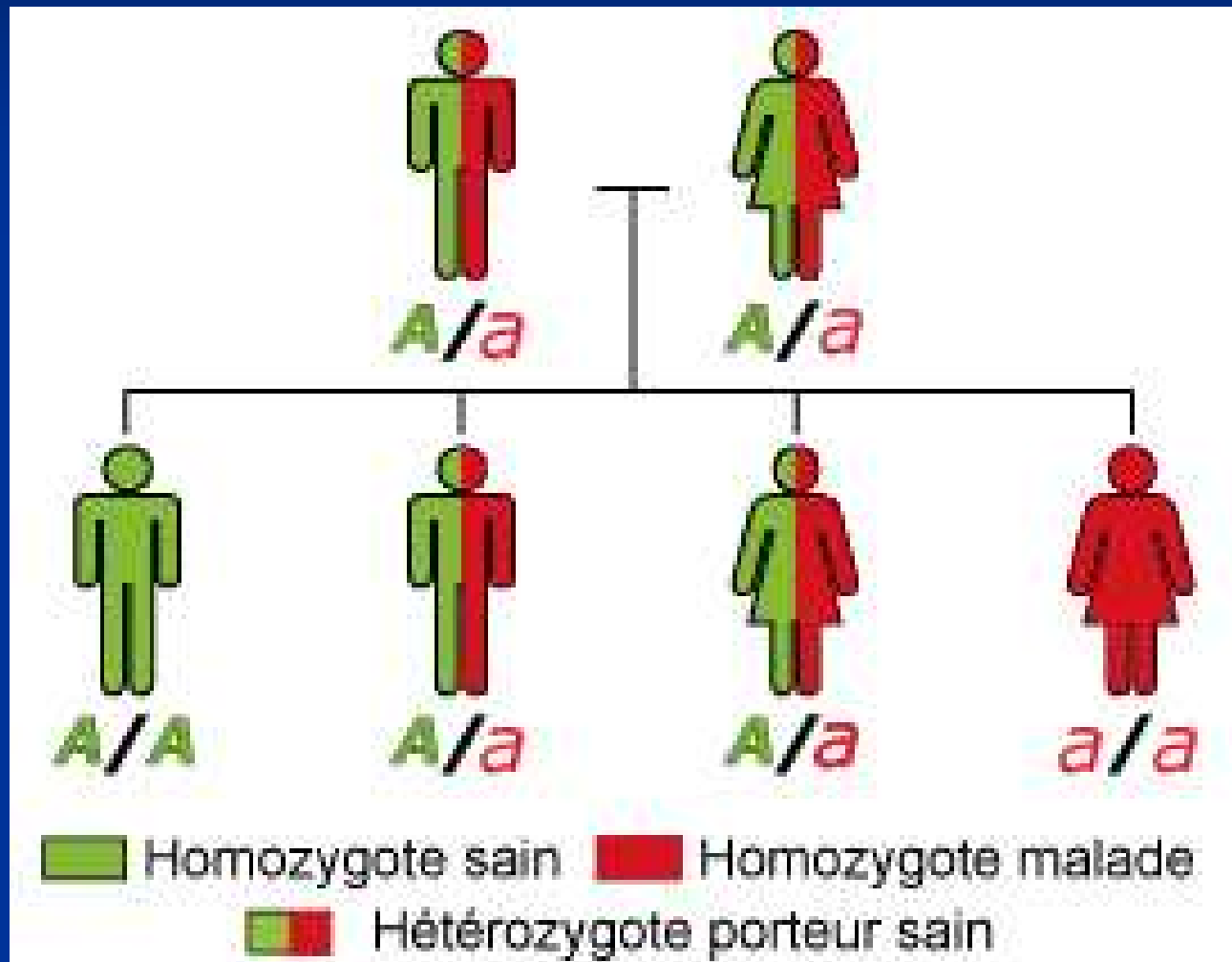
Le type II ou Amyotrophie Spinale Infantile Intermédiaire

Le type III ou Amyotrophie Spinale Juvénile ou Maladie de Kugelberg-Welander

Le type IV ou Amyotrophie Spinale Adulte

TRANSMISSION DE L'AMYOTROPHIE SPINALE

95,5% des cas hérédité récessive



LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE **ou MALADIE de CHARCOT** **ou MALADIE de Lou Gerhig**



Décrit par Charcot en 1869

Signes cliniques : spasticité, hyper-réflexie, fasciculations
signe de Babinski amyotrophie

Sporadique : 90% des cas

Génétique : 5% à 10% des cas, autosomique dominante

Causes de la sclérose latérale amyotrophique

Une dérégulation cellulaire de la gestion du stress oxydatif

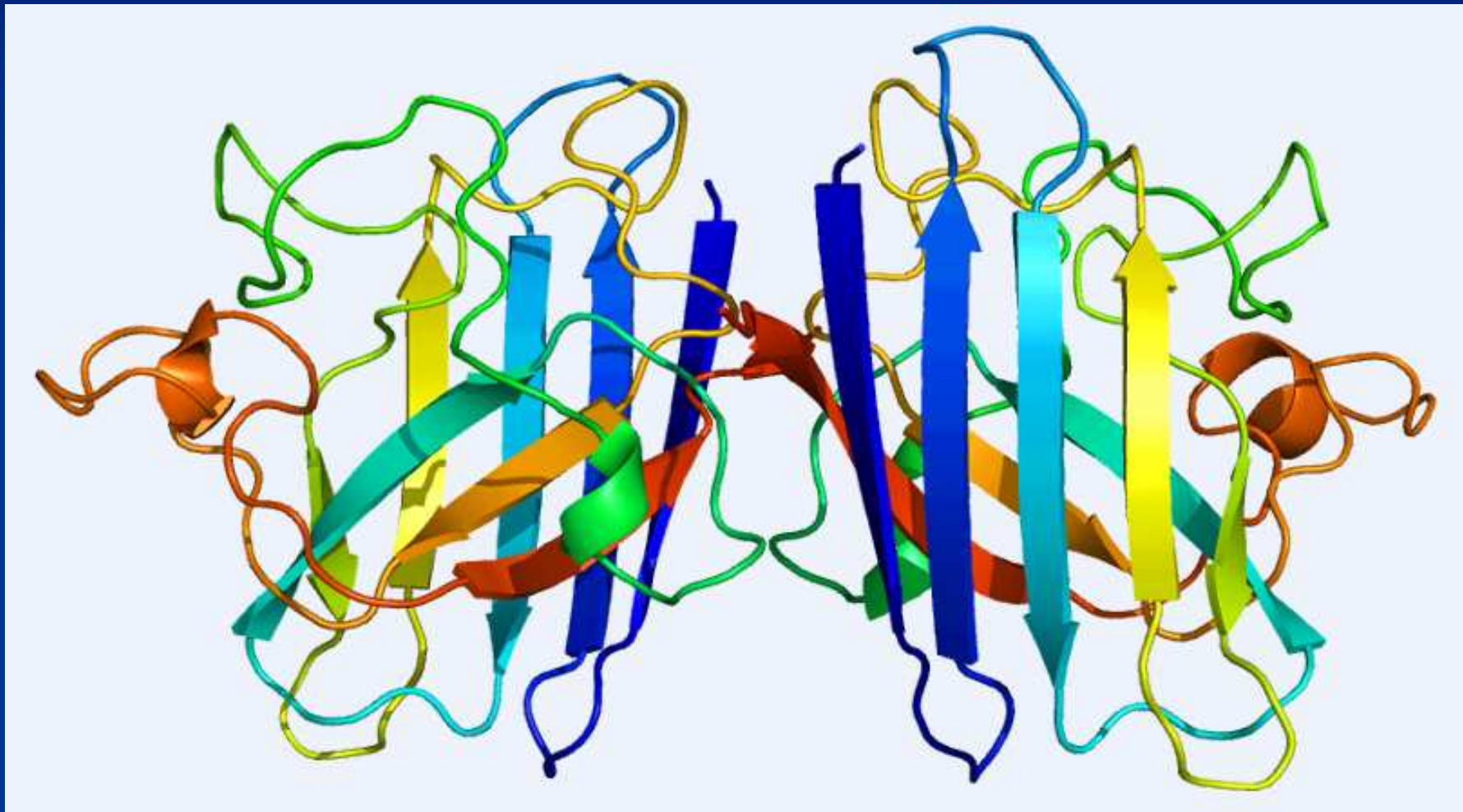
Un phénomène d'excito-toxicité : soit par excès de glutamate ou des mutations modifiant les récepteurs au glutamate.

Une dérégulation des mécanismes d'apoptose

Une polymérisation anarchique des neurofilaments entraînant la gêne du transport des vésicules

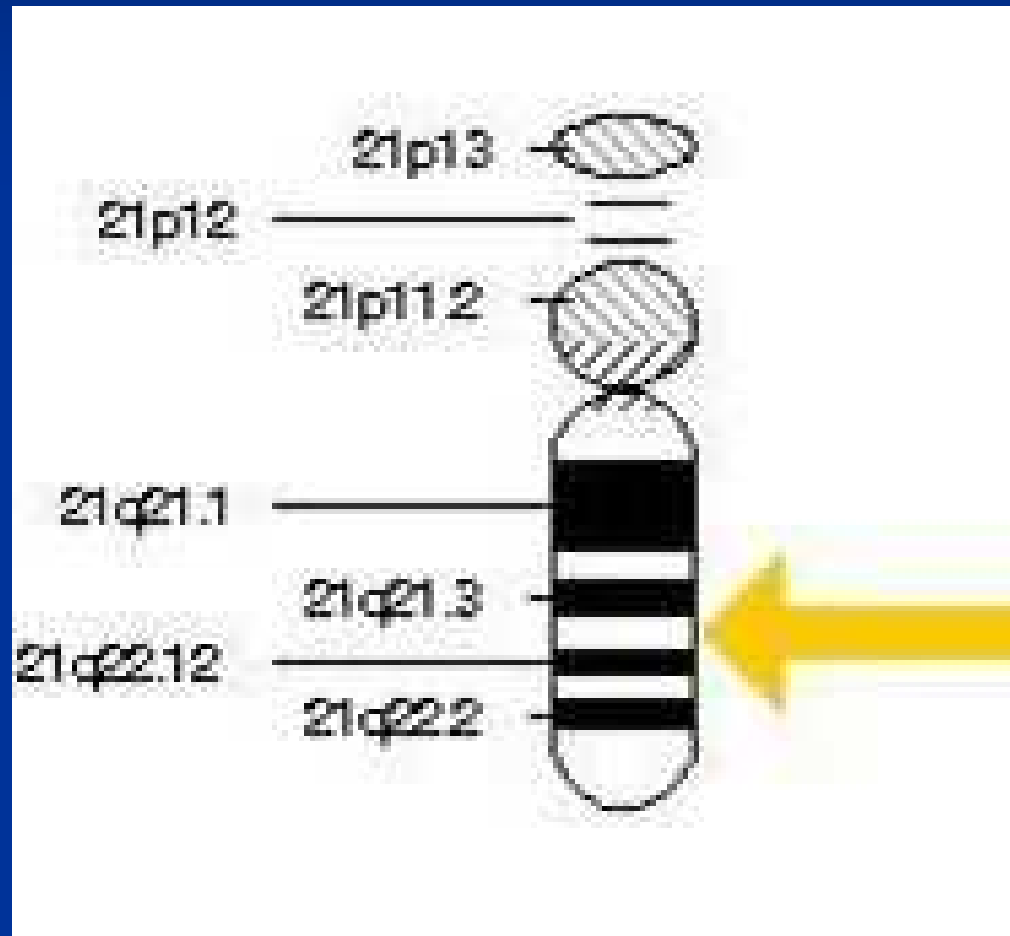
La génétique moderne a permis d'identifier deux gènes, SOD1 et ALS2

Super Oxyde Dismutase 1 [Cu-Zn] 1



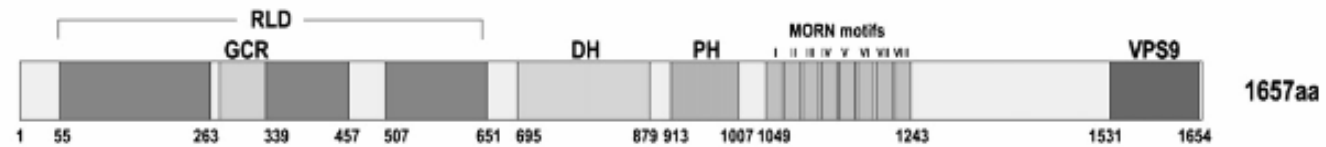
LE GÈNE SOD1

Chromosome 21 : 21q22.11



LA PROTÉINE ALSINE 2

Human ALS2



(Hadano et al., 2007)

Rac1 binding region (Rac1GEF ?)

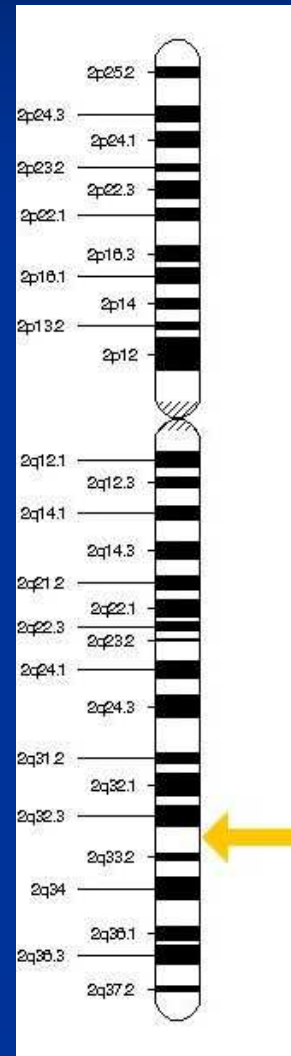
Rab5 activating domain (Rab5GEF)

Oligomerization-mediating region

LE GÈNE ALS 2

(Alsin Rho guanine nucleotide exchange factor)

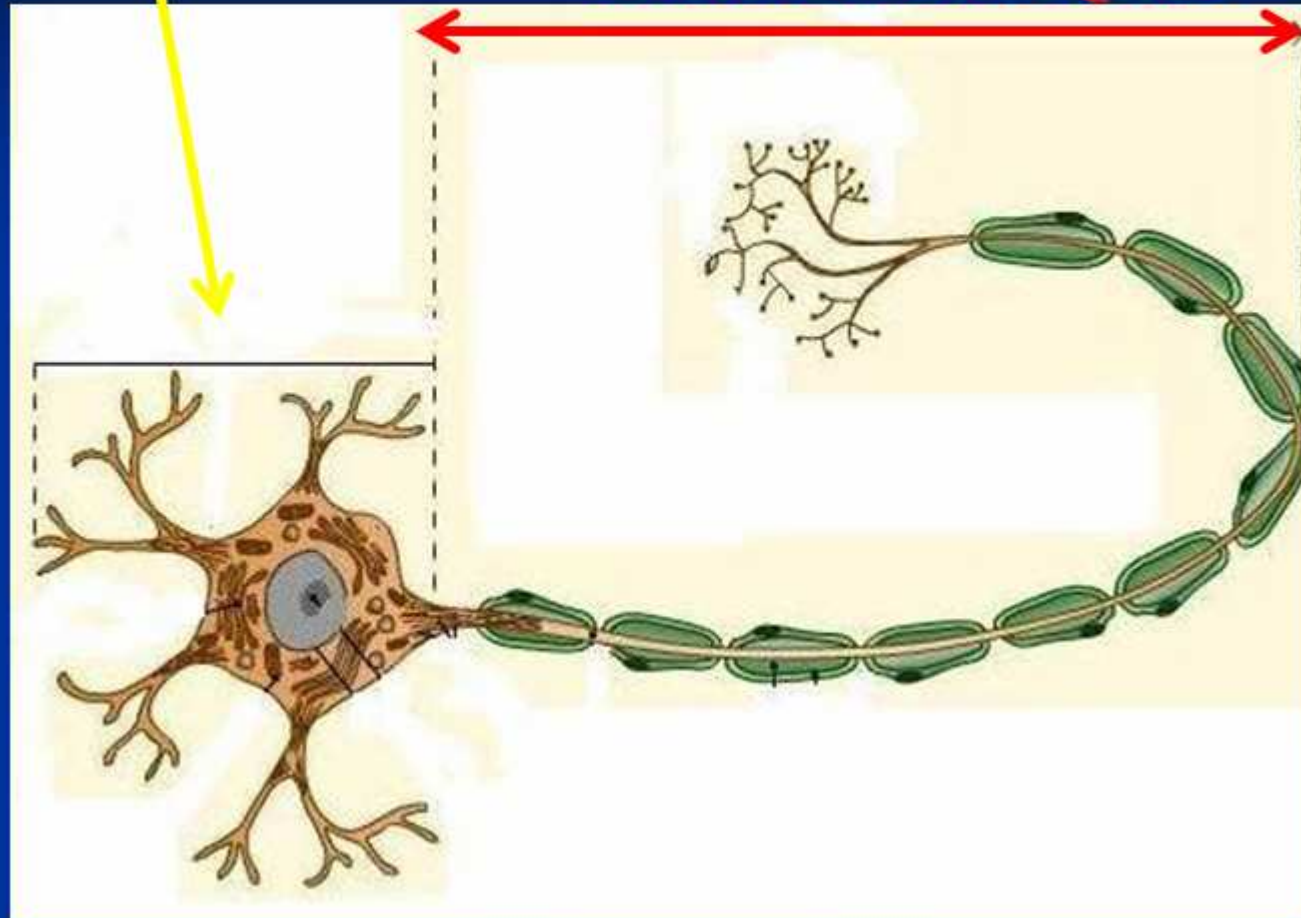
Chromosome 2 : 2q33.1



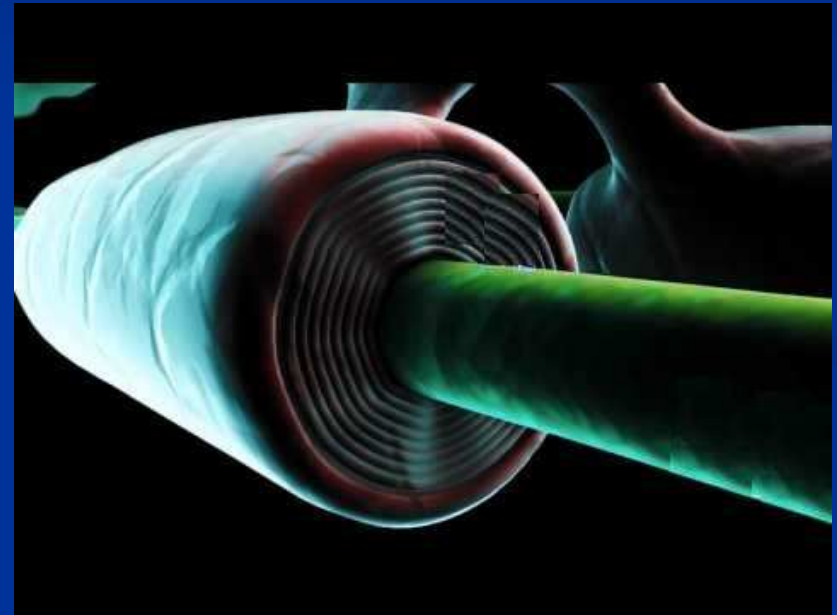
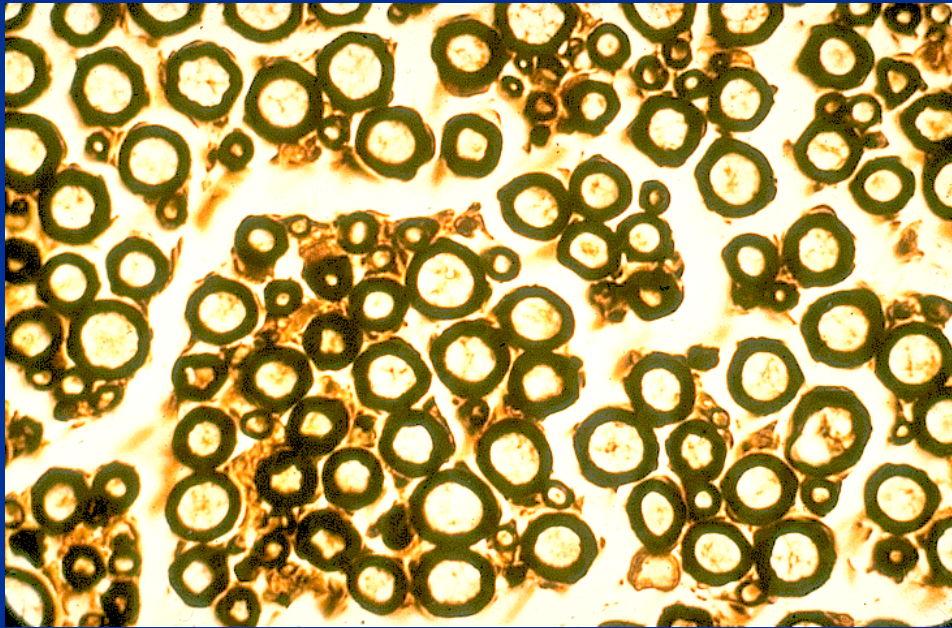
CAUSES DES MALADIES NEUROGÈNES

CENTRALE

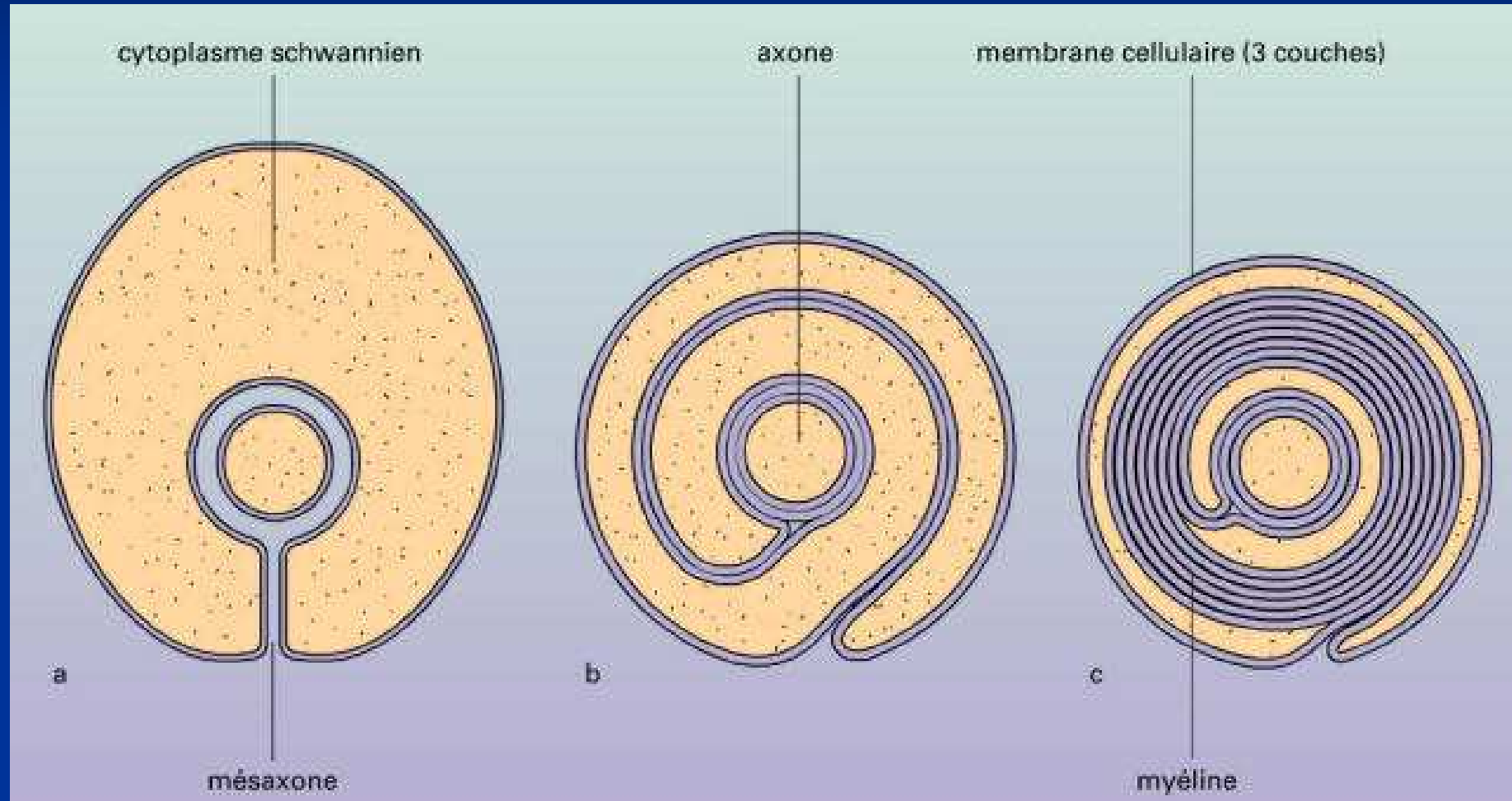
PÉRIPHÉRIQUE



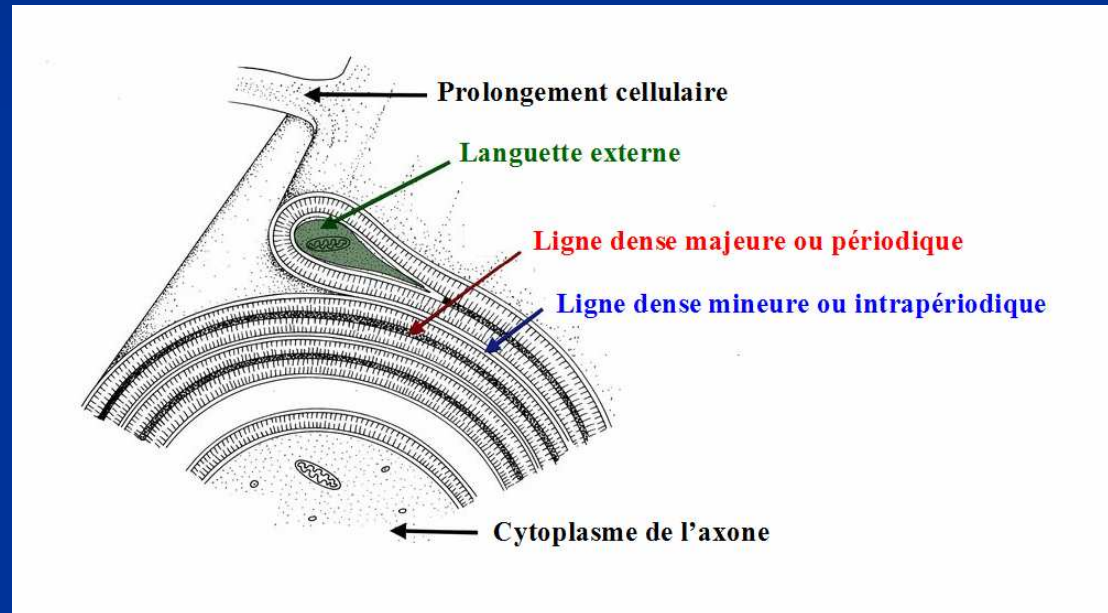
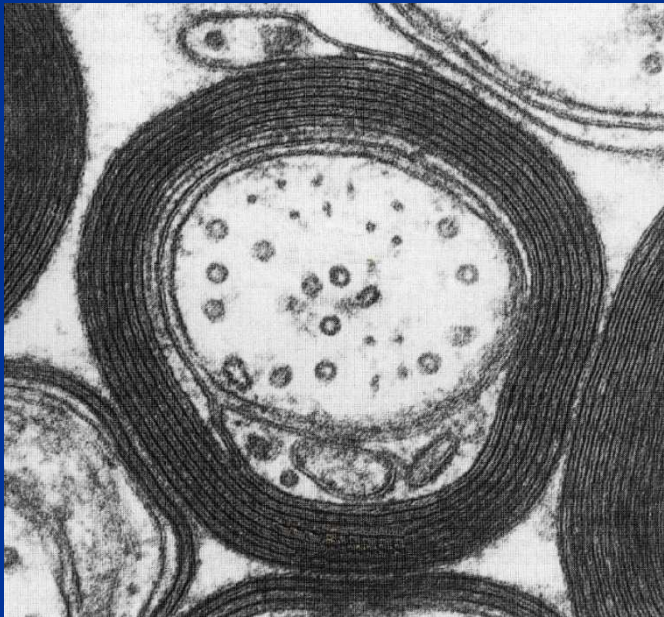
GAINE DE MYÉLINE



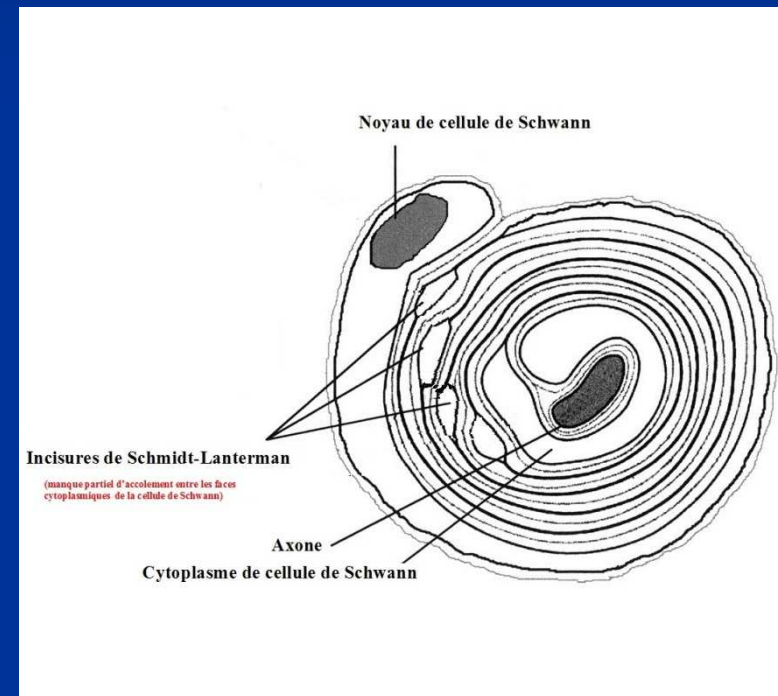
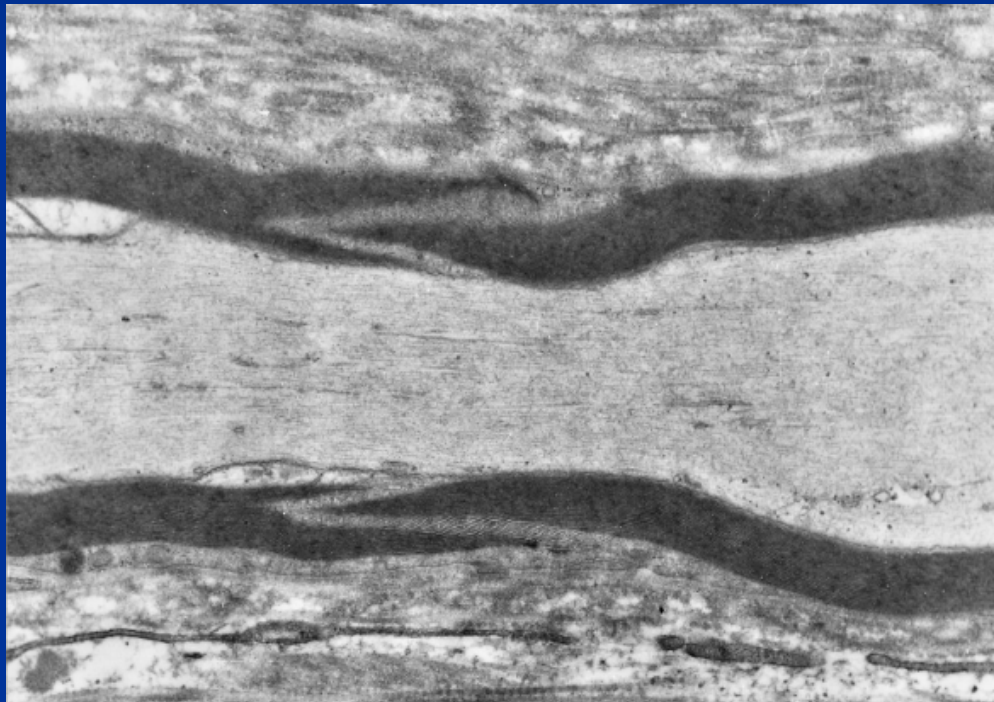
MYÉLINOGENÈSE DANS LE SNP (cellule de Schwann)



STRUCTURE DE LA GAINE DE MYÉLINE (coupe transversale) lignes denses périodique et intrapériodique



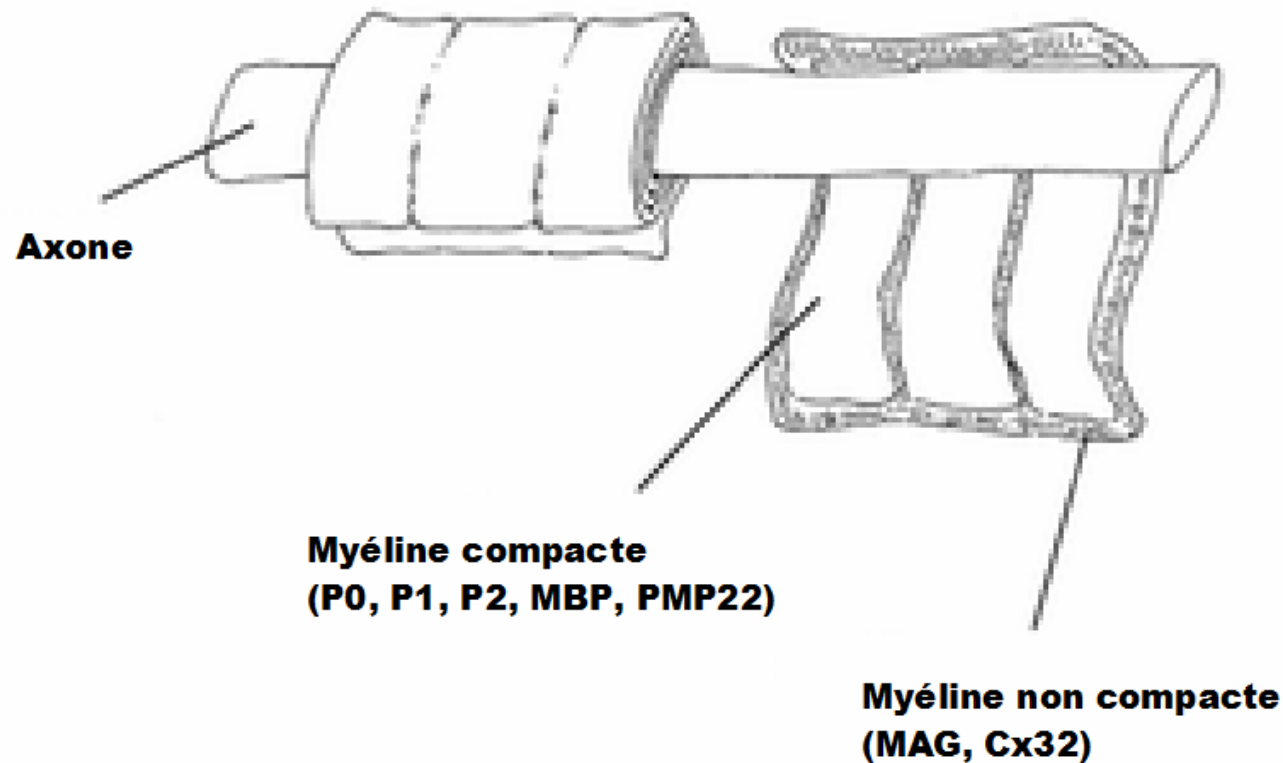
STRUCTURE DE LA GAINÉ DE MYÉLINE (coupe longitudinale) incisures de Schmidt-Lanterman



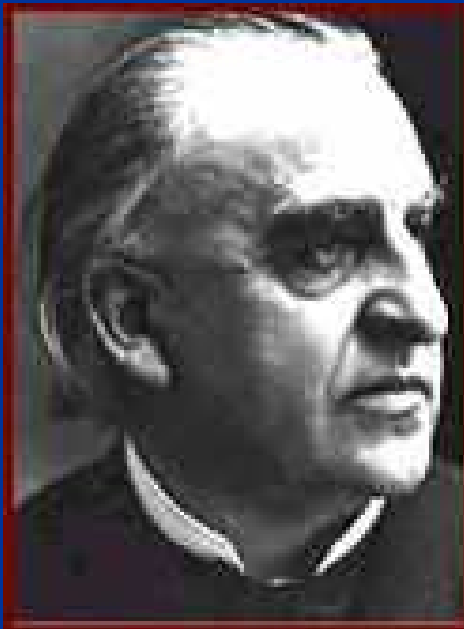
COMPOSITION DE LA MYÉLINE DU SNP

| proteine | MBP « Myelin basic protein » | MAG « Myelin associated glycoprotein » | PO | P1 | P2 | PMP22 « Peripheral myelin protein 22 » |
|----------|---|---|--|----|--------------------------|---|
| SNP | + | + | +++ | + | ± | + |
| Rôles | Fusion des faces membranaires internes | Interaction axone/myéline? | Initiation de l'apposition des faces membranaires externes | / | Rôle métabolique ? | Développement et maintenance de la myéline |
| | | | Stabilisation de la fusion des faces membranaires internes | | | |

LOCALISATION DES PROTÉINES DE LA MYÉLINE DU SNP

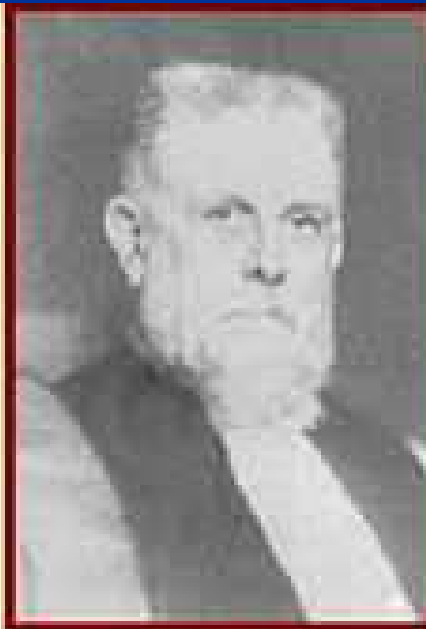


**LES NEUROPATHIES
SENSITIVOMOTRICES HÉRÉDITAIRES
ou
MALADIES de CHARCOT-MARIE-TOOTH
(Amyotrophie neurogène)**



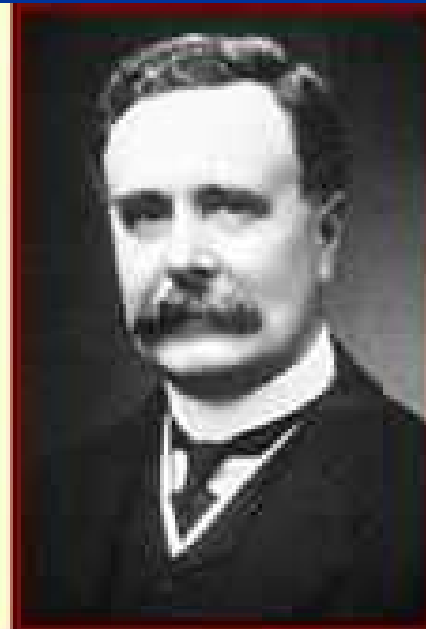
Jean-Martin Charcot

1825-1893



Pierre Marie

1853-1940



Howard Henry Tooth

1856-1925

LES PRINCIPAUX TYPES DE CMT

Type 1 : Atteinte de la myéline

Transmission autosomique dominante (enfance)

50%

Type 2 : Atteinte de l'axone

Transmission autosomique dominante (adulte)

30%

Type 4 : Atteinte de la myéline et de l'axone

Transmission autosomique récessive

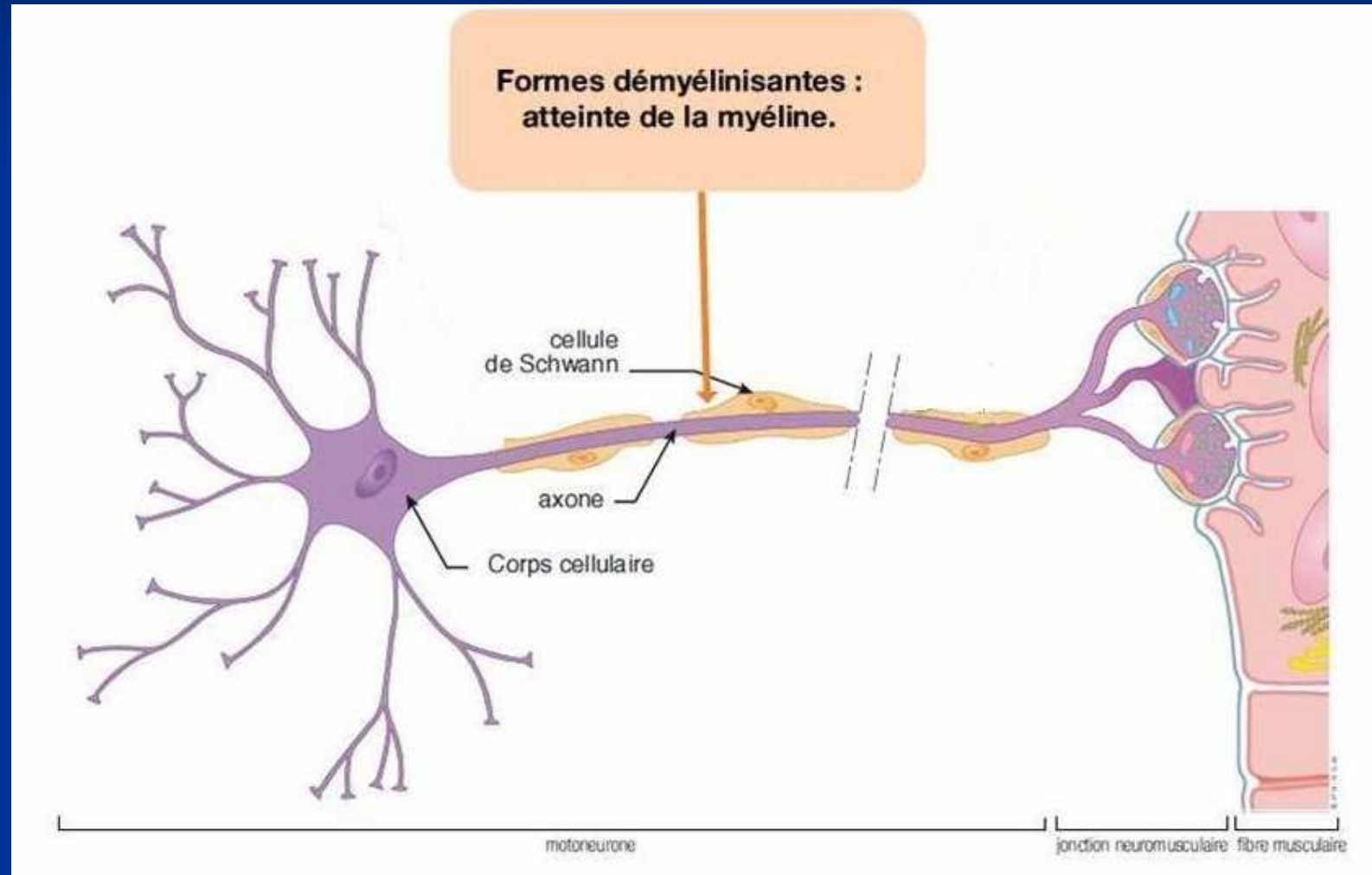
Rare

Type X : Atteinte de la myéline et de l'axone

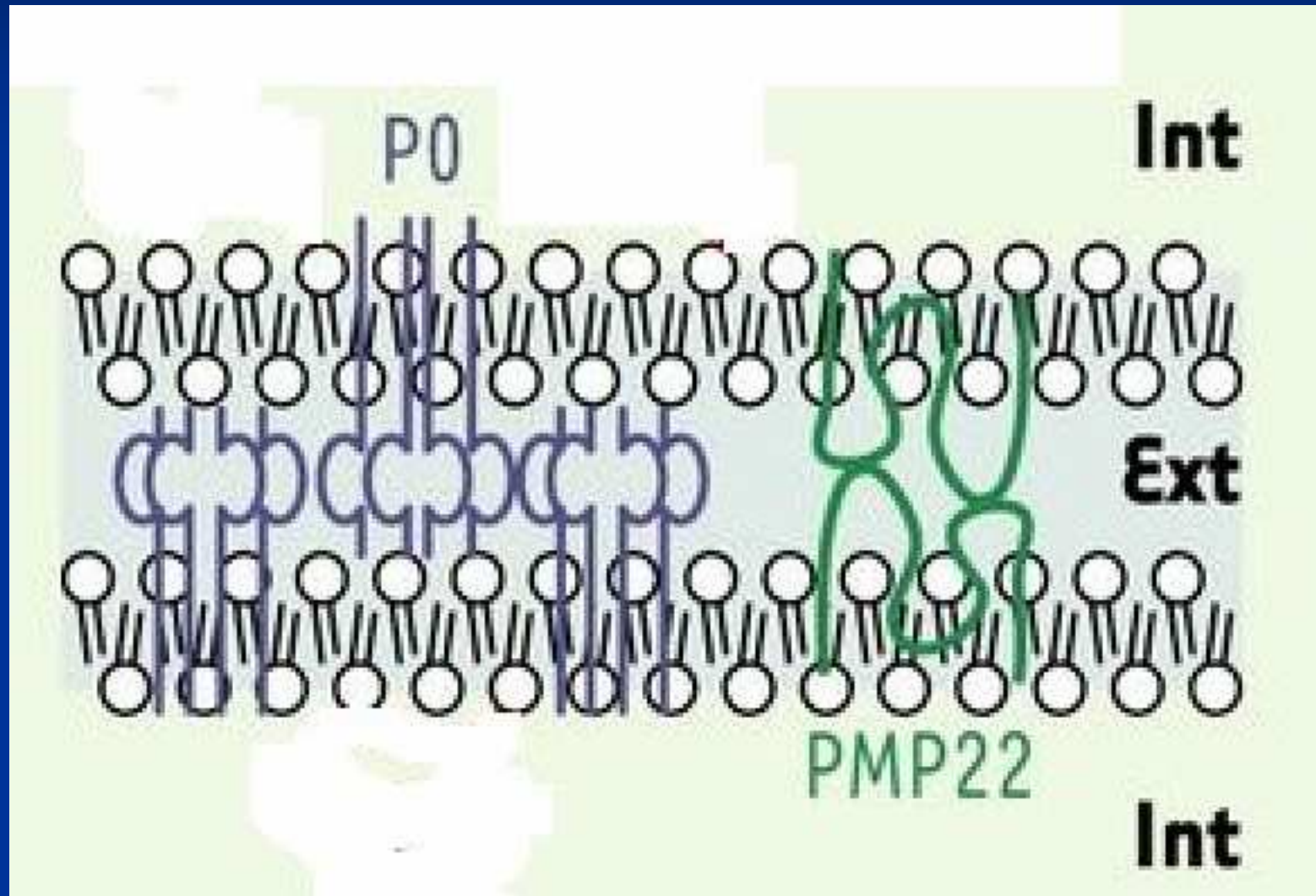
Transmission dominante liée à l'X 10%

CMT Type 1: NEUROPATHIE TOMACULAIRE

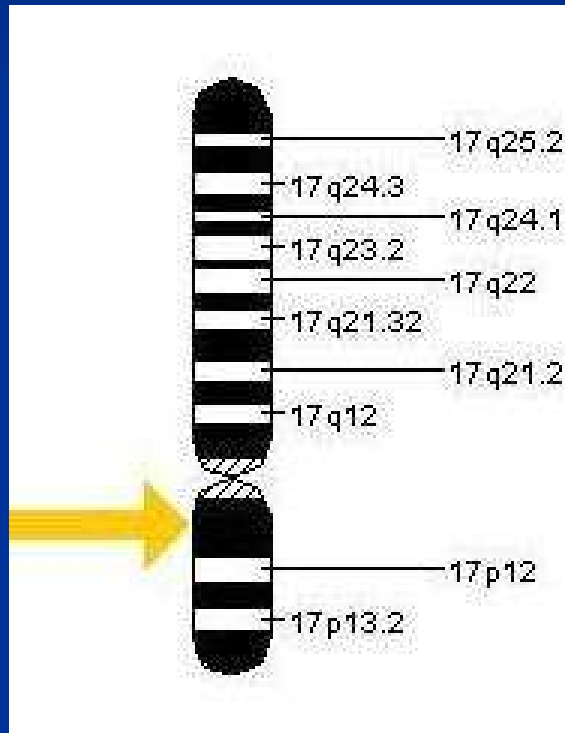
Atteinte de la gaine de myéline (VC \leq 20m/s)



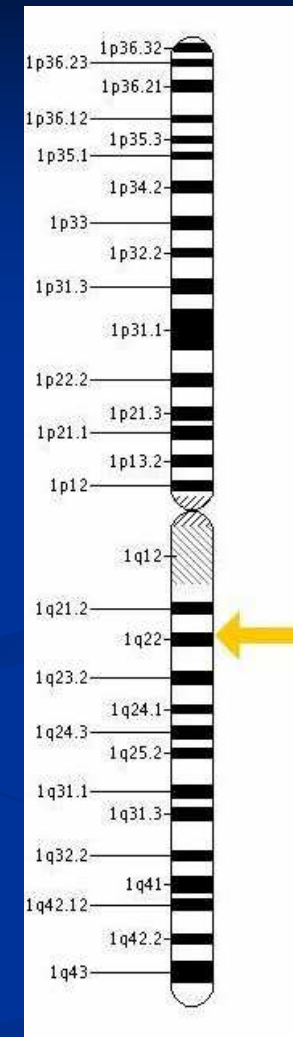
PROTÉINE MYÉLINE PÉRIPHÉRIQUE 22 et PROTÉINE PO



GÈNES PMP 22 et Protéine PO

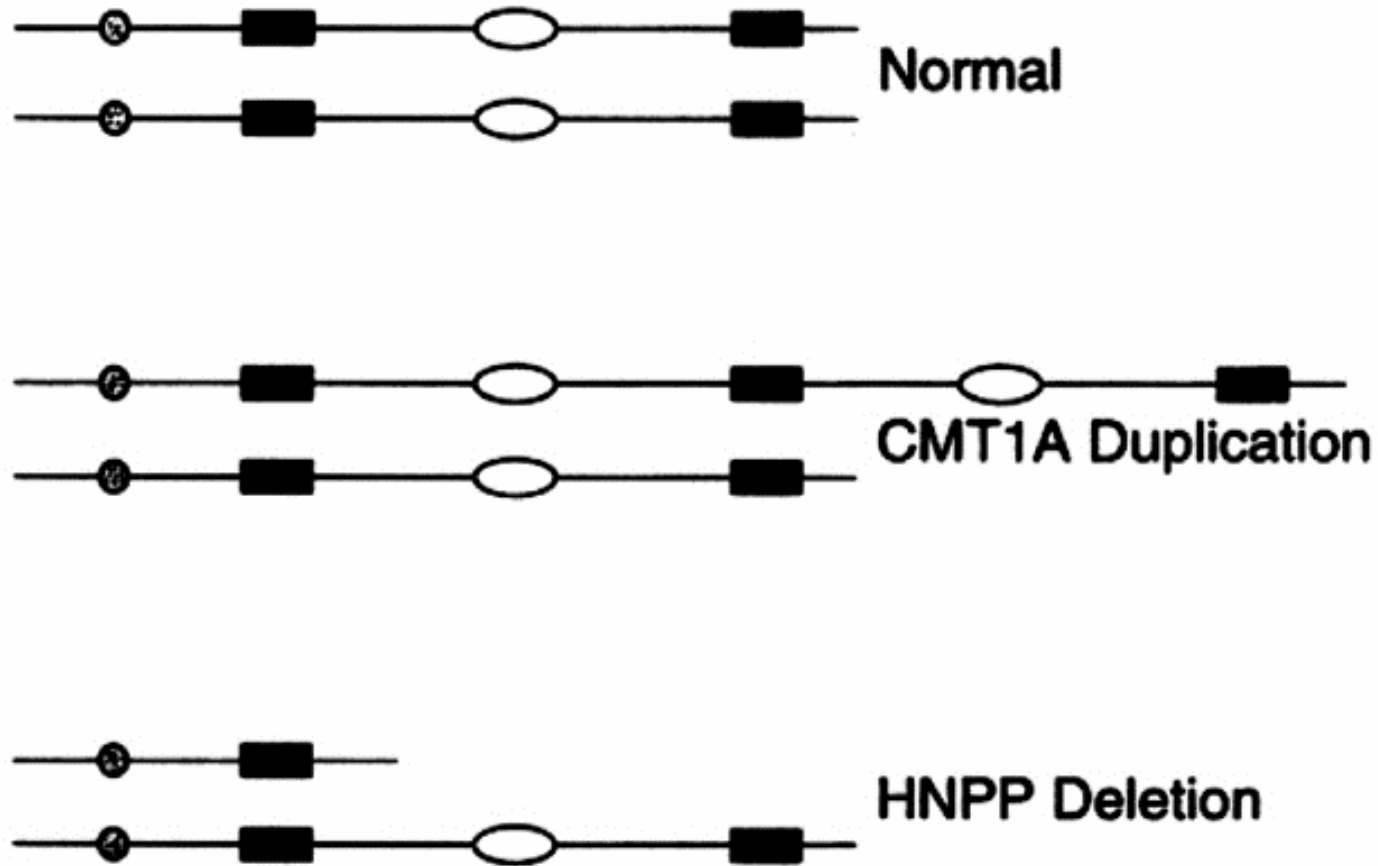


Type 1a : Gène PMP 22
Chromosome 17 : 17p12



Type 1b : Gène PO
Chromosome 1 : 1q22

CAUSES DE LA CMT 1a



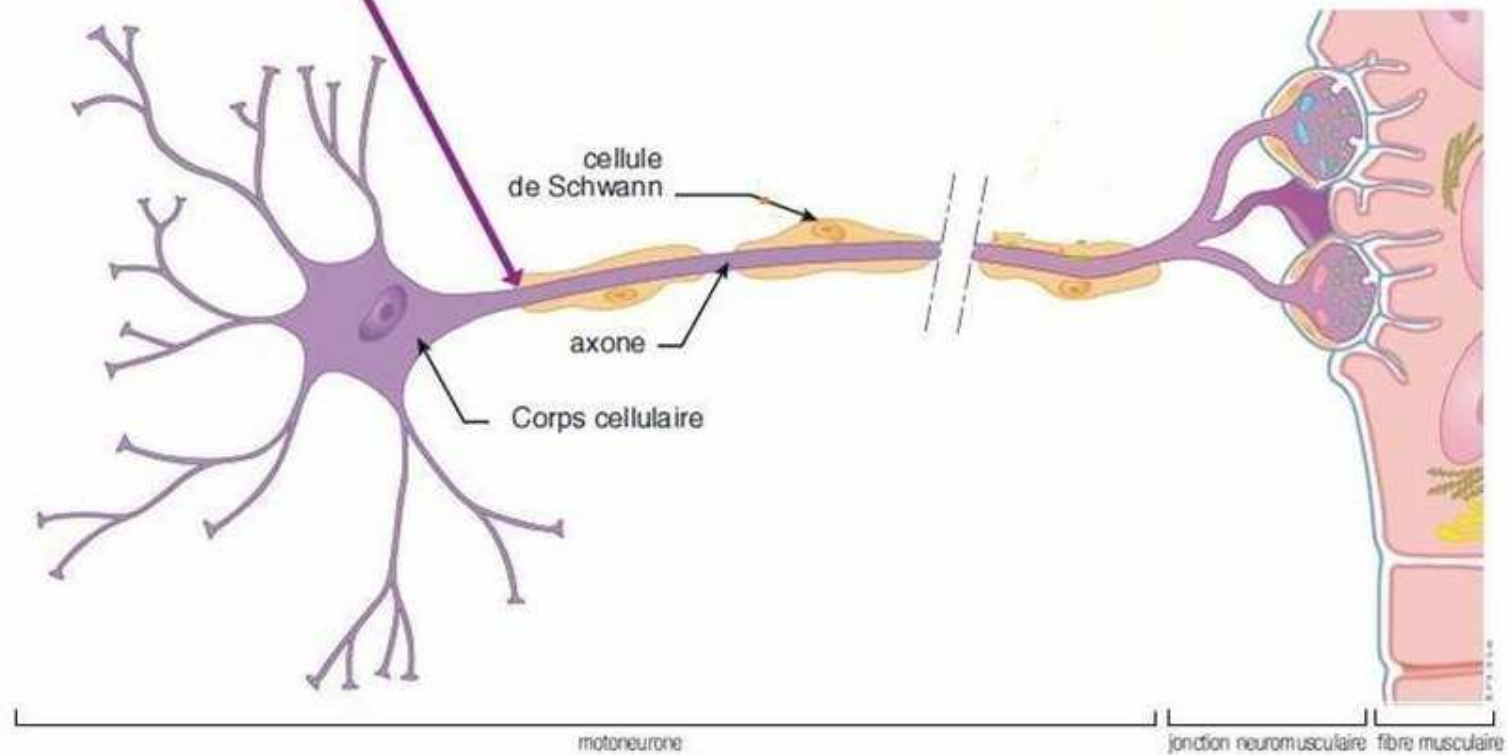
LES DIFFÉRENTS TYPES DE CMT1

| Sous type | Gène | Chromosome | Protéine |
|-----------|-------|---------------|--|
| CMT1A | PMP22 | 17p11.2 | Peripheral myelin protein 22 |
| CMT1B | MPZ | 1q22 | Myelin P0 protein |
| CMT1C | LITAF | 16p13.3-p12 | <u>Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha factor</u> |
| CMT1D | EGR2 | 10q21.1-q22.1 | <u>Early growth response protein 2</u> |
| CMT1E | PMP22 | 1q22 | Peripheral myelin protein 22 |
| CMT1F | NEFL | 8p21 | <u>Neurofilament triplet L protein</u> |

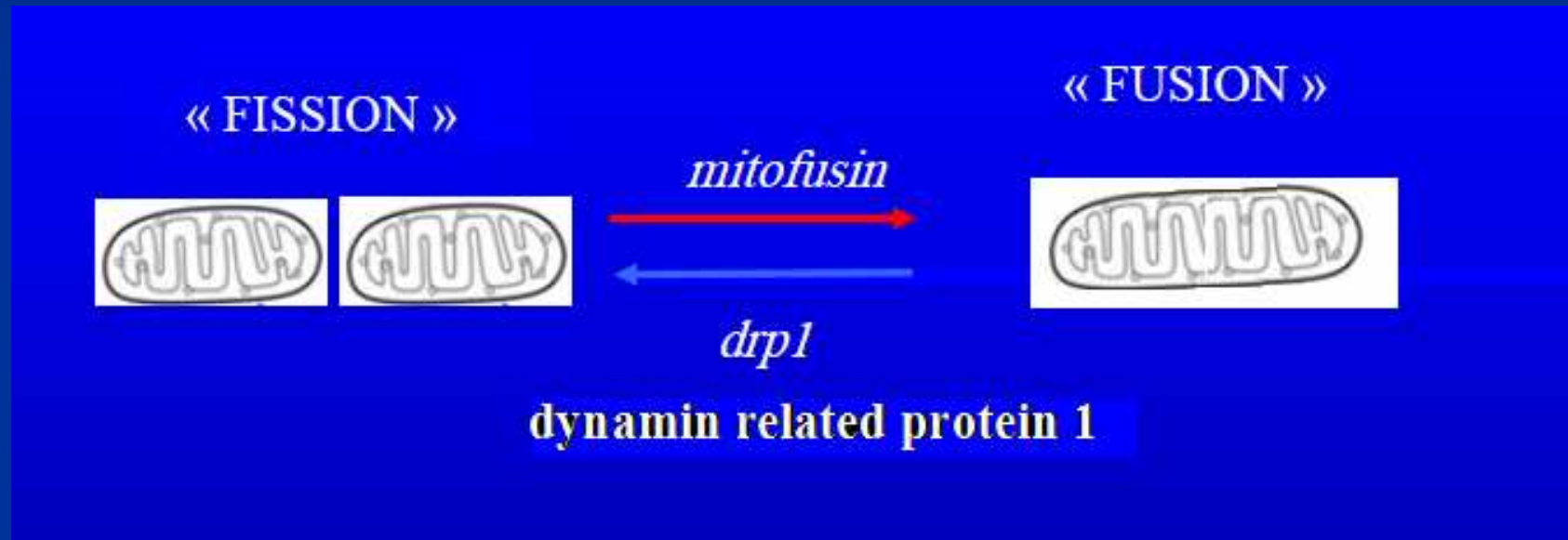
CMT Type 2

Atteinte de l'axone ($V_c \geq 40\text{m/s}$)

Formes axonales : atteinte de l'axone.

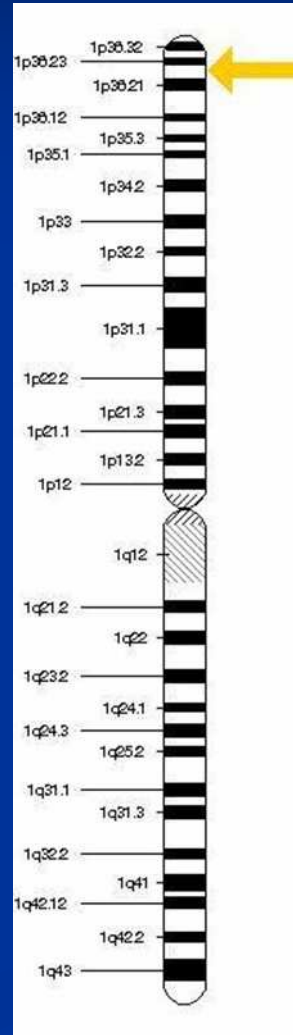


PROTÉINE MITOFUSINE 2



GÈNE MITOFUSINE 2

Chromosome 1 : 1p36

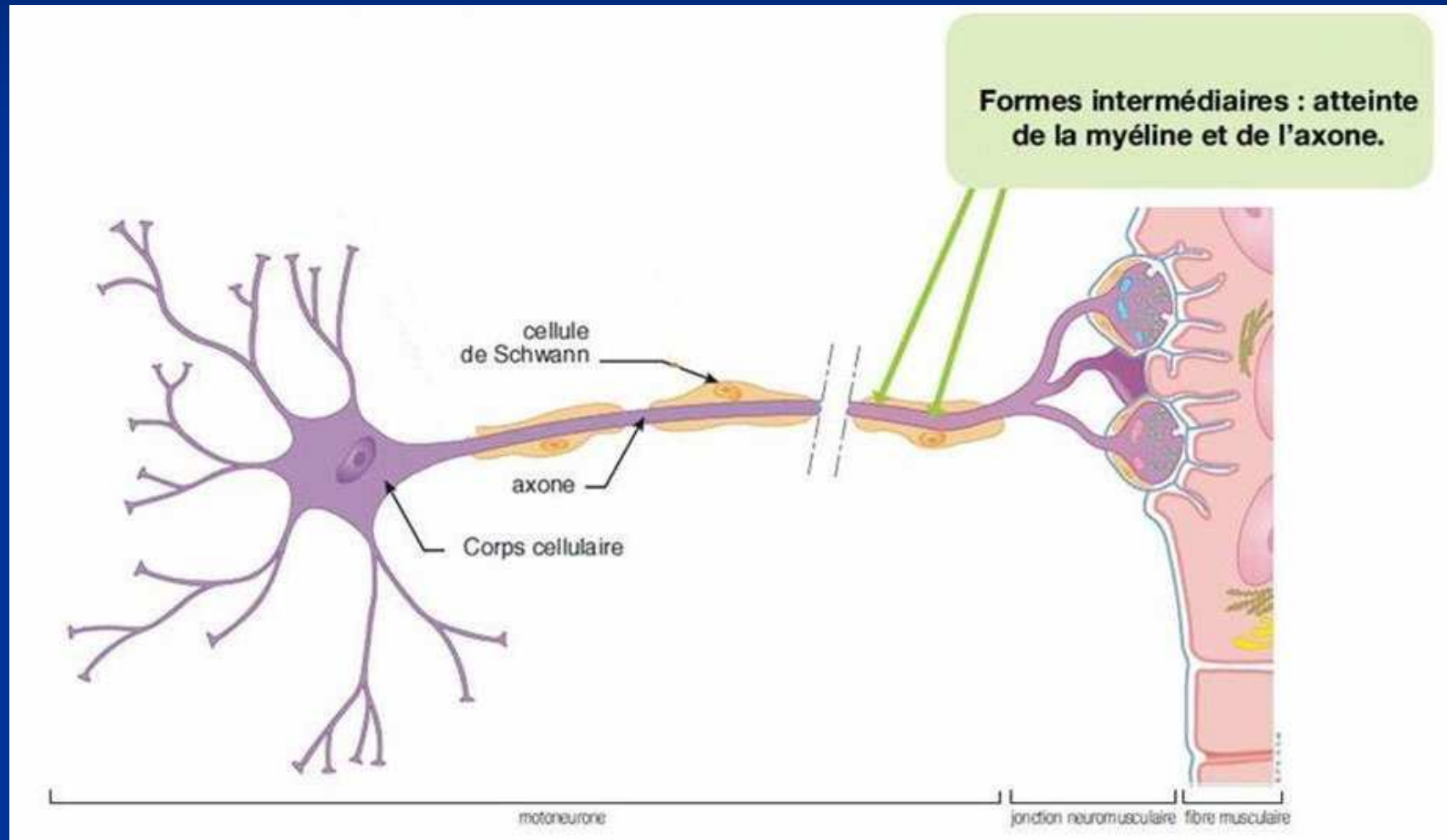


LES DIFFÉRENTS TYPES DE CMT2

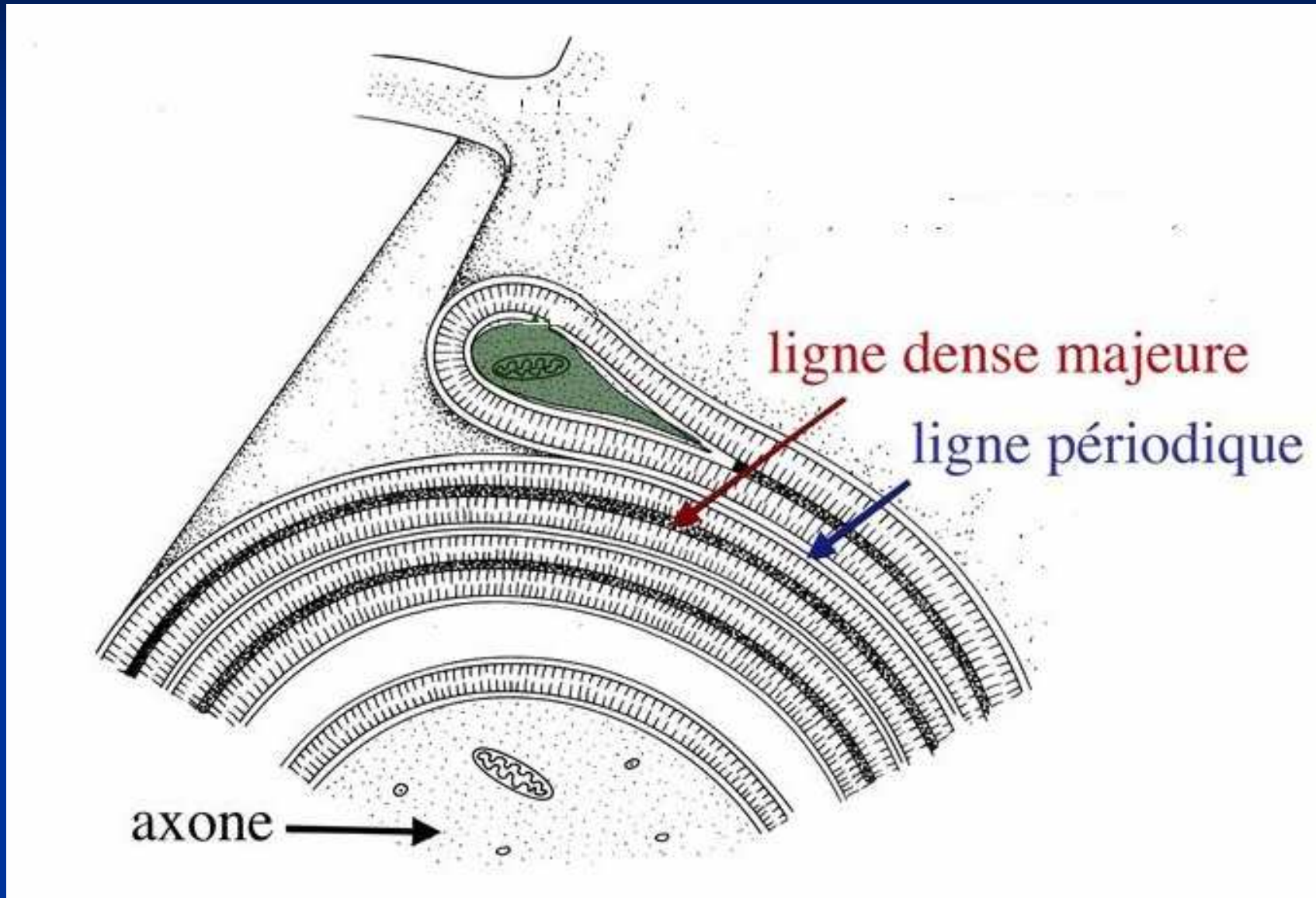
| Sous type | Gène | Chromosome | Protéine |
|-----------|-----------|------------|---|
| CMT2A1 | KIF1B | 1p36.22 | mitofusine |
| CMT2A2 | MFN2 | 1p36.22 | mitofusine |
| CMT2B | RAB7 | 3q13 | |
| CMT2C | TRPV4 | 12q23-24 | |
| CMT2D | GARS | 7p15 | |
| CMT2E | NEFL | 8p21.2 | protéine constitutive des neurofilaments légers |
| CMT2F | HSPB1 | 7q11-q21 | protéine du choc thermique |
| CMT2G | non connu | 12q12 | |
| CMT2H | MNF2 Pyt | 1q36 | |
| CMT2I/J | MPZ | 1q22 | |
| CMT2K | GDAP1 | 8q21 | |
| CMT2L | HSPB8 | 12q24 | |
| CMT2M | DNM2 | 19p12 | |
| CMT2N | AARS | 16q22 | |
| CMT2O | DYNC1H1 | 19p12 | |
| CMT2P | LRSAM1 | 9q33 | |

CMT Type 4

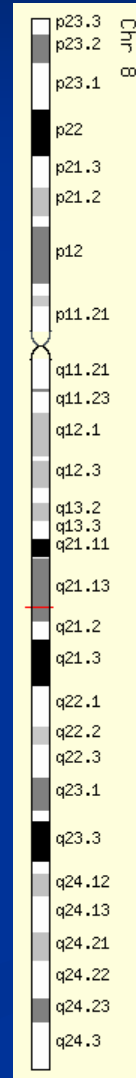
Atteinte de l'axone et de la myéline (VC entre 25 et 40m/s)



PROTÉINE de MYÉLINE PÉRIPHÉRIQUE 2



GÈNE de la PROTÉINE de MYÉLINE PÉRIPHÉRIQUE 2 Chromosome 8 : 8q21

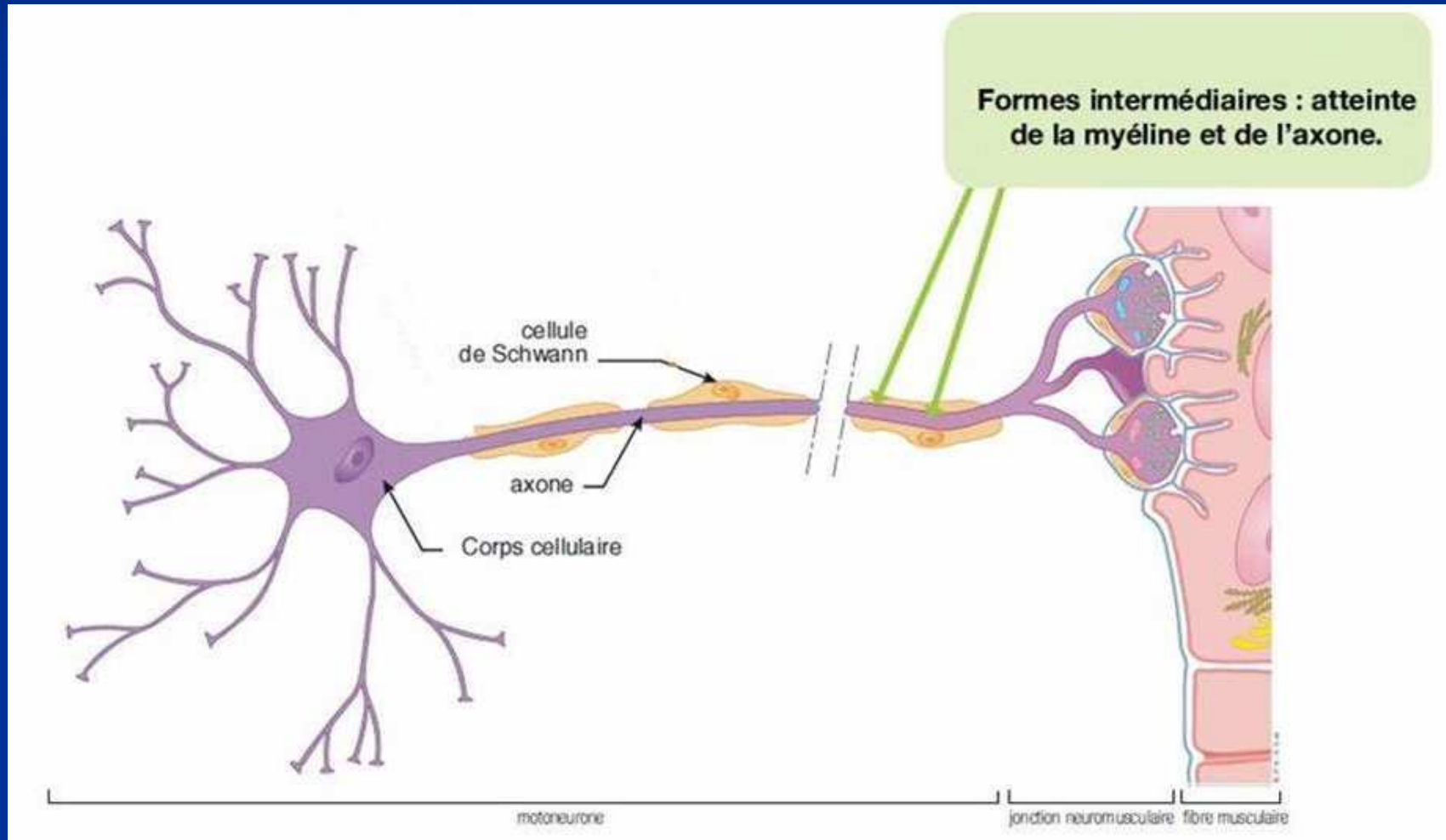


LES DIFFÉRENTS TYPES DE CMT4

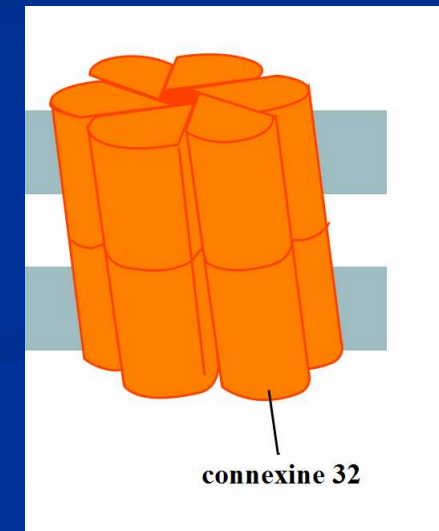
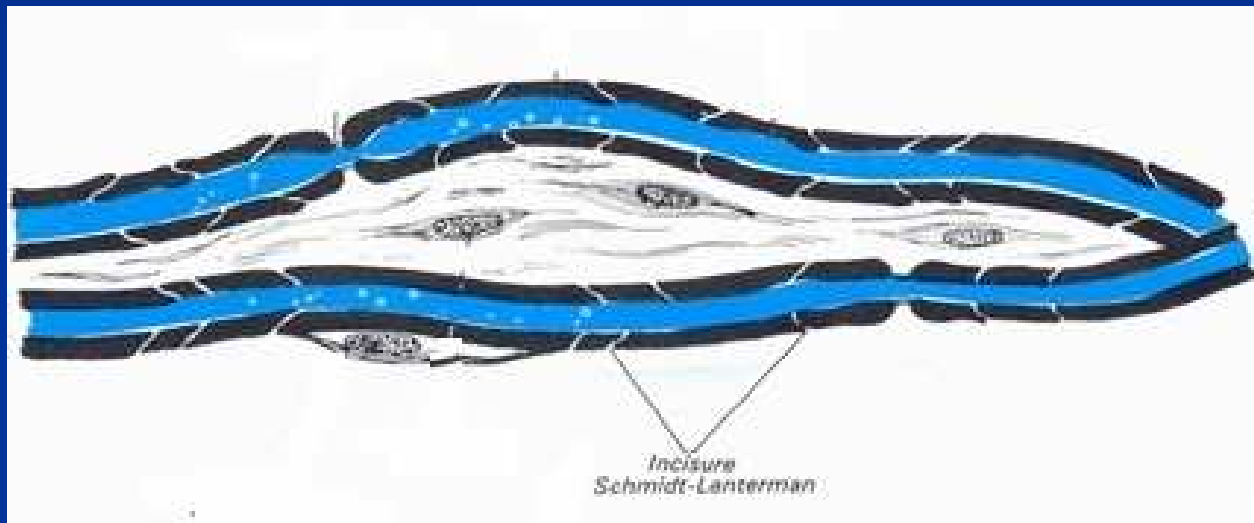
| Sous type | Gène | Chromosome |
|-----------|---------------------|------------|
| CMT4A | GDAP1 | 8q21 |
| CMT4B1 | MTMR2 | 11q23 |
| CMT4B2 | SBF2 | 11p15 |
| CMT4C | KIAA 1985/SH3TC2 | 5q32 |
| CMT4D | NDRG1 | 8q24 |
| CMT4E | EGR2 | 10q21 |
| CMT4F | PRX | 19q13 |
| CMT4G | HK1 | 10q23 |
| CMT4H | FGD4 | 12q12 |
| CMT4J | FIG4 | 6q21 |

CMT Type X

Atteinte de la myéline et de l'axone (VC entre 25 et 40m/s)

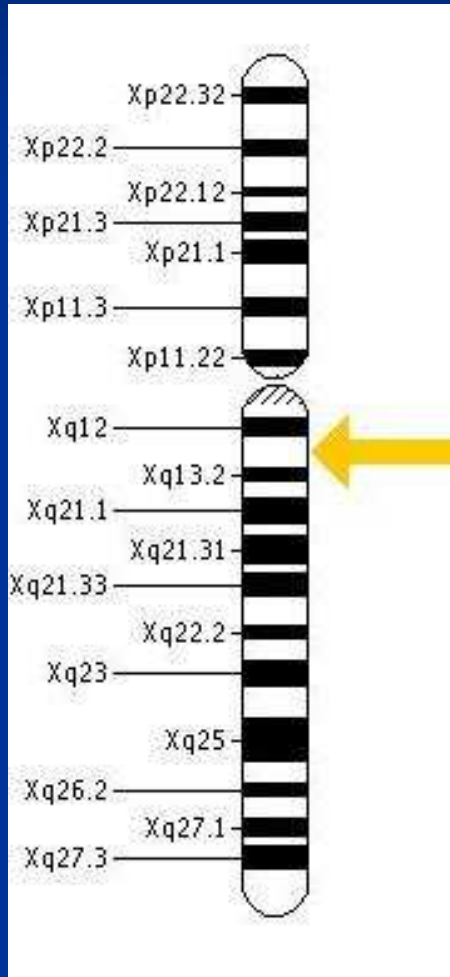


LA PROTÉINE CONNEXINE 32



LE GÈNE GJ B1 (gap junction protein beta 1)

Chromosome X : Xq13.1



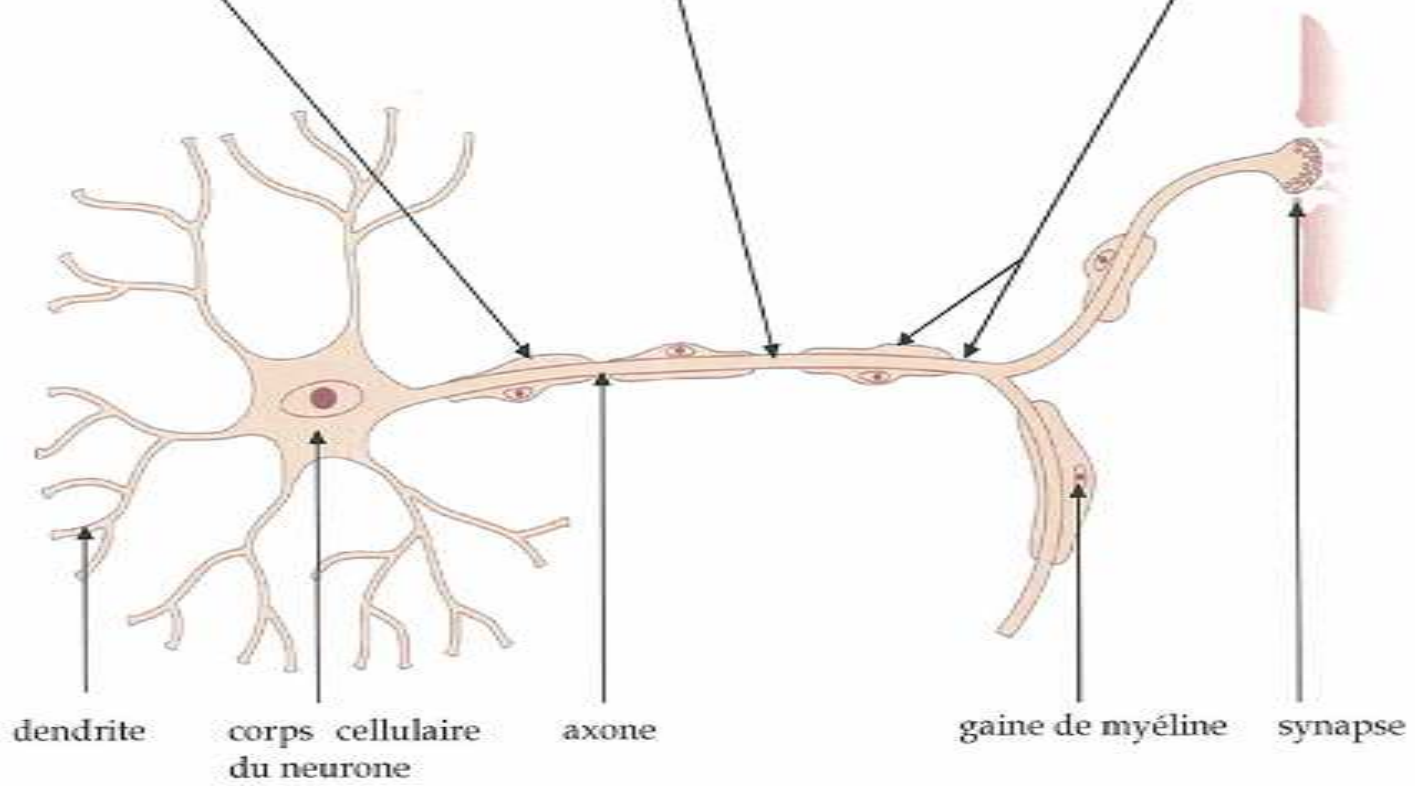
| | EMG | vitesse conduction nerveuse | CK sériques | anticorps anti-Ach |
|------------------|----------------|--|------------------------|-------------------------------|
| NEUROGÈNE | Modifié | NORMALE DIMINUÉE | Nulles | 0 |
| | | | | |
| | | | | |

GÉNÉTIQUE

forme démyélinisante :
atteinte de la gaine de myéline
vitesse de conduction
nerveuse $< 20\text{m/sec}$

forme axonale :
atteinte de l'axone
vitesse de conduction
nerveuse $> 40\text{m/sec}$

forme intermédiaire :
atteinte de l'axone et de la myéline
vitesse de conduction nerveuse
entre 25 et 40m/sec



BIOMARQUEURS DES MALADIES MUSCULAIRES NEUROGÈNES CENTRALES

Electromyogramme

Electro-neuro-myogramme

Biopsie musculaire

Biopsie nerveuse

Prise de sang : marqueurs génétiques

SMA (gène SMN 1 sur chromosome 5)

CMT Ia (gène PMP 22 sur chromosome 17)

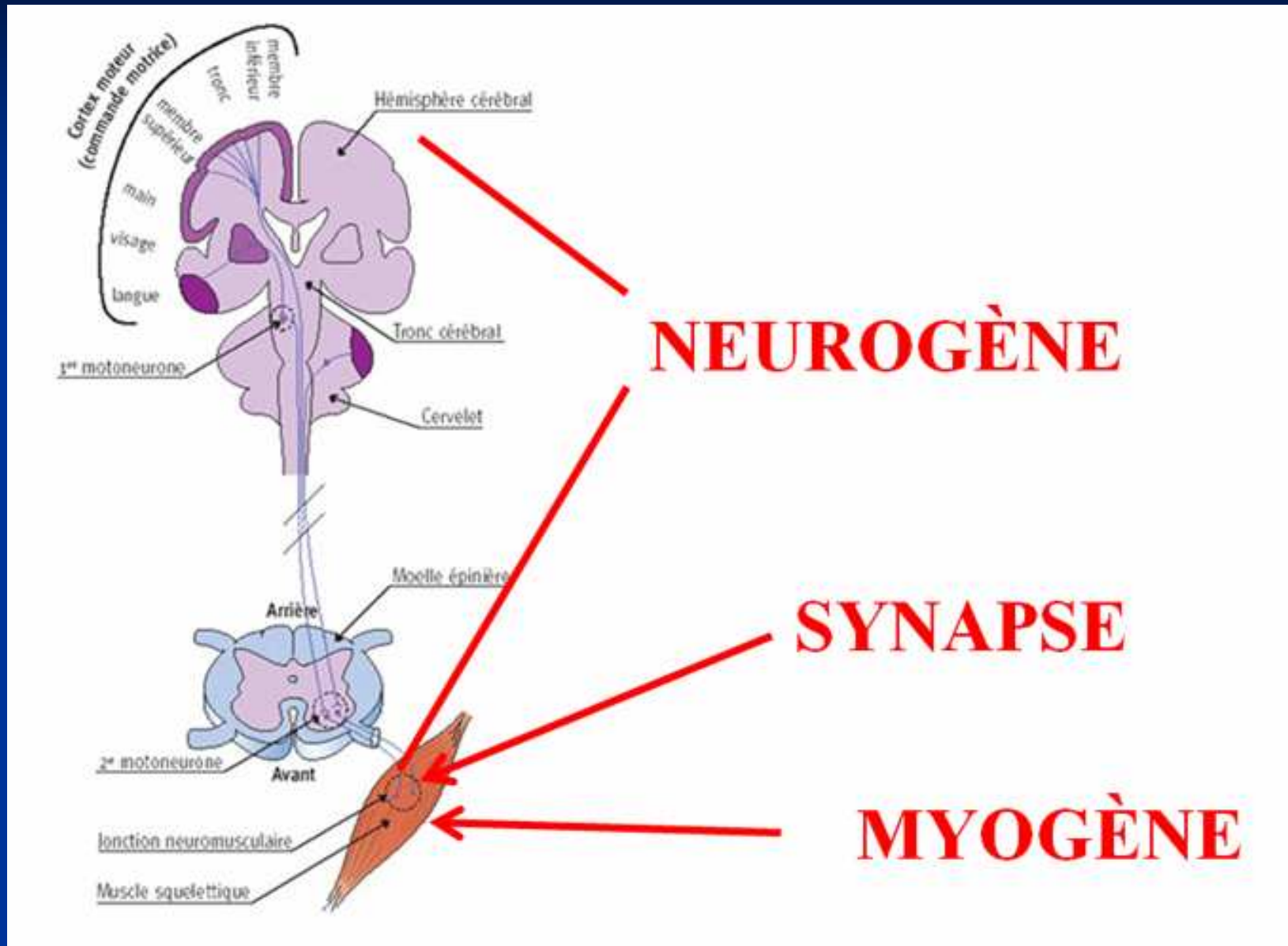
CMT Ib (gène PO sur chromosome 1)

CMT IIa, (gène mitofusine 2, chromosome 1)

CMT IV et IV a (gène PO sur chromosome 8, gène PMP22 sur 17)

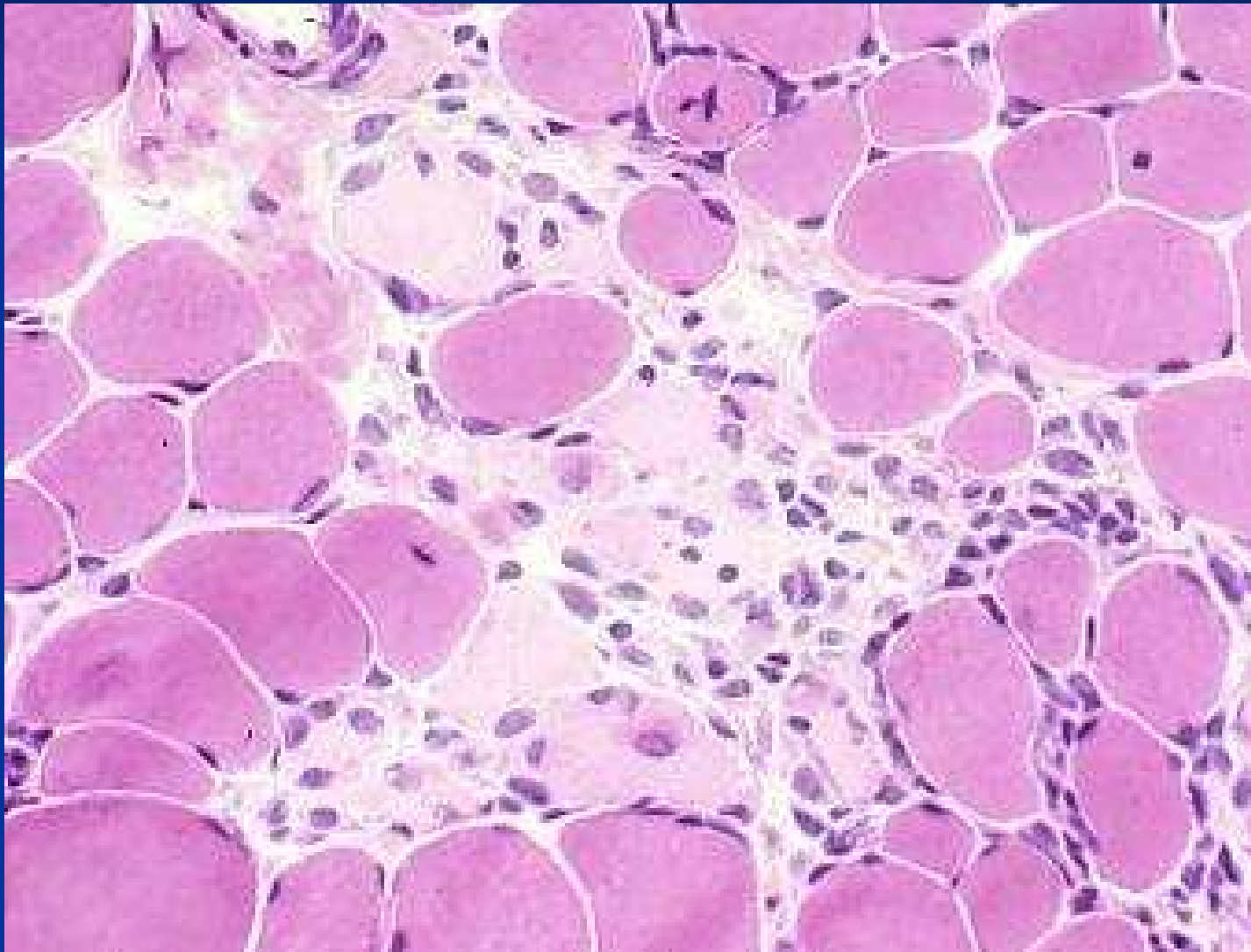
CMT lié à l'X (gène GJ B1 en X q 13.1)

MALADIES NEURO-MUSCULAIRES

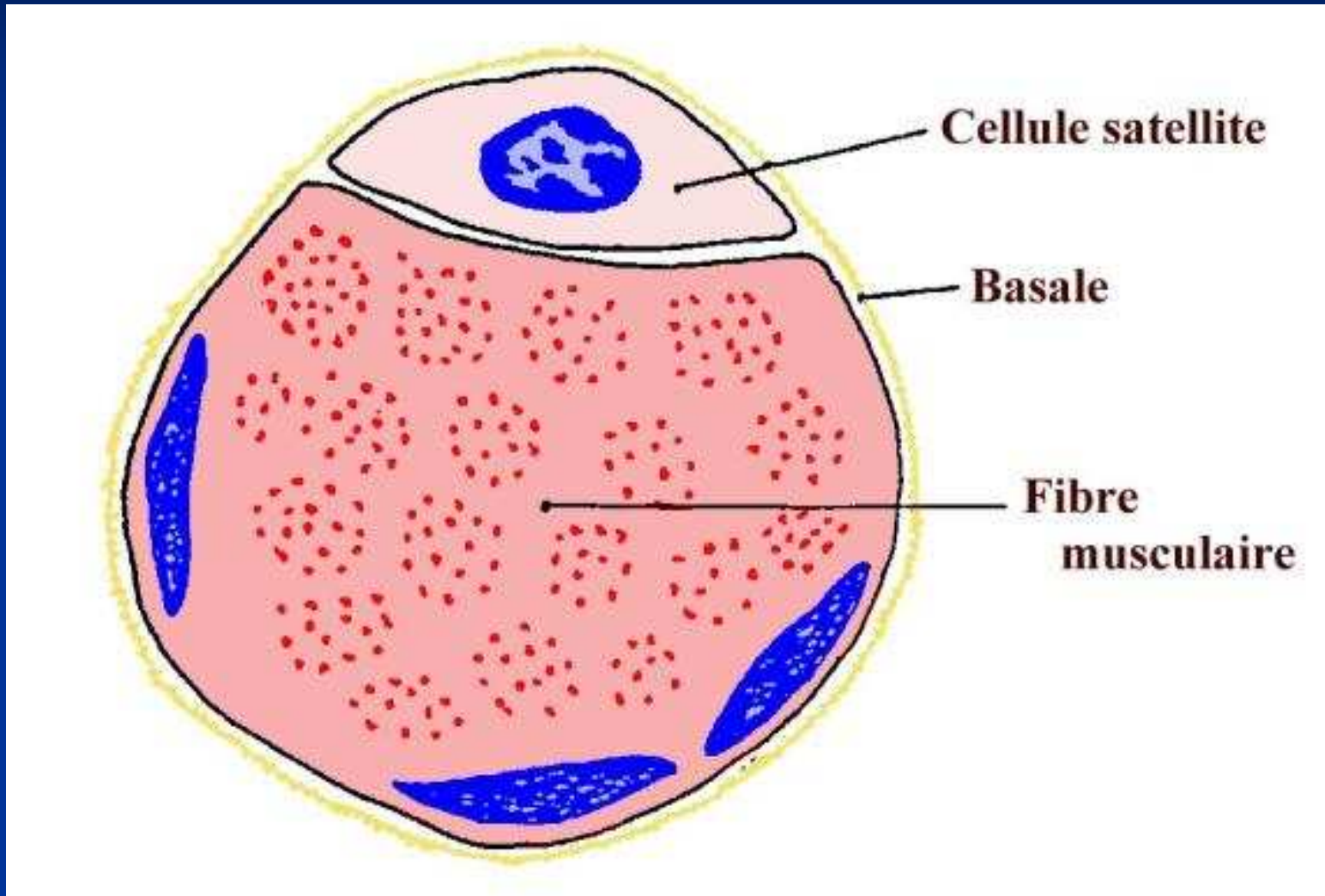


DYSTROPHIE MUSCULAIRE

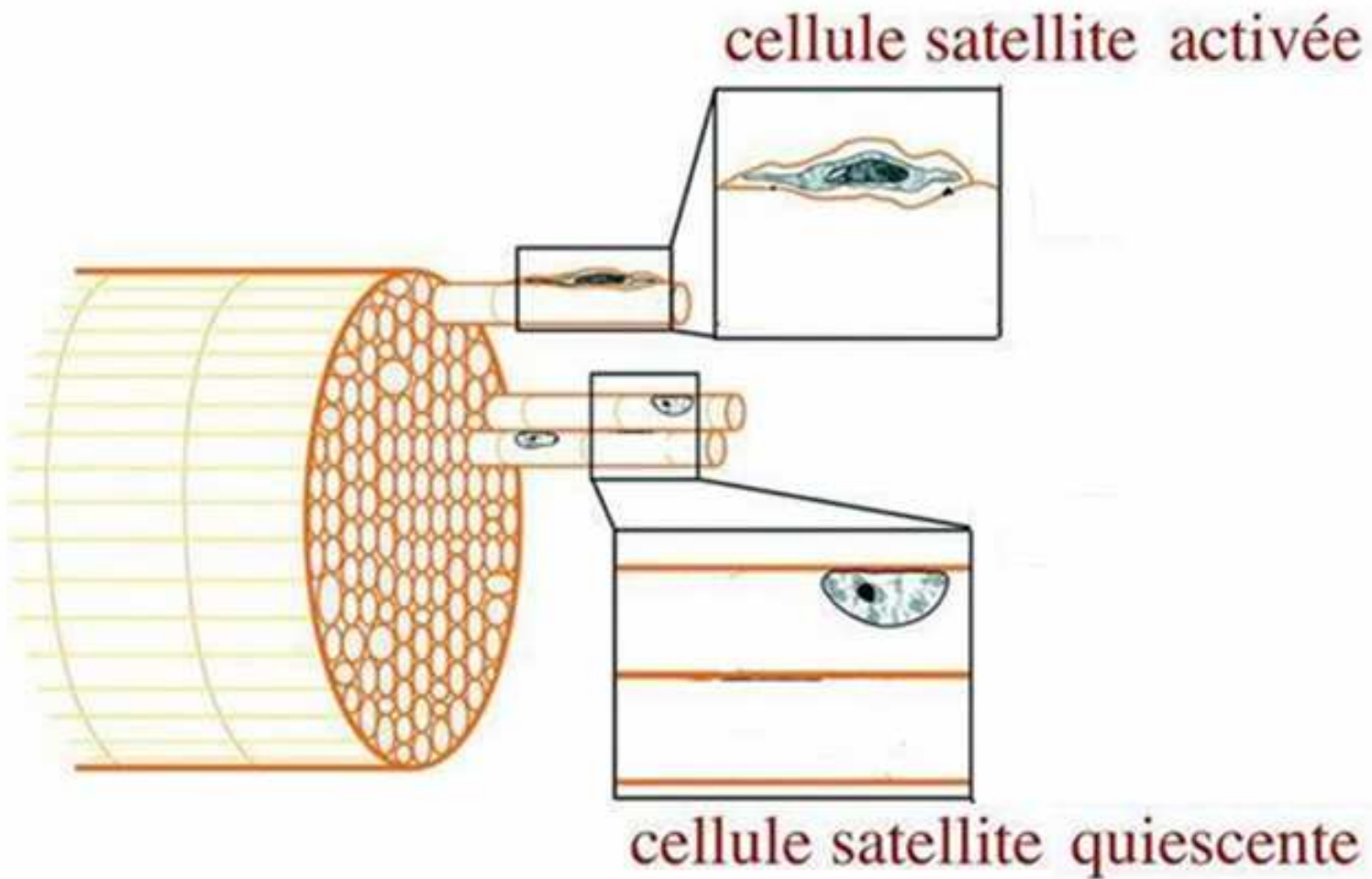
(Atteinte myogène)



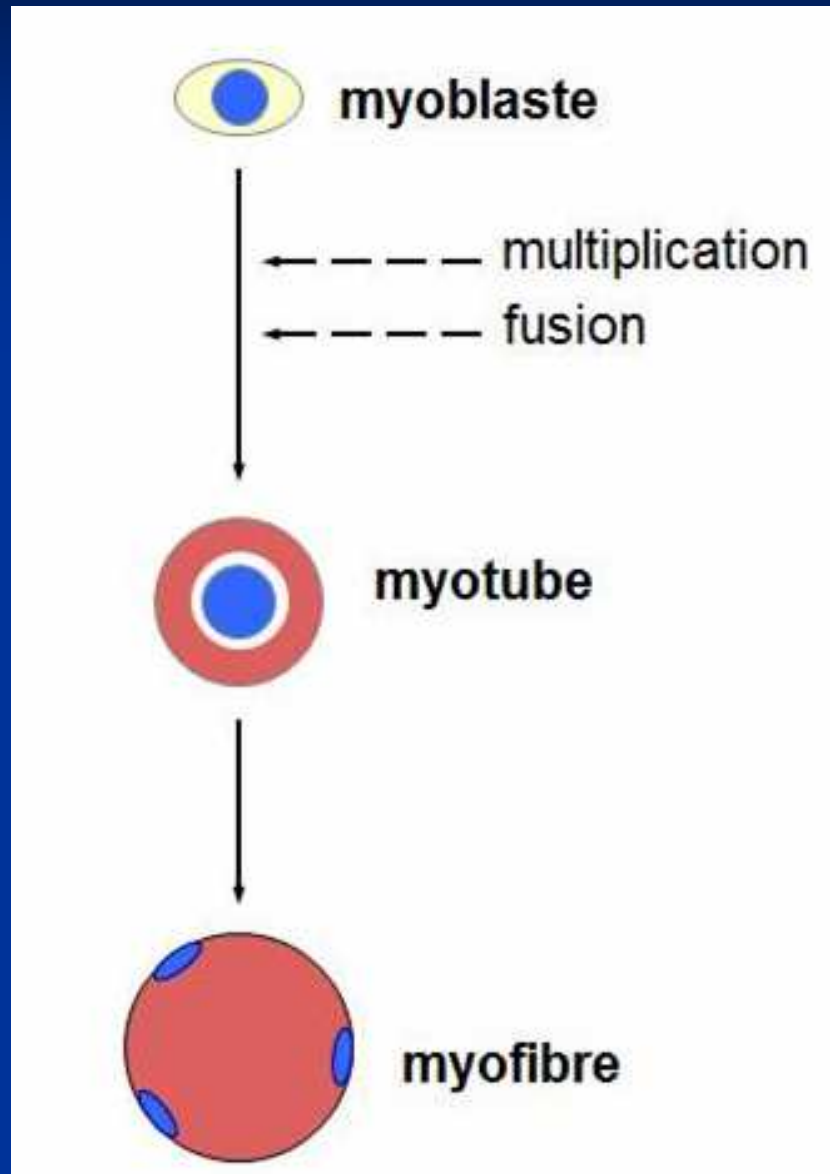
LES CELLULES SATELLITES



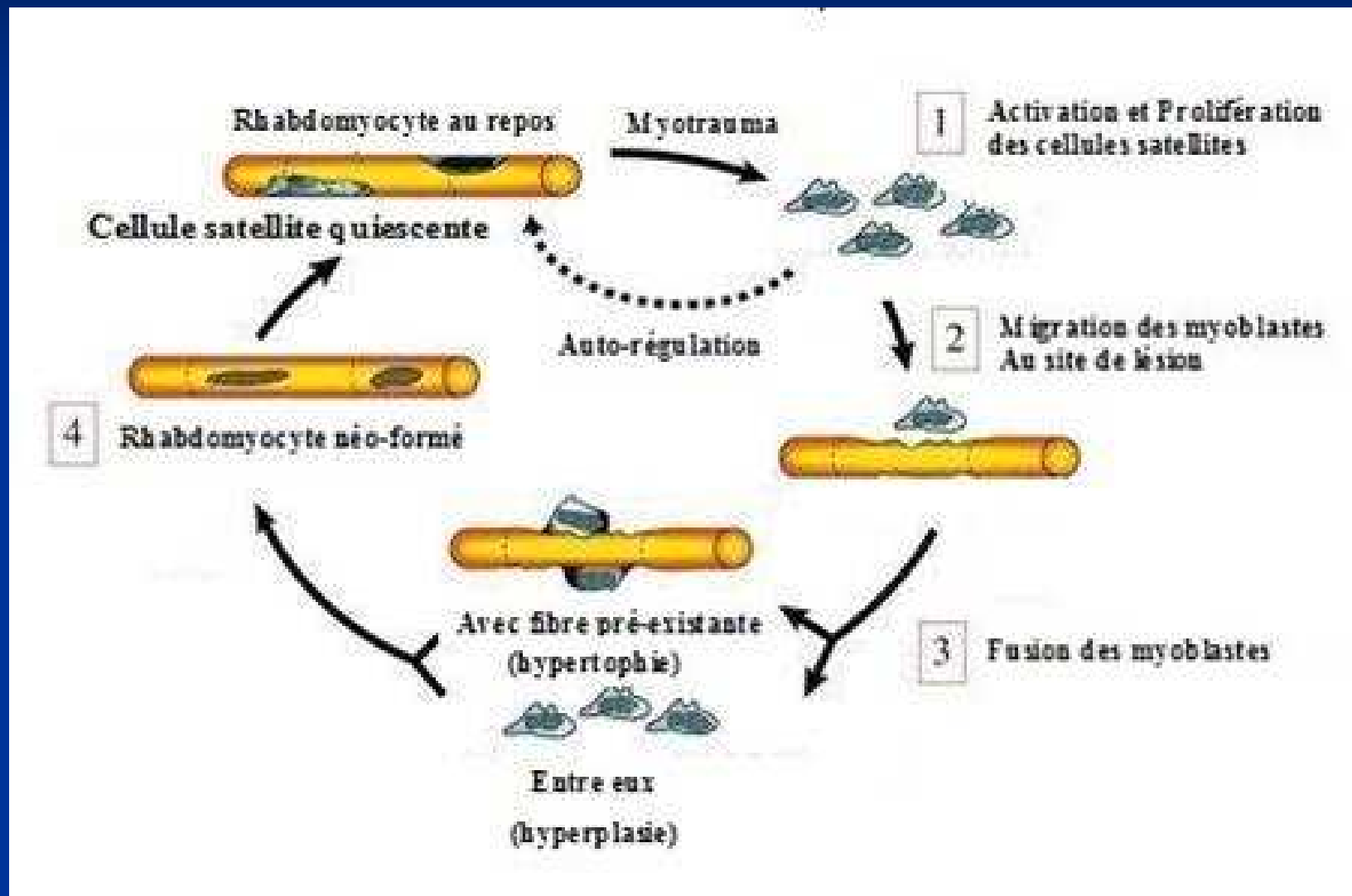
LES 2 ÉTATS DES CELLULES SATELLITES



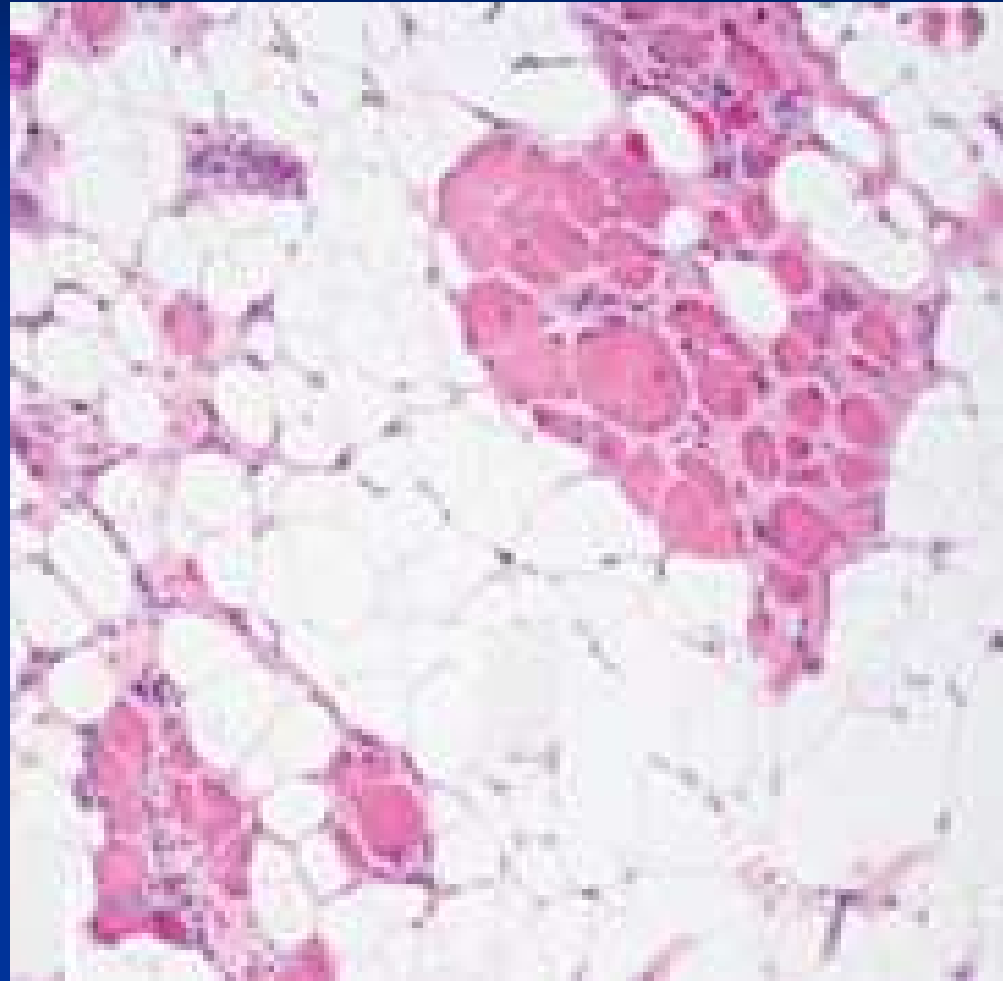
MYOGENÈSE STRIÉ SQUELETTIQUE AU COURS DU DÉVELOPPEMENT



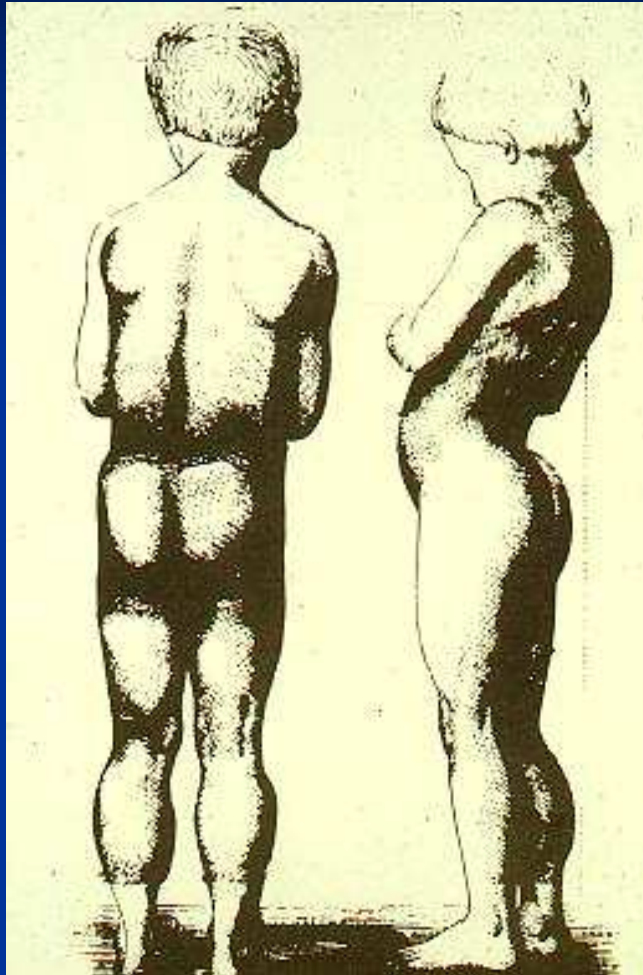
MYOGENÈSE STRIÉ SQUELETTIQUE APRÈS LÉSION



REMANIEMENT DYSTROPHIQUE DU MUSCLE



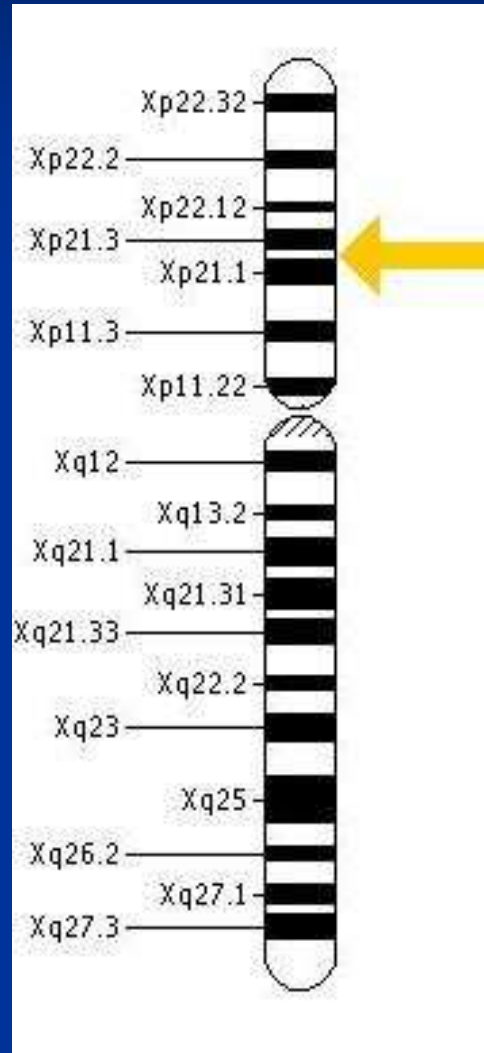
MYOPATHIE PROGRESSIVE DE DUCHENNE



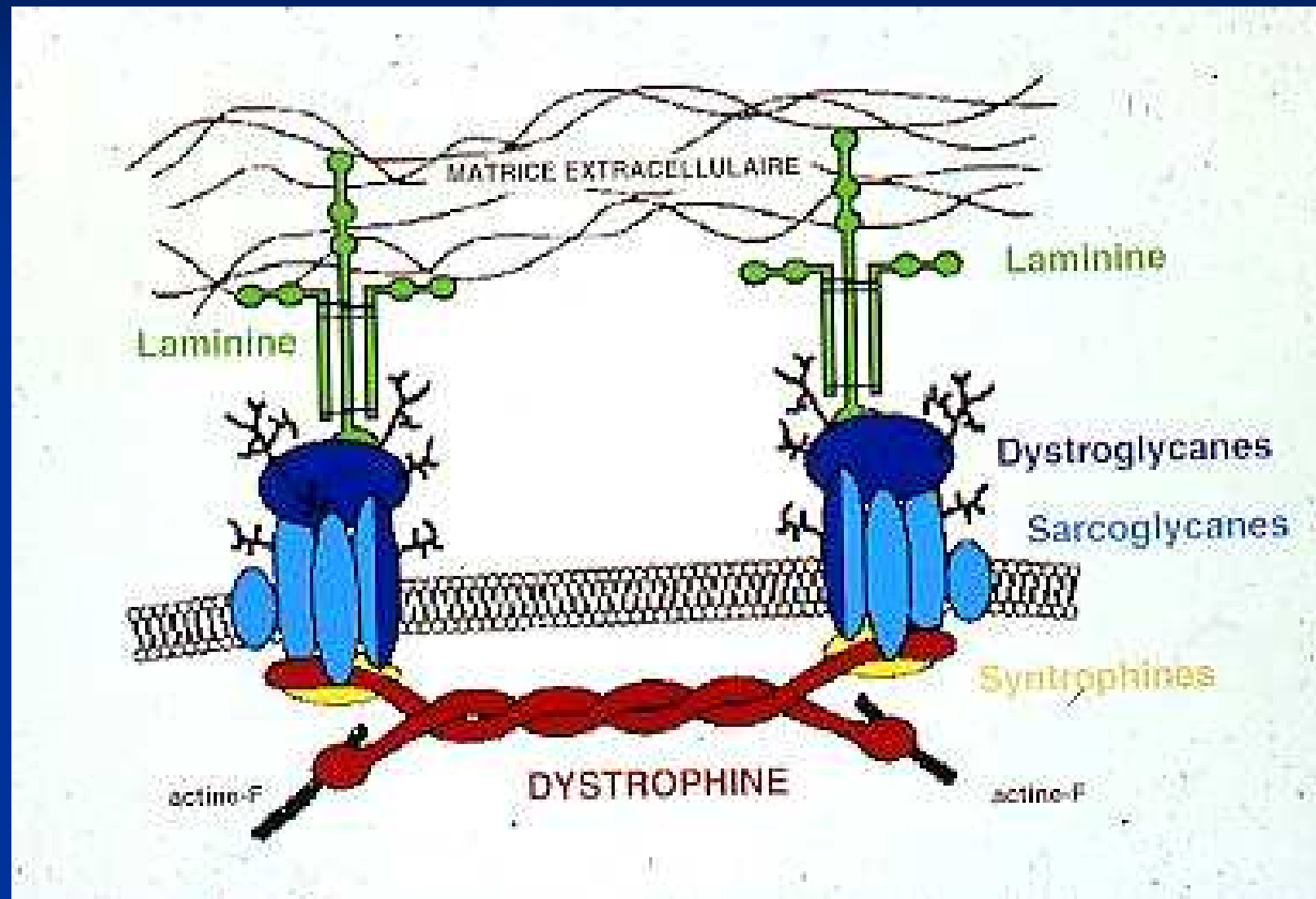
Joseph Sarrazin premier patient de Duchenne présentant une dystrophie musculaire avec pseudo-hypertrophie des muscles

GÈNE DE LA DYSTROPHINE ou GÈNE DMD

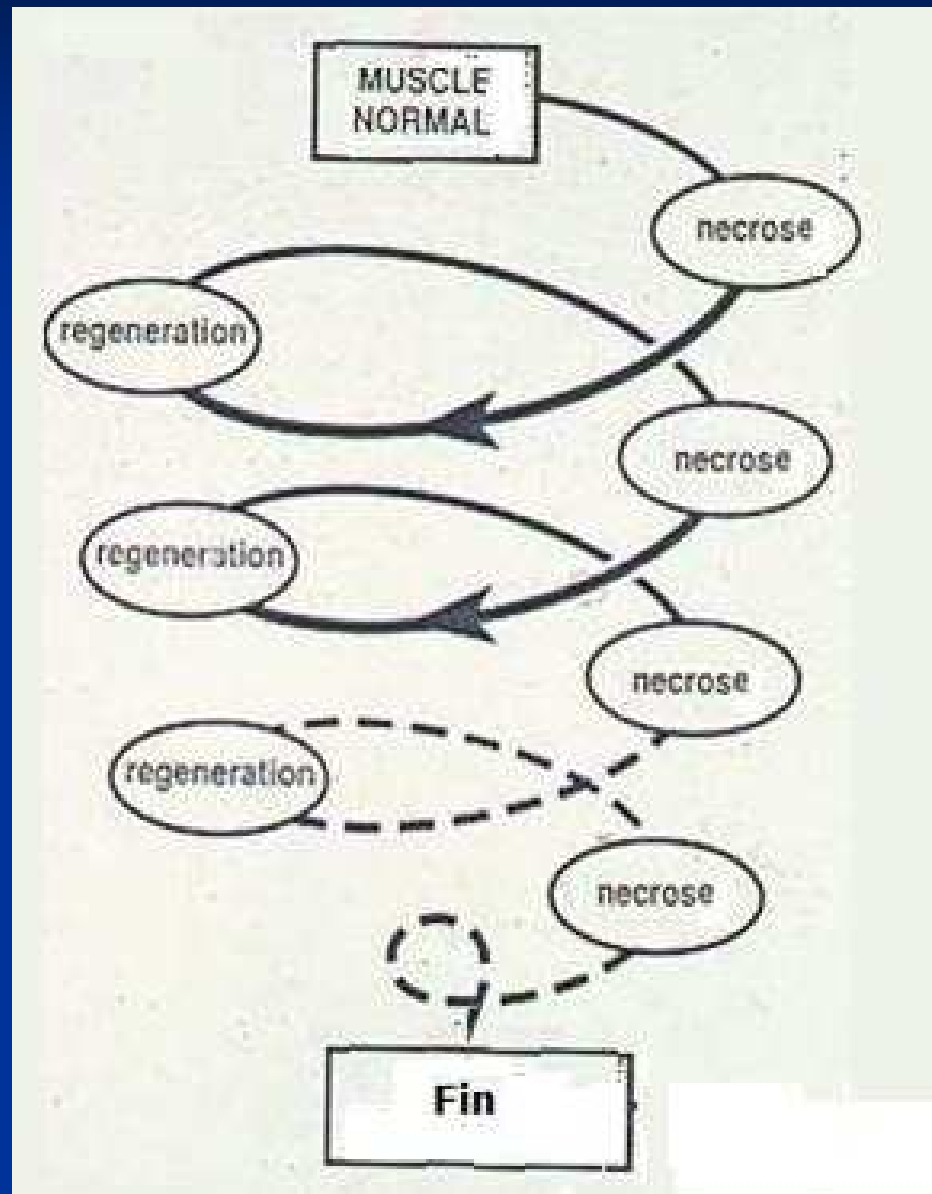
Chromosome X : Xp21.2



LOCALISATION ET FONCTION DE LA DYSTROPHINE

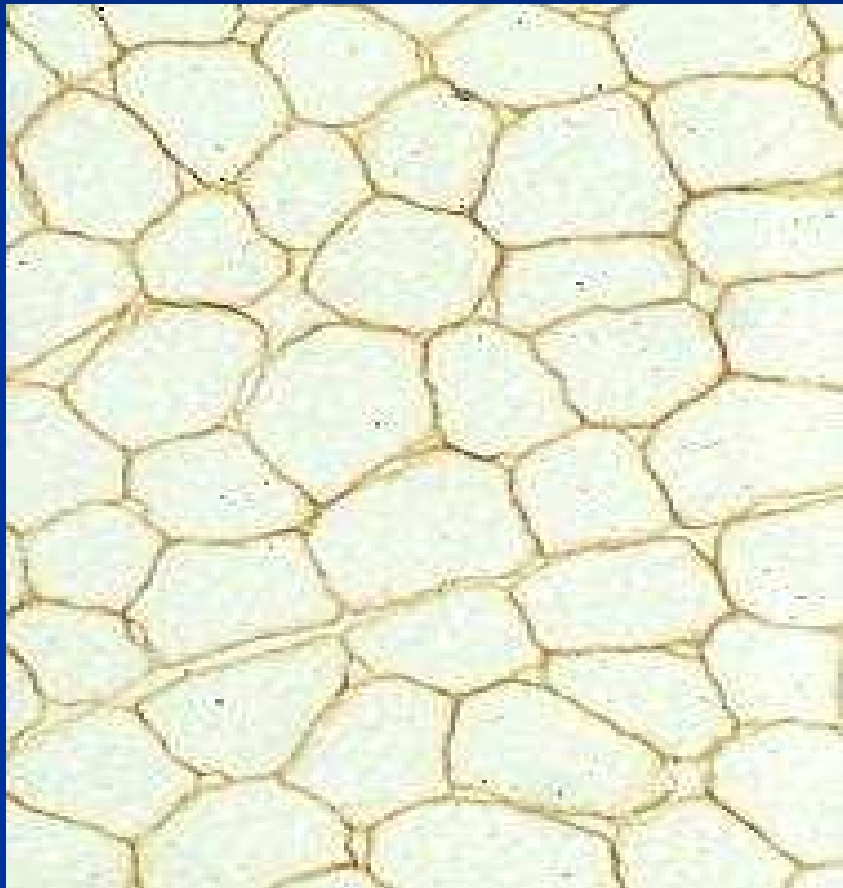


ÉVOLUTION DE LA MYOPATHIE DE DUCHENNE



BIOMARQUEUR DE LA DMD

Immuno-marquage sur biopsie musculaire
(anticorps anti-distrophine)



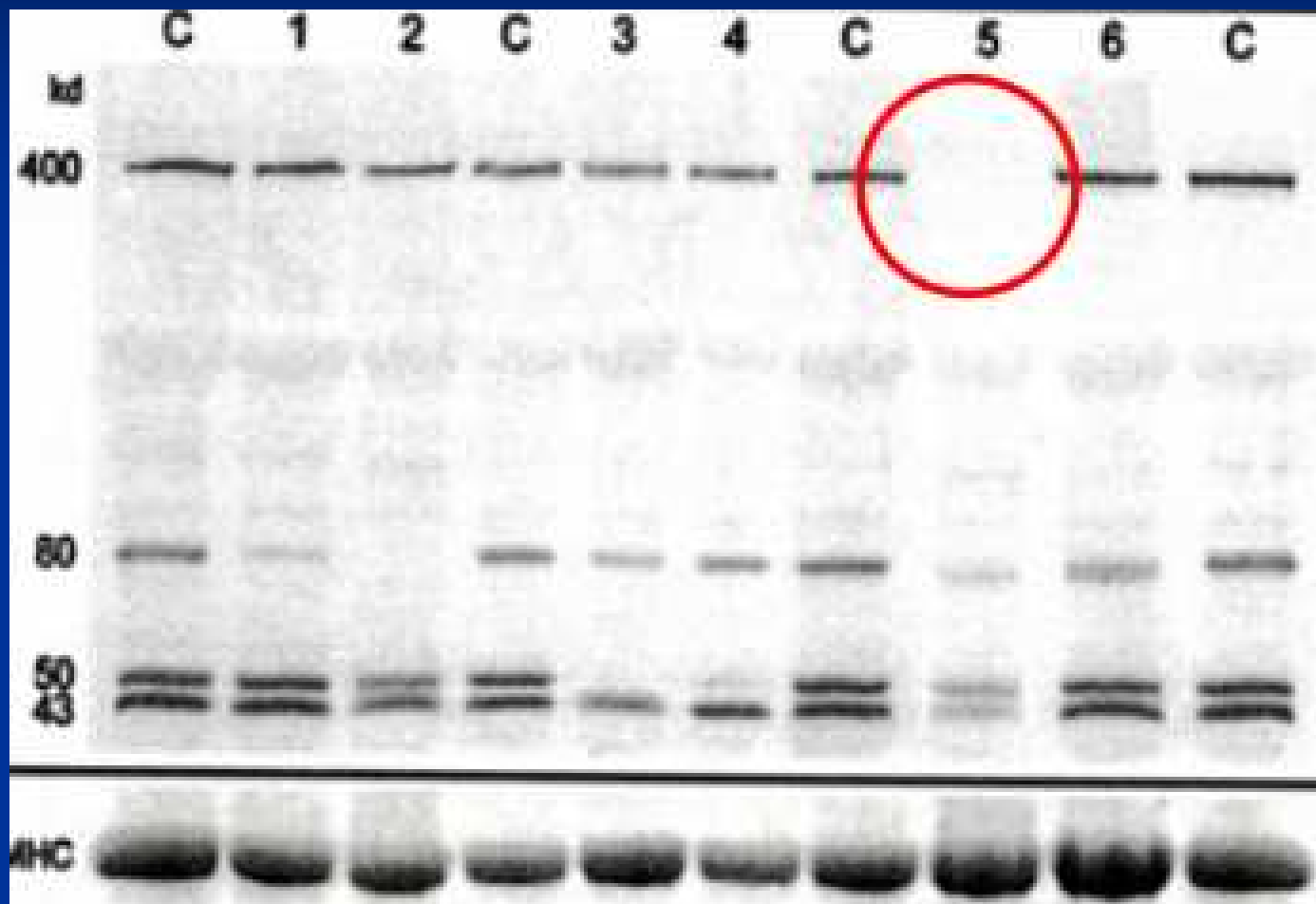
MUSCLE NORMAL



MUSCLE DYSTROPHIQUE

BIOMARQUEUR DE LA DMD

Western Blot



BIOMARQUEURS DE LA DMD

Tests sur prélèvements sanguins

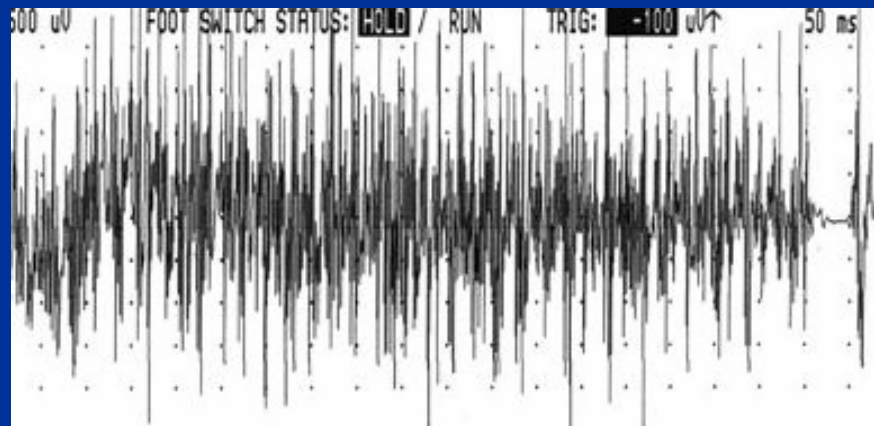


Dosage des Micro ARN 1, Micro ARN 133a, Micro ARN 206

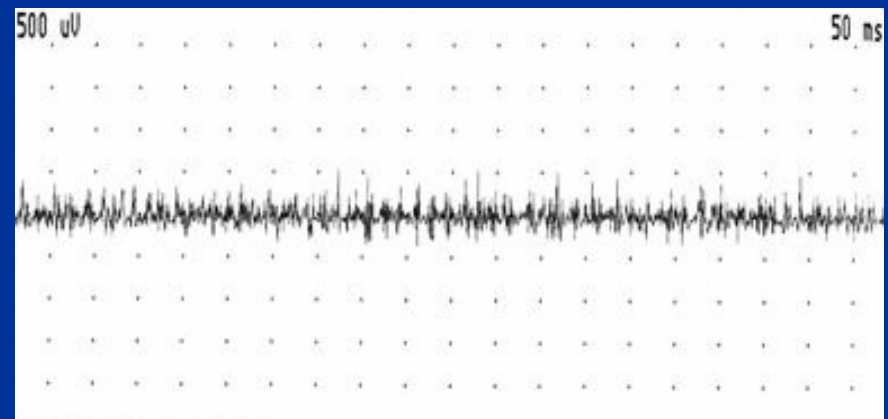
Dosage de CPK (créatine phosphokinase)

BIOMARQUEURS DE LA DMD

Enregistrement de l'EMG



EMG Normal



EMG myogène

BIOMARQUEUR DE LA DMD

Analyse de l'ADN par la méthode dite HPLC



Chromatographie en phase liquide à haute performance
Détection de la mutation sur le gène de la dystrophine

MYOPATHIES CONGÉNITALES

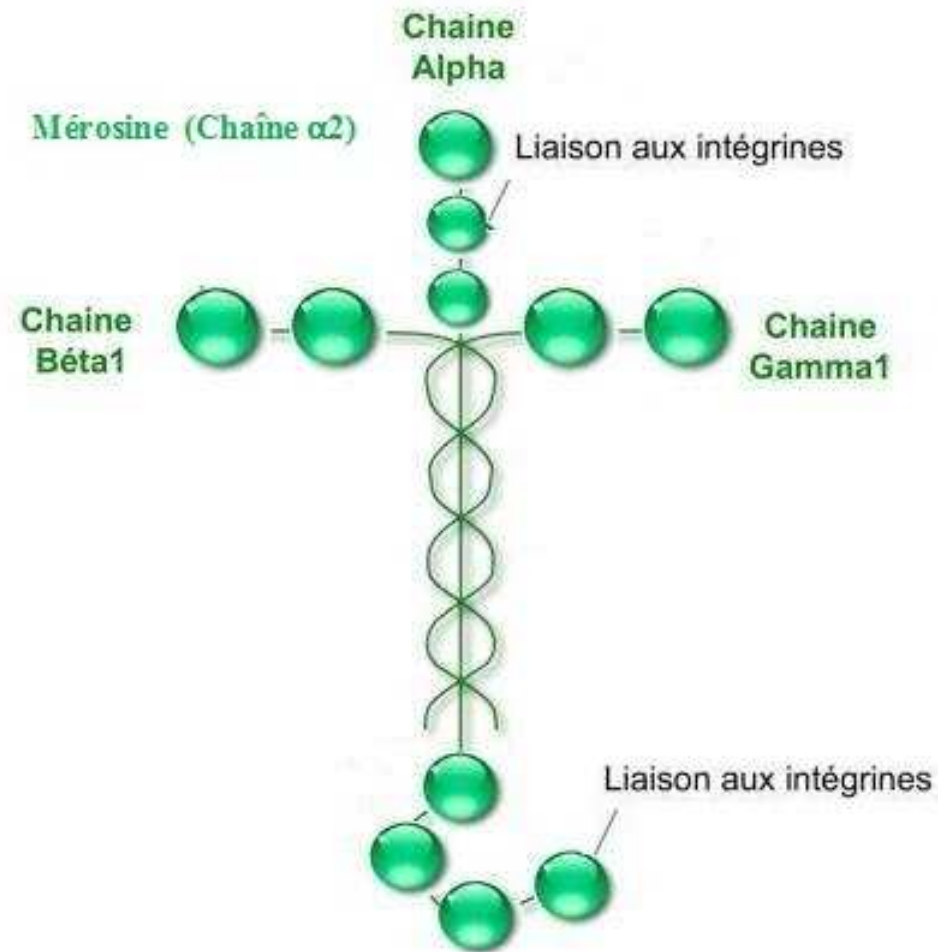
groupe hétérogène d'affections pouvant se manifester précocement pendant la vie, et s'accompagner d'altérations dystrophiques dans le muscle

habituellement autosomiques récessives

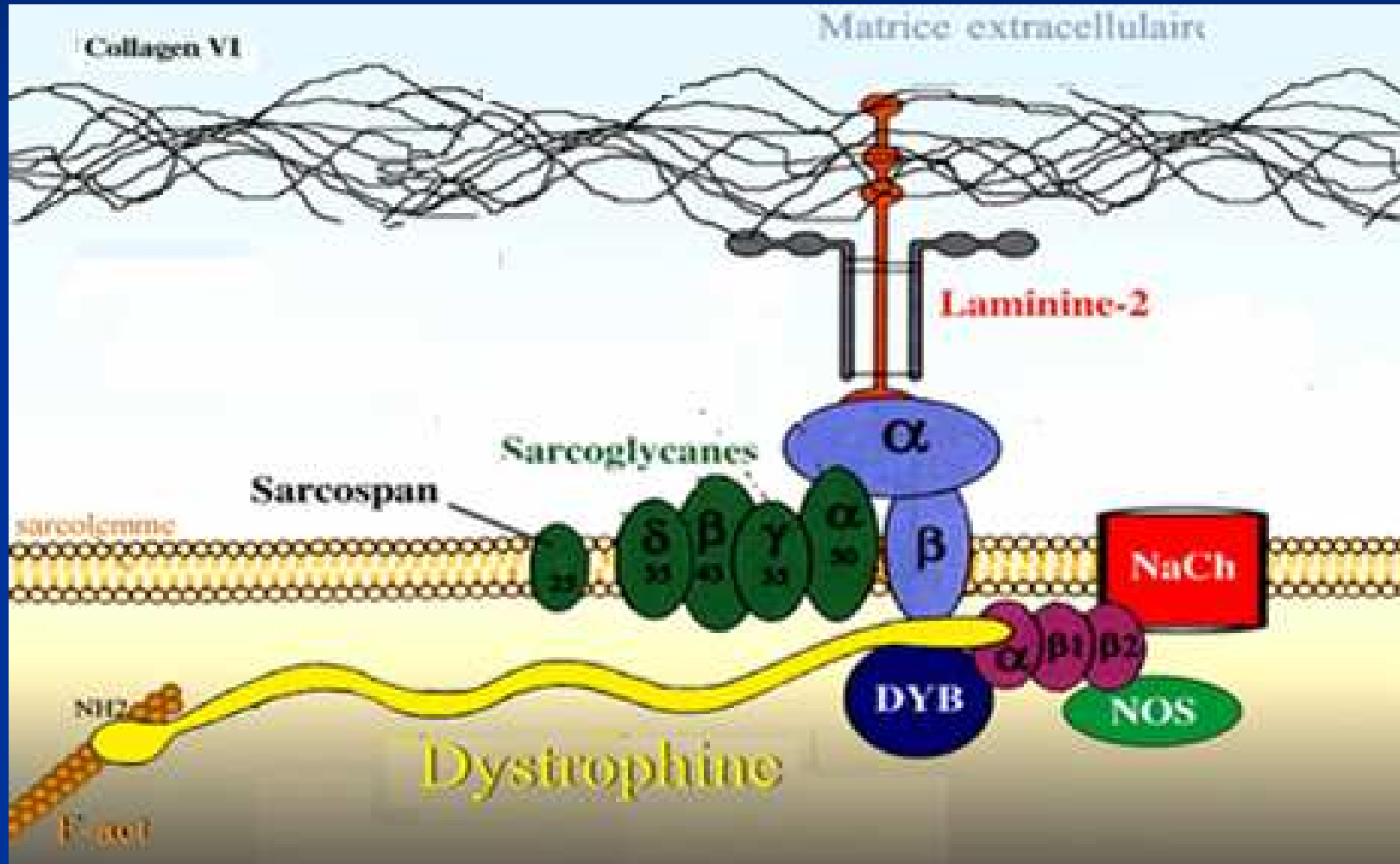
sévérité variable

une des protéines en cause : la mérosine

LAMININE 2 (enveloppe du rhabdomyocyte)

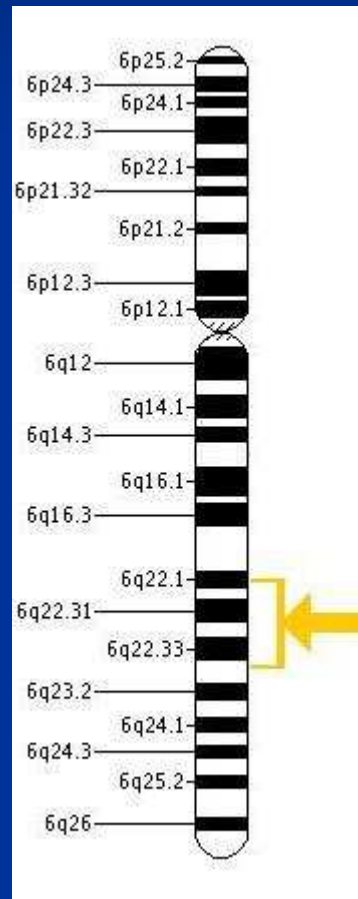


INTERACTION LAMININE 2 et a DYSTROGLYCANE (Ca⁺⁺)



GÈNE DE LA LAMININE ALPHA 2 ou LAMA 2 ou MÉROSINE

Chromosome 6 : 6q22-23



| | EMG | vitesse conduction nerveuse | CK sériques | anticorps anti-Ach |
|------------------|----------------|--|------------------------|-------------------------------|
| NEUROGÈNE | Modifié | NORMALE DIMINUÉE | Nulles | 0 |
| | | | | |
| MYOGÈNE | Modifié | NORMALE | ↑↑ | 0 |

GÉNÉTIQUE

LES MYOPATHIES TOXIQUES ET MÉDICAMENTEUSES

- **Hypercholestérolémiants (statines et fibrates)**
(Myopathies nécrosantes)
- **Chloroquine et colchicine** (Myopathies autophagiques)
- **Anti rétro-viraux**
- **Corticoïdes au long cours**

LES MYOPATHIES ENDOCRINIENNES

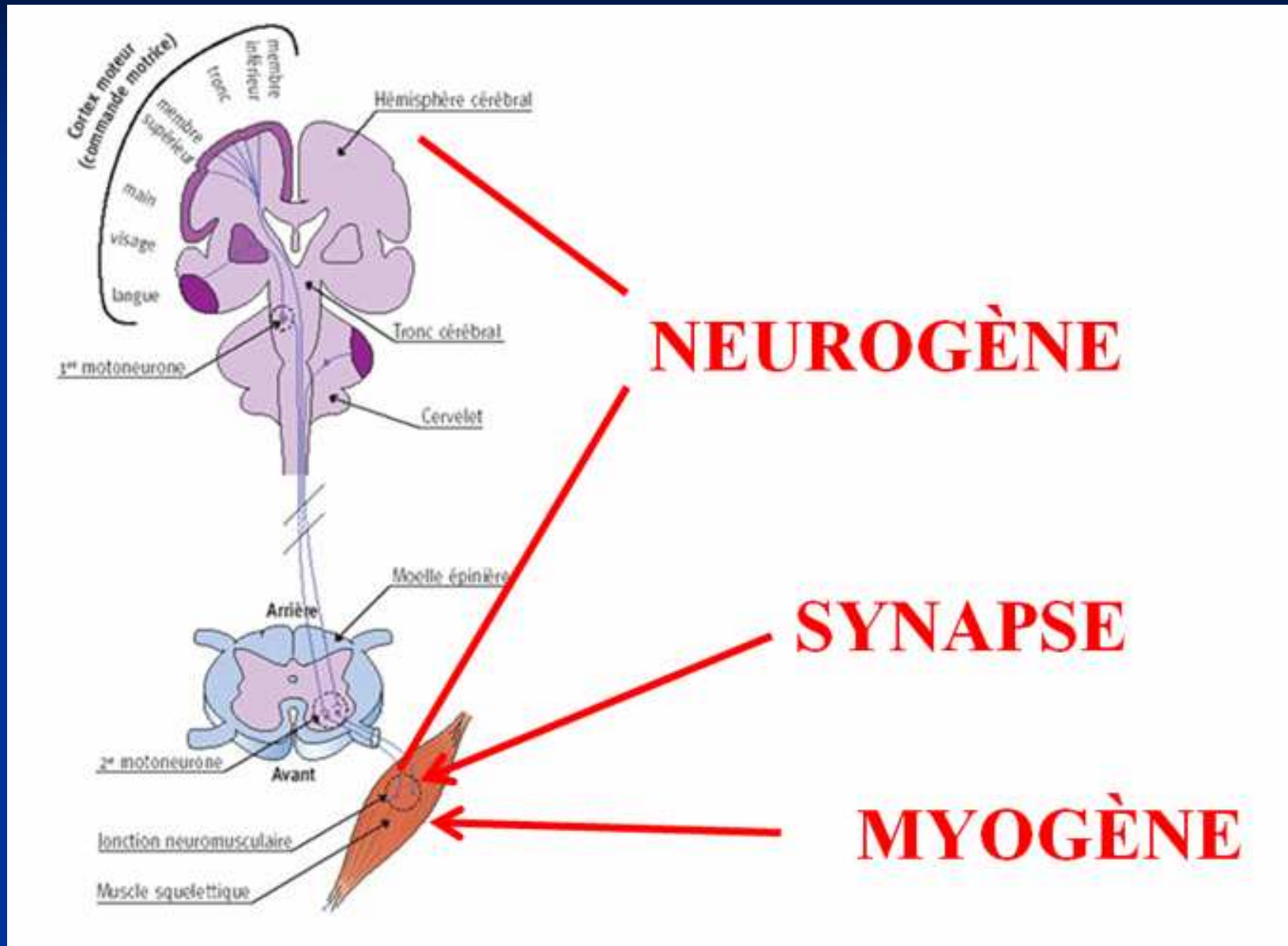
Myopathies hyperthyroïdiennes

Myopathies parathyroïdiennes

Myopathies surrénaliennes

Myopathies hypophysaires

MALADIES NEURO-MUSCULAIRES

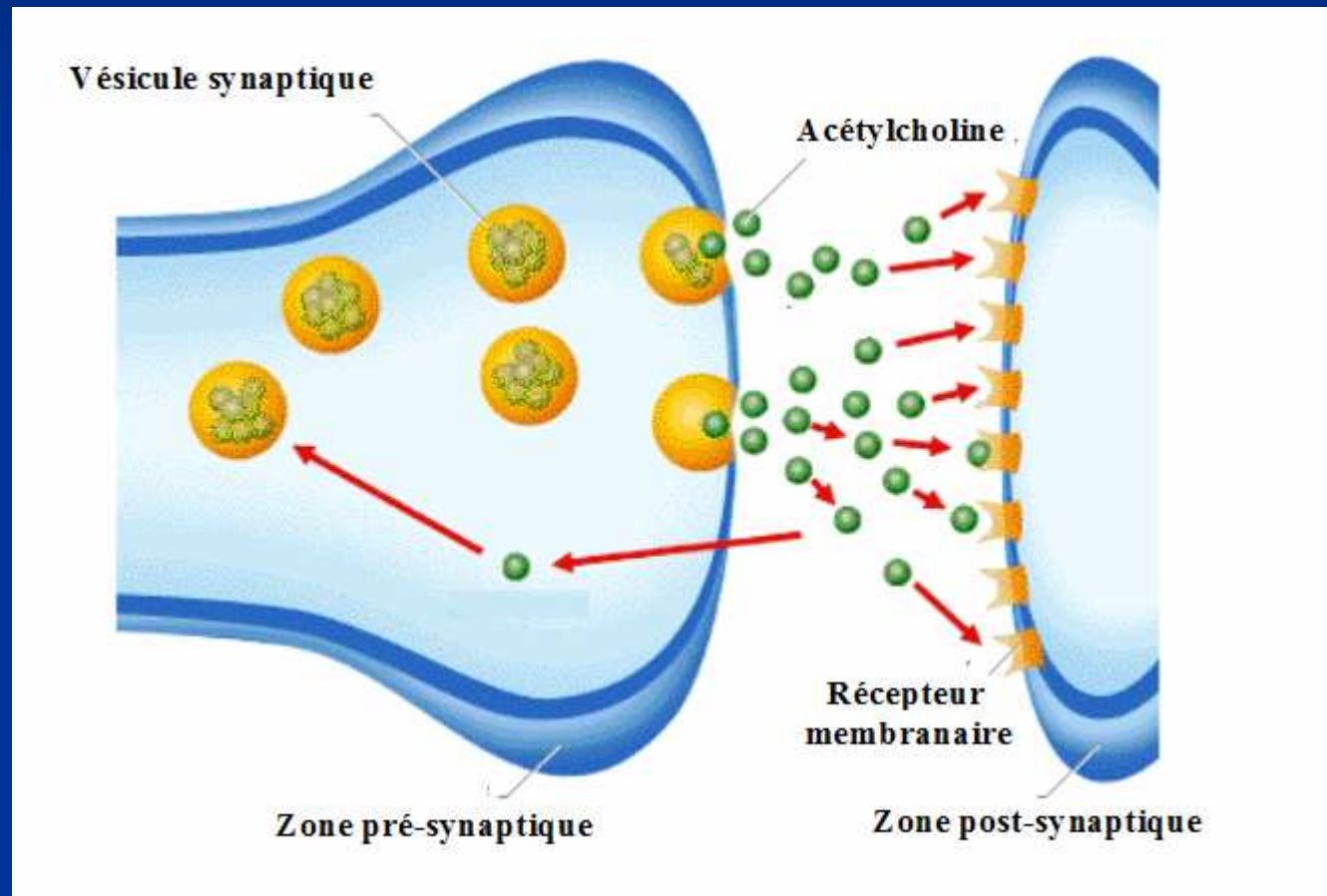


ÉVALUATION DE LA FORCE MUSCULAIRE

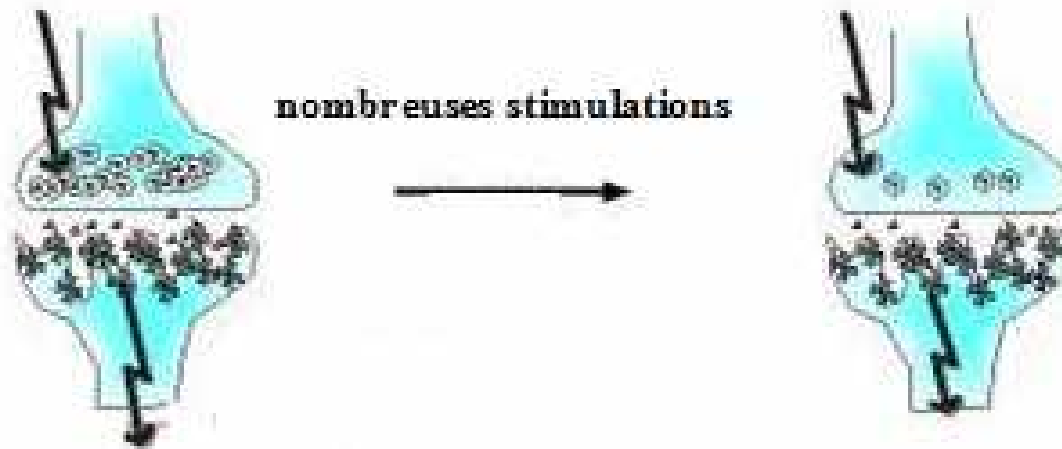
SCORE MUSCULAIRE MYASTHENIE

| | |
|---|---------------|
| Membres supérieurs étendus à l'horizontale en antéroposition : <ul style="list-style-type: none"> ▪ pendant 150 secondes ▪ pendant 100 secondes ▪ pendant 50 secondes | 15 10 5 |
| Membres inférieurs, malade en décubitus dorsal, cuisses fléchies à 90° sur le bassin, jambes à 90° sur les cuisses : <ul style="list-style-type: none"> ▪ pendant 75 secondes ▪ pendant 50 secondes ▪ pendant 25 secondes | 15 10 5 |
| Flexion de la tête, le malade en décubitus dorsal : <ul style="list-style-type: none"> ▪ contre résistance ▪ sans résistance ▪ impossible | 10 5 0 |
| Passage de la position couchée à la position assise : <ul style="list-style-type: none"> ▪ sans l'aide des mains ▪ impossible | 10 0 |
| Oculomotricité extrinsèque : <ul style="list-style-type: none"> ▪ normale ▪ ptosis isolé ▪ diplopie | 10 5 0 |
| Occlusion palpébrale : <ul style="list-style-type: none"> ▪ complète ▪ incomplète ▪ nulle | 10 5 0 |
| Mastication : <ul style="list-style-type: none"> ▪ normale ▪ diminuée ▪ nulle | 10 5 0 |
| Déglutition : <ul style="list-style-type: none"> ▪ normale ▪ dysphagie sans fausse route ▪ dysphagie avec fausse route | 10 5 0 |
| Phonation : <ul style="list-style-type: none"> ▪ voix normale ▪ voix nasonnée ▪ aphonie | 10 5 0 |

FONCTIONNEMENT NORMAL DE LA PLAQUE MOTRICE (Après une brève stimulation nerveuse)

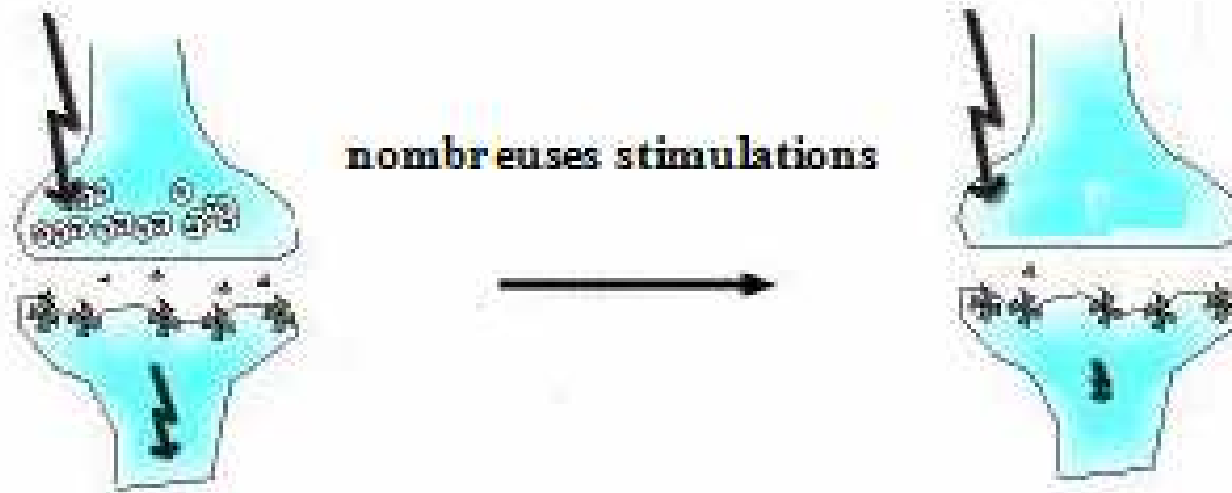


FONCTIONNEMENT NORMAL DE LA PLAQUE MOTRICE (Après des stimulations nerveuses répétées)



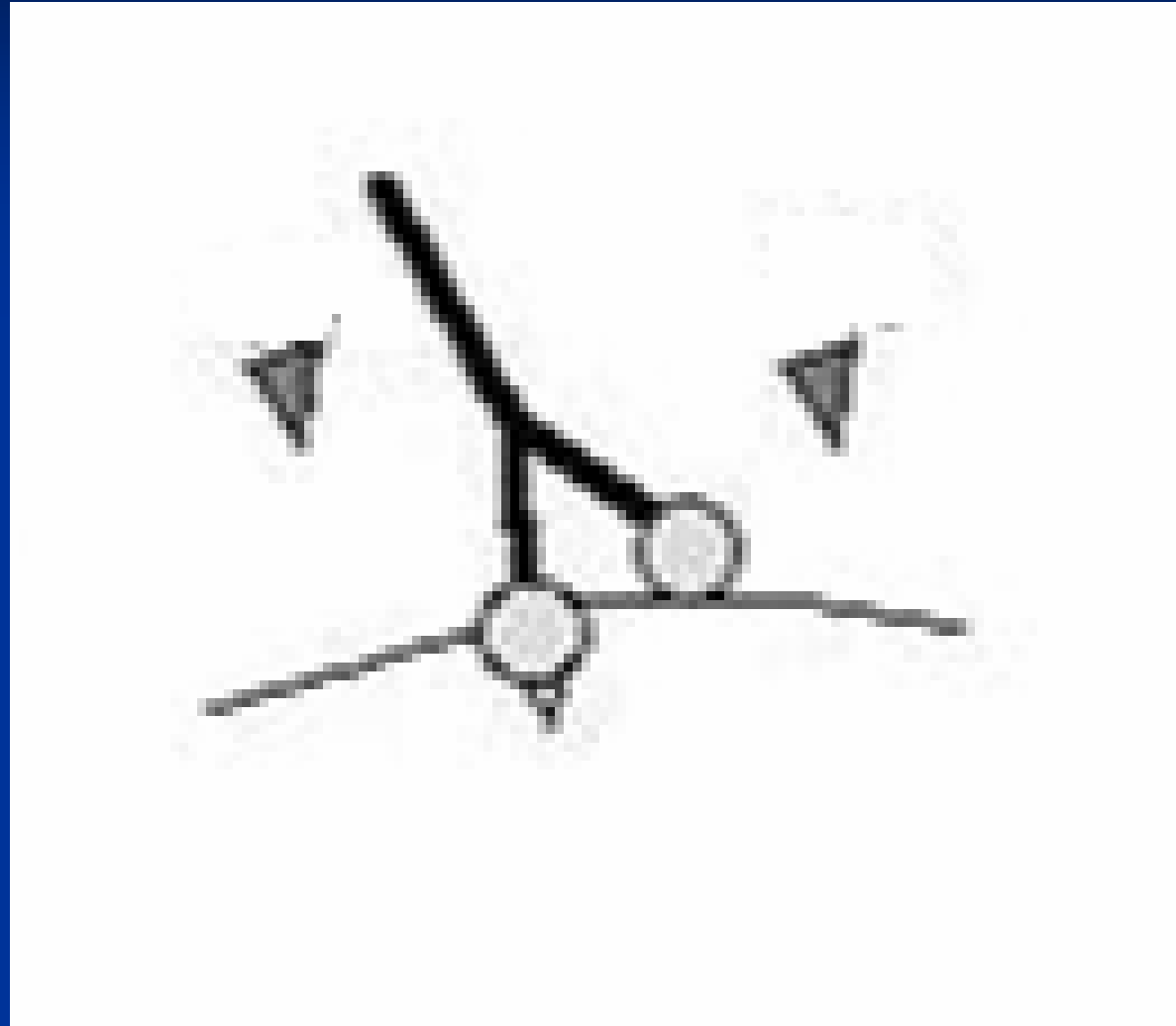
- ⊙ Vésicules synaptiques contenant l'Acétylcholine
- * Récepteurs à l'Acétylcholine

PLAQUE MOTRICE D'UN SUJET MYASTHÉNIQUE



- ⊙ Vésicules synaptiques contenant l'Acétylcholine
- ✕ Récepteurs à l'Acétylcholine

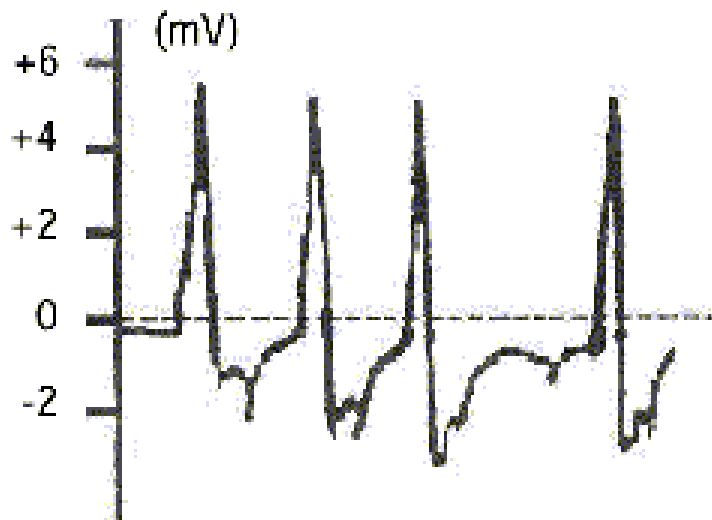
MÉCANISMES DE LA MYASTHÉNIE



BIOMARQUEUR DE LA MYASTHÉNIE (enregistrement de l'EMG)

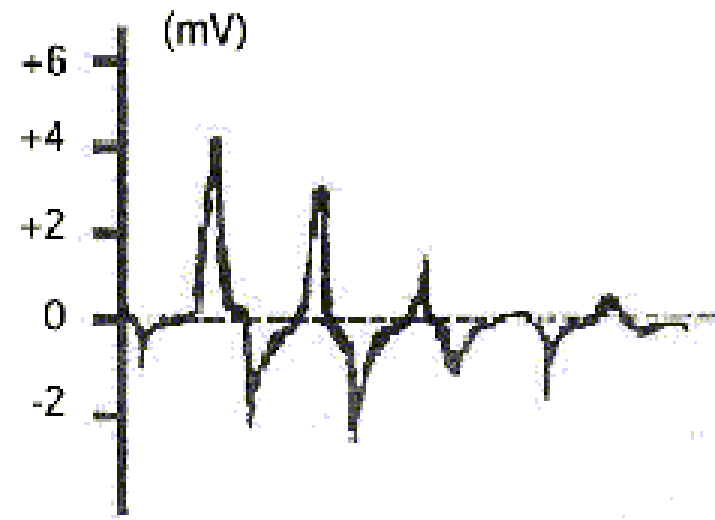
A. Électromyogramme
d'individu sain

Réponse électrique du muscle



B. Électromyogramme
d'individu myasthénique

Réponse électrique du muscle



BIOMARQUEUR DE LA MYASTHÉNIE (dosage anticorps anti-acétylcholine)



| | EMG | vitesse conduction nerveuse | CK sériques | anticorps anti-Ach |
|-------------------|------------|--|------------------------|-------------------------------|
| NEUROGÈNE | M | NORMALE DIMINUÉE | Nles | 0 |
| MYASTHÉNIE | V | NORMALE | Nles | ↑↑ |
| MYOGÈNE | M | NORMALE | ↑↑ | 0 |

GÉNÉTIQUE