

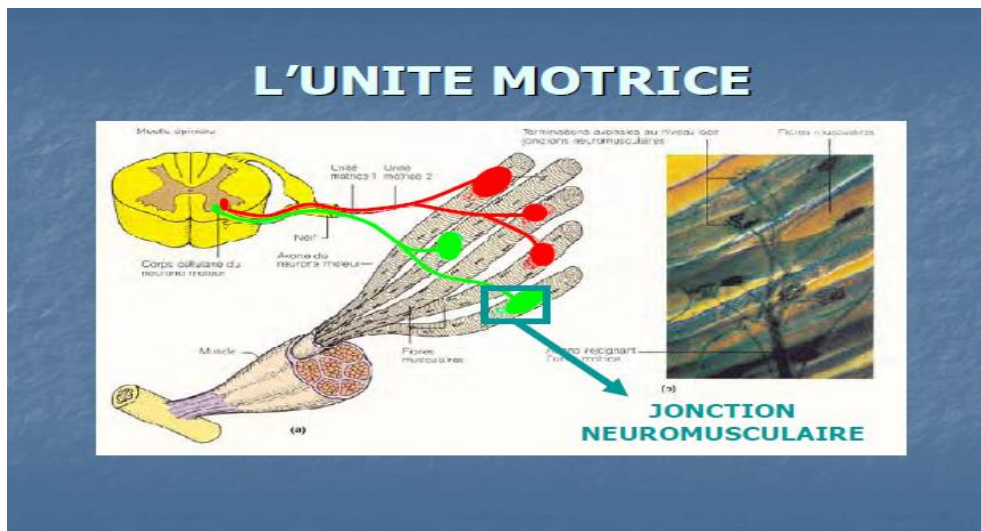
PHYSIOLOGIE DE LA JONCTION

NEURO-MUSCULAIRE :

I/ INTRODUCTION :

La structure de base autour de laquelle s'articulent tous les raisonnements de physiologie du système moteur périphérique est **l'unité motrice**.

L'unité motrice est formée par un motoneurone, son axone et l'ensemble des fibres musculaires qu'il innerve.



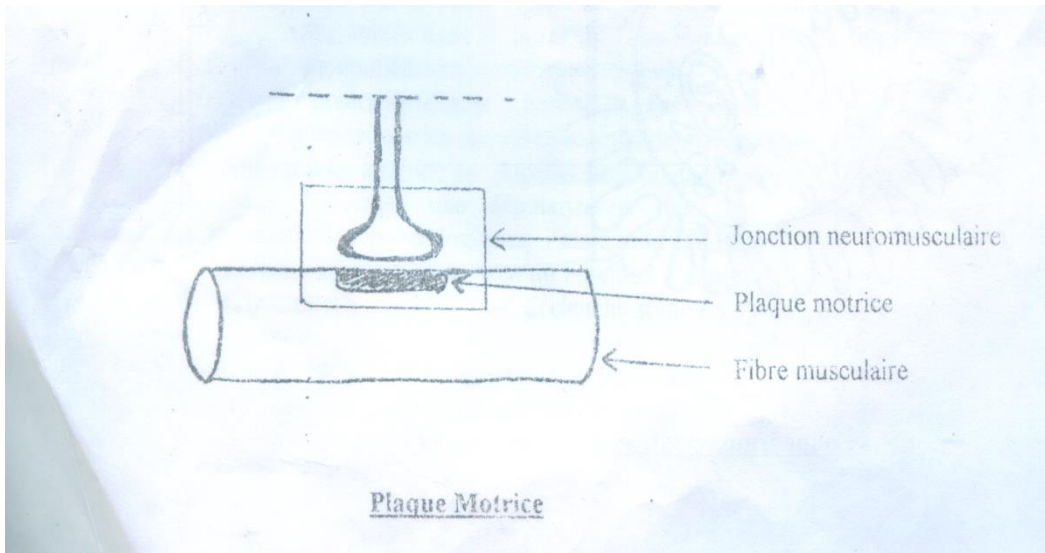
A son arrivé dans le muscle, l'axone se divise en un certain nombre de ramifications, chacune d'elles innervant une seule fibre musculaire ; ainsi, par exemple au niveau du muscle biceps brachial de l'homme, un motoneurone innerve en moyenne 100 fibres musculaires.

Chacun des contacts étroits entre une terminaison axonale et une fibre musculaire est une synapse particulière appelée **jonction neuromusculaire**.

Comme pour toutes les synapses on lui distingue deux éléments :

- L'élément pré-synaptique, constitué par l'extrémité axonale
- L'élément post-synaptique, formé par une région spécialisée de la membrane de la fibre musculaire appelée, la **plaque motrice**.

La plaque motrice est située dans la partie moyenne de la fibre musculaire et elle est innervée par une seule terminaison axonale d'un motoneurone.

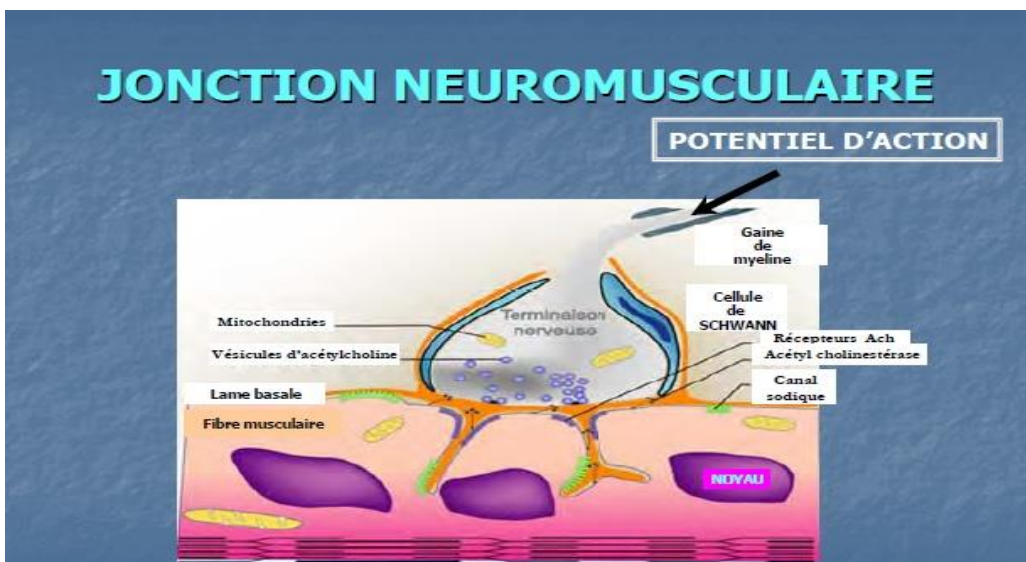


II/ STRUCTURE DE LA JONCTION NEURO-MUSCULAIRE :

La fibre musculaire est une cellule spéciale, chacune de ses deux extrémités est insérée sur un tendon.

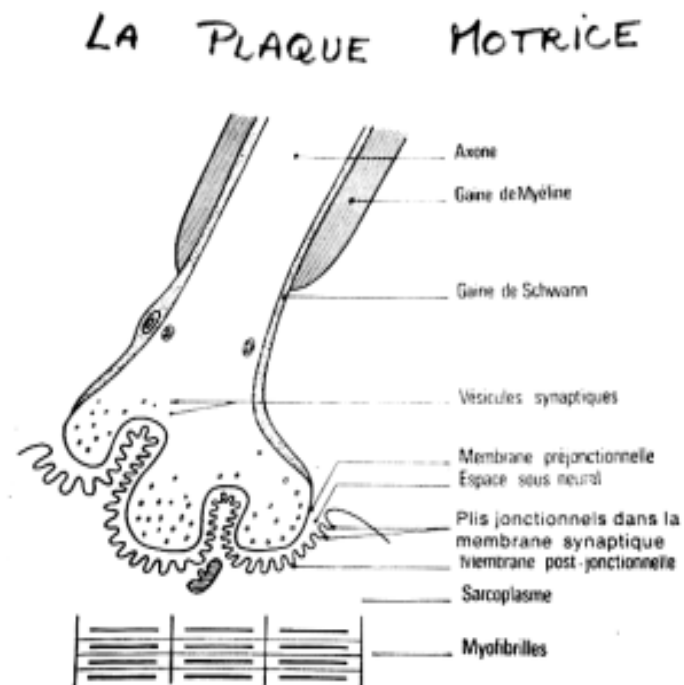
Elle contient plusieurs noyaux, elle est de forme globalement cylindrique ; son diamètre est d'environ 60 microns ; sa longueur varie d'un muscle à l'autre.

La périphérie de la fibre musculaire est constituée principalement **de noyaux**, alors que le corps cellulaire est occupé essentiellement par **les myofibrilles contractiles** (actine et myosine).



Dans la partie moyenne de la fibre musculaire, quelques noyaux périphériques, sont rassemblés et forment avec les mitochondries et le réticulum endoplasmique un monticule vallonné de 60 um de diamètre, c'est **la plaque motrice**, qui présente de **très nombreux replis**, elle forme l'élément post-synaptique de la jonction neuromusculaire.

Cet aspect structural post-synaptique, est connu sous le nom de **l'appareil sous-neural de COUTEAUX**.

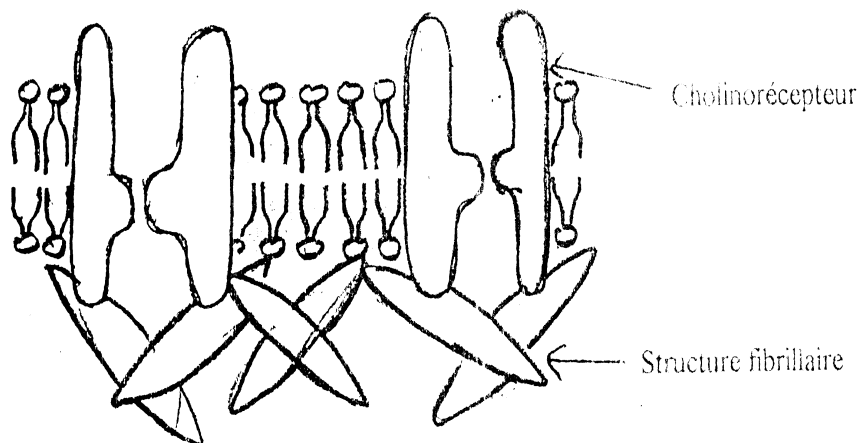


C'est au niveau de ces vallées ou gouttières de l'appareil sous-neural de Couteaux que les ramifications terminales (éléments pré-synaptiques), de l'axone moteur, font jonction ou synapse.

Les ramifications axonales pré-synaptiques sont remplies de **vésicules synaptiques** contenant le médiateur chimique (**l'acétylcholine**) d'environ 50 nm de diamètre et de mitochondries.

Les récepteurs à l'acétylcholine se localisent essentiellement au niveau des crêtes séparant les plis de l'appareil sous-neural (environ 10000-20000/ μm^2) ; ce qui correspond à **2.10⁶ par plaque motrice**, 10 nm entre deux récepteurs.

Au niveau du versant interne de la membrane des crêtes, les récepteurs à l'acétylcholine sont reliés les uns aux autres par des structures fibrillaires.



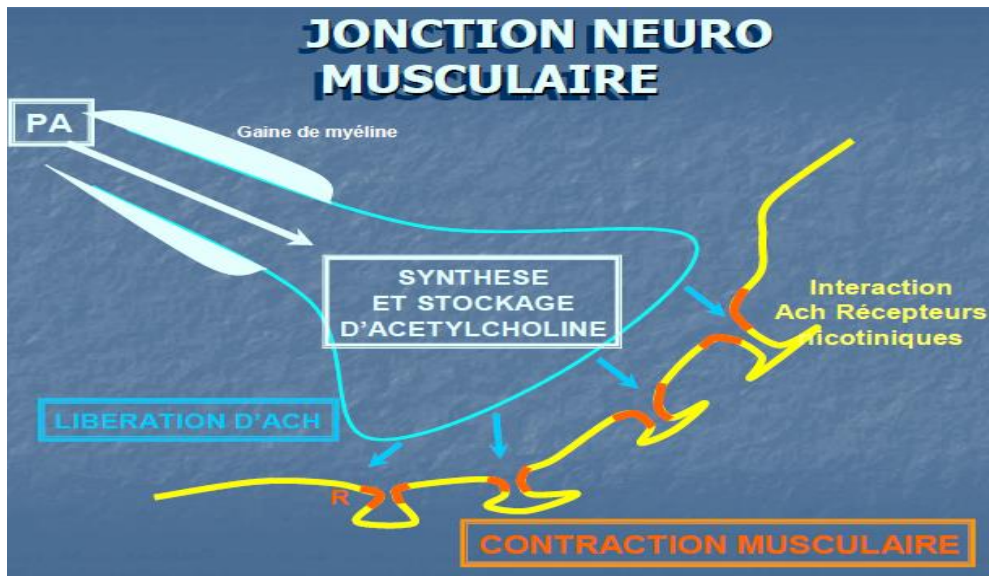
III/ FONCTIONNEMENT DE LA JONCTION NEURO-MUSCULAIRE :

La séquence des événements qui ont lieu lors de la transmission neuro-musculaire se résume par les étapes suivantes :

- **Le potentiel d'action** qui naît dans le corps cellulaire du motoneurone, se propage le long de l'axone pour atteindre son extrémité axonale.
- **Au niveau de cette extrémité axonale** se trouvent des canaux calcium voltage dépendants qui s'ouvrent à l'arrivée du potentiel d'action, et puisque la concentration d'ions calcium est plus élevée à l'extérieur de la cellule qu'à l'intérieur, les canaux calcium laissent alors passer sélectivement des ions calcium, ce qui augmente la perméabilité de la membrane pré-synaptique à cet ion (on aura une entrée de calcium dans la terminaison nerveuse).

- **L'entrée du calcium**, et l'augmentation de sa concentration intracellulaire au niveau de la terminaison nerveuse déclenche une cascade d'interactions entre plusieurs protéines vésiculaires et de la membrane neuronale pré-synaptiques (synaptine 1, synaptobrevines, synaptophysines, synaptotagmines, syntaxines,...) ; la fusion des deux membranes vésiculaire et pré-synaptique entraîne le phénomène d'exocytose du médiateur chimique, qui est l'acétylcholine pour cette synapse neuromusculaire.

L'acétylcholine est libérée dans la fente synaptique.



- L'acétylcholine diffuse dans la fente synaptique et se lie avec les récepteurs ancrés dans la membrane post-synaptiques à acétylcholine, c'est pourquoi, le neuromédiateur est appelé aussi ligand.

Les récepteurs à l'acétylcholine sont des récepteurs **ionotropes** à action directe et rapide (pendant les quelques millisecondes que dure la liaison de l'acétylcholine) ; ils sont appelés **nicotiniques** (car ils sont stimulés par de faible dose de nicotine).

Se sont des pentamères, c'est à dire constitué de 5 sous unités protéiques transmembranaires constituant un canal hydraté en forme de bâtonnet.

Les sous unités protéiques saillent dans la fente synaptique, 02 molécules d'acétylcholines se fixent sur les sous-unités alpha.

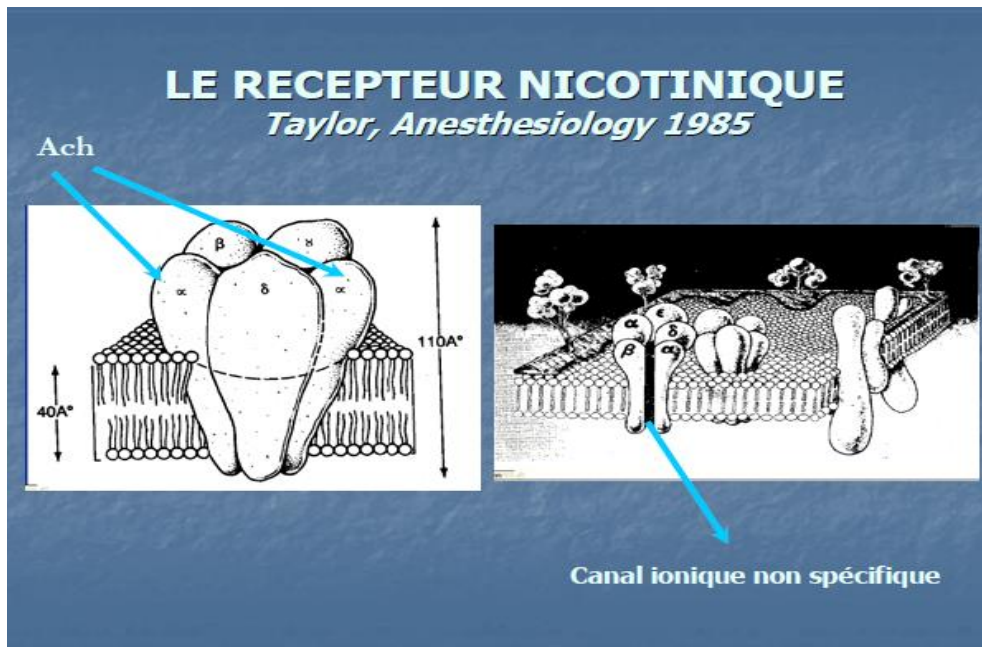
La fixation de l'acétylcholine à son récepteur déclenche la modification de sa conformation spatiale et son ouverture.

2 α : Alpha

β : Bêta

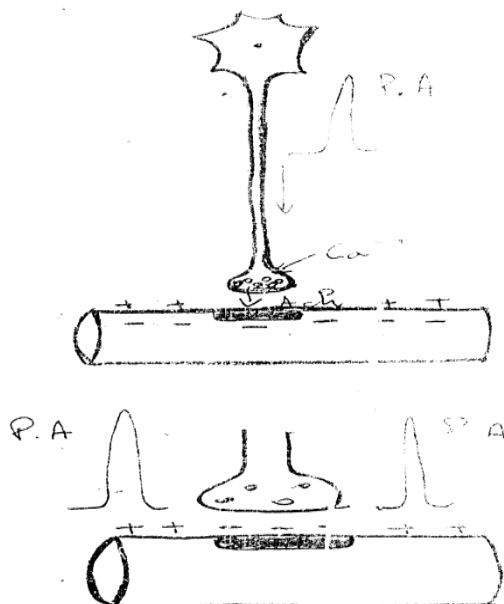
δ : Delta

γ : Gamma



- Une fois ouverts, les récepteurs à acétylcholine se laissent traverser par les ions sodium et potassium, ce mouvement d'ions Na^+ et K^+ donne naissance à une dépolarisation (PPSE), potentiel post-synaptique excitateur, qui dans le cas de la jonction neuromusculaire on l'appelle **PPM, potentiel de plaque motrice**.
- La dépolarisation de la plaque motrice, entraîne des courants locaux entre la plaque motrice dépolarisée et les membranes musculaires adjacentes de la fibre musculaire, ainsi le **PPM** entraîne une dépolarisation des régions membranaires adjacentes on dit que la dépolarisation se propage électriquement vers la membrane musculaire dans les deux directions, à droite comme à gauche.

Dans les conditions physiologiques, l'amplitude du **PPM** est toujours très grande de sorte que le seuil de déclenchement d'un potentiel d'action est toujours atteint. Il en résulte qu'un potentiel d'action axonal déclenche toujours un **potentiel d'action (PA)** dans la fibre musculaire, dans les deux directions de la plaque motrice



P.A = Potentiel d'action
 A ch = Acétylcholine
 Ca^{++} = Calcium

- La membrane post-synaptique de la plaque motrice, contient en plus des récepteurs à l'acétylcholine, une autre molécule, c'est une enzyme, **le cholinestérase**, son rôle est essentiel pour le fonctionnement de la jonction neuromusculaire, elle détruit l'acétylcholine en la scindant en une molécule d'acide acétique et une molécule de choline.

L'action du **cholinestérase** est très puissante et très rapide, de sorte que l'acétylcholine n'a pas le temps d'induire un second PA.

Ainsi dans les conditions physiologiques, le PA axonal entraîne toujours un seul PA dans la fibre musculaire.

VI/ MECANISME IONIQUE DU POTENTIEL DE PLAQUE MOTRICE

(PPM) :

Lorsque l'acétylcholine est libérée dans la fente synaptique à l'arrivée du PA axonal à la terminaison pré-synaptique, il se lie sur les récepteurs post-synaptiques musculaires de la plaque motrice à l'acétylcholine.

Cette fixation entraîne un changement de la perméabilité (**augmentation de perméabilité**) de la membrane post-synaptique.

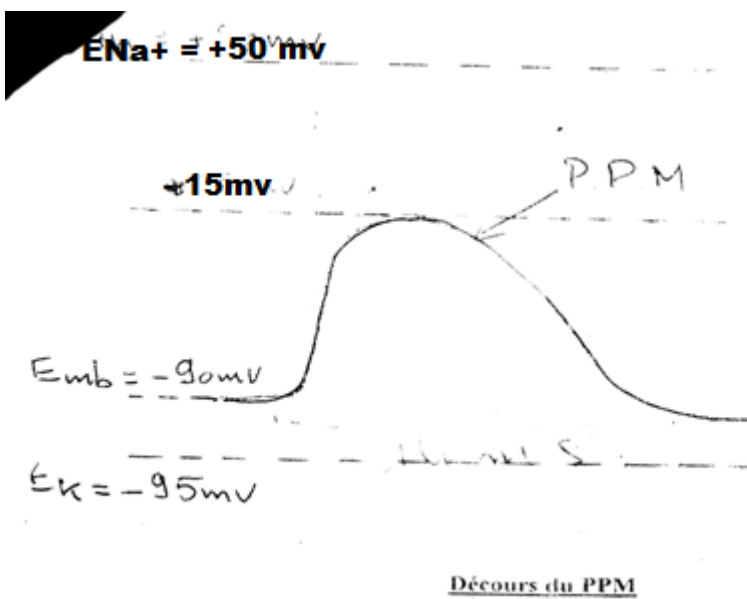
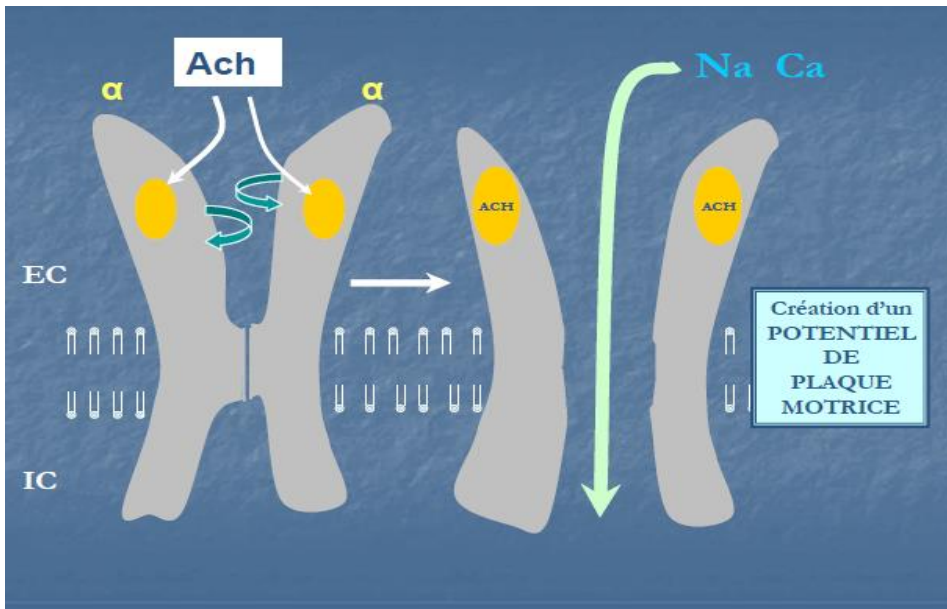
L'augmentation de perméabilité membranaire post-synaptique concerne deux ions (**les ions Na^+ et K^+**).

Le mécanisme ionique du **PPM**, a été résolu et bien étudié par A.TAKEUGHI et N.TAKEUGHI en 1960.

Les ions Na^+ rentrent dans la cellule musculaire, de ce fait le potentiel de la membrane post-synaptique de la plaque motrice est attiré vers le potentiel d'équilibre du Na^+ ; alors que les ions K^+ sortent de la cellule, ce qui attire la membrane en même temps vers le potentiel d'équilibre du K^+ ; **mais le flux entrant Na^+ l'emporte sur le flux sortant K^+ .**

En fait, le potentiel de membrane de la plaque motrice tend en définitive vers une valeur intermédiaire entre ces deux niveaux de potentiel d'équilibre ; soit **- 15 millivolt, (c'est une dépolarisation).**

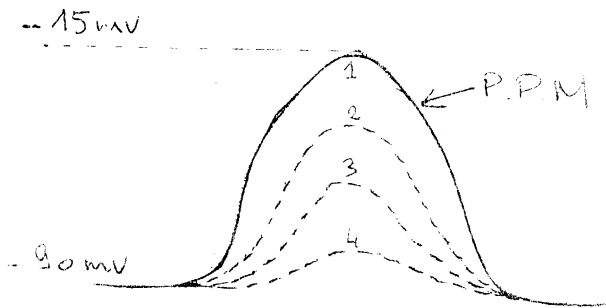
La durée totale du PPM est de 14 millisecondes.



V/ CURARE ET JONCTION NEUROMUSCULAIRE :

Le curare (poison, était utilisé par les indiens d'Amérique pour empoisonner leurs flèches) se fixe sur les récepteurs post-synaptiques musculaires et empêche de ce fait l'acétylcholine d'agir. (Le curare bloque les récepteurs à acétylcholine).

En présence du curare, l'amplitude du PPM diminue et si la concentration en curare est suffisante, le PPM n'atteint plus le seuil de déclenchement du PA.



Effet de l'augmentation de la concentration du curare sur la jonction neuromusculaire

VI/ LE POTENTIEL DE PLAQUE MOTRICE MINIATURE :

PPMm :

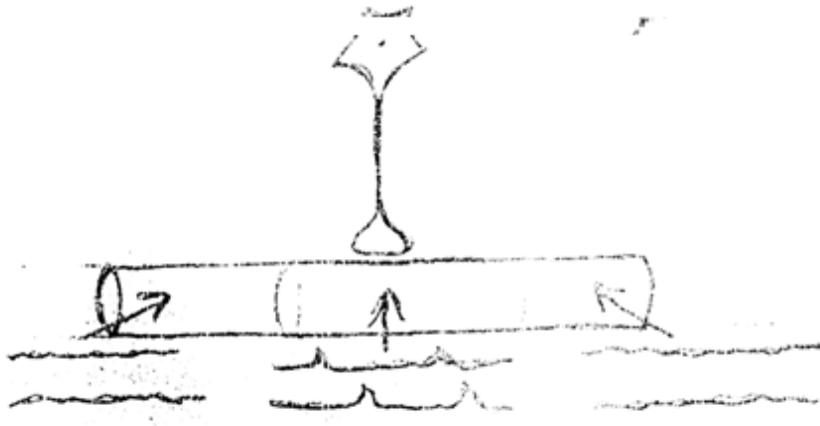
C'est FAIT et KAITZ en 1952 qui ont découvert la première fois les **PPMm**.

Ils ont constaté que lorsqu'une microélectrode est implantée dans une fibre musculaire **au repos**, près de la plaque motrice, **de petites dépolarisations spontanées** sont enregistrées de manière continue et asynchrone qui sont semblables au PPM mais sont de faible amplitude (0,5 millivolts) et de courte durée ; à raison de deux potentiels par seconde.

Ces potentiels sont appelés potentiels de plaque motrice miniatures (**PPMm**).

Chaque **PPMm** correspond à l'éjection spontanée **d'une vésicule** pré-synaptique de son acétylcholine (10-12000 molécules d'acétylcholine). Alors que le **PPM** qui atteint le seuil pour le déclenchement d'un PA musculaire résulte de la **libération simultanée de 40-200 vésicules** pré-synaptiques de leur acétylcholine.

Le **PPMm** ne se propage qu'électroniquement à très courtes distances ; à 2 mm et plus de la plaque motrice on ne peut les observer.



Potentiels de plaque motrice miniatures

Des analyses fines montrent qu'il existe aussi d'autres dépolarisations de la fibre musculaire dont l'amplitude est de 7 à 10 fois moindre que celle du potentiel de plaque motrice miniature.

La source de ces potentiels très faibles paraît être l'acétylcholine cytoplasmique libérée.

La libération cytoplasmique de l'acétylcholine est un phénomène propre à la jonction neuromusculaire. Ce phénomène pourrait avoir un effet trophique sur la fibre musculaire.

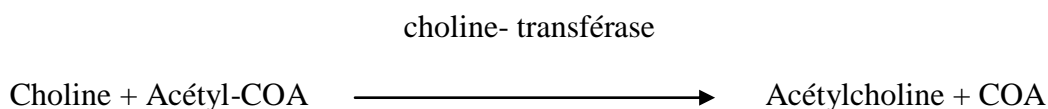
Alors l'acétylcholine se libère par quanta (quantité d'acétylcholine qui varie, selon les situations ; repos (PPMm) ; effort (PPM qui déclenche toujours dans les conditions physiologiques un PA). C'est **la théorie quantique**.

VII/ METABOLISME DE L'ACÉTYLCHOLINE ET SON

FONCTIONNEMENT :

L'acétylcholine est identifiée par Hunt en 1907.

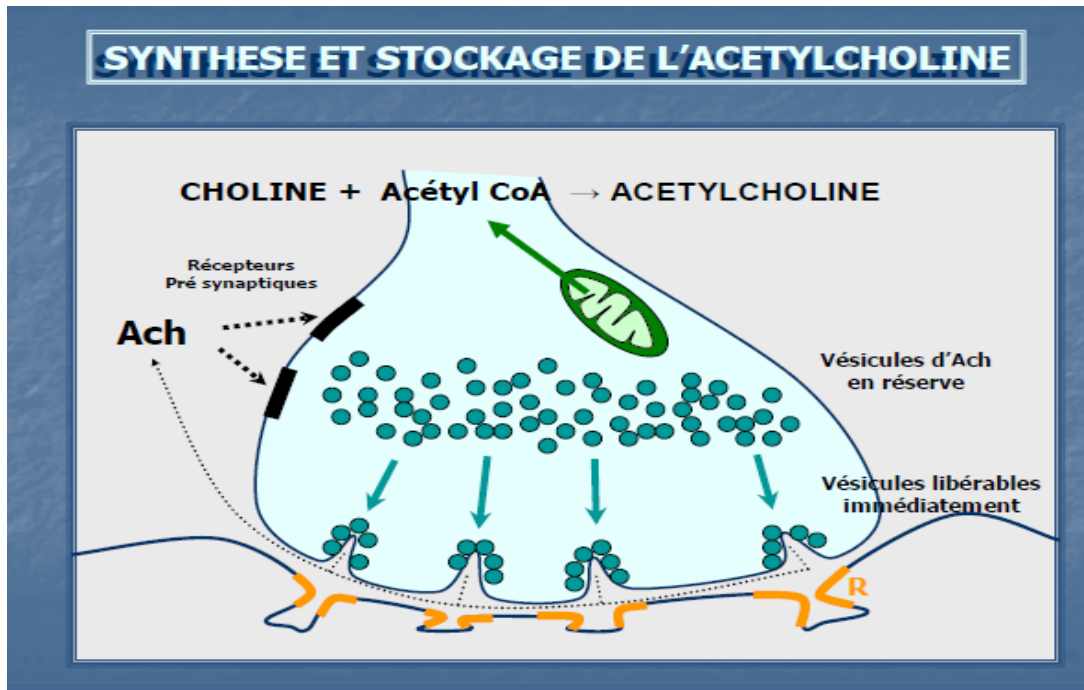
La synthèse et le stockage de l'acétylcholine s'effectue dans les terminaisons axonales pré-synaptiques :



La choline provient :

- de la dégradation d'un lipide circulant la phosphatidylcholine, qui libère la choline dans le sang, ce dernier est ensuite transporté dans les terminaisons axonales.
- de la dégradation de l'acétylcholine dans la fente synaptique et recyclage de choline.

L'Acétyl-CoA : se synthétise et se stocke dans les mitochondries, qui se secrète ensuite dans le cytoplasme. Il se peut que la source de l'acétyl-CoA cytoplasmique soit le citrate mitochondrial.



L'acétylcholine synthétisée se stocke dans les vésicules pré-synaptiques, globalement il se présente en 3 compartiments :

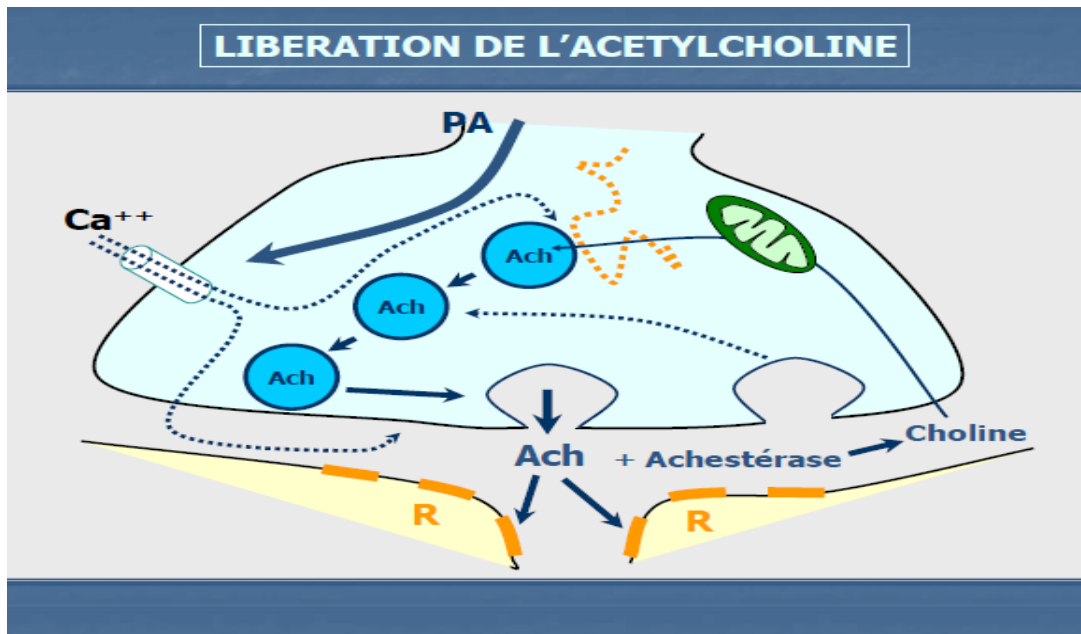
- **compartiment vésiculaire fonctionnel** libérable immédiatement qui contient l'acétylcholine néo-synthétisé pour la libération.
- **Compartiment vésiculaire de réserve** qui se libère en cas de sollicitations intenses dont les vésicules sont amarrées à des filaments d'actines et des microtubules.
- **Compartiment non vésiculaire**, libre dans le cytoplasme, c'est l'acétylcholine cytoplasmique.

Dans les conditions physiologiques ; un PA axonal qui atteint les terminaisons pré-synaptiques est responsable de la libération d'environ 40- 200 vésicules (1-2.10⁶ molécules d'acétylcholine). Cette acétylcholine se fixe sur les récepteurs post-synaptiques musculaires, induisant un PPM qui atteint le seuil de déclenchement d'un PA dans la fibre musculaire.

Une occupation de **10-30% des récepteurs** suffit pour obtenir une réponse musculaire.

L'acétylcholine libérée n'a pas le temps pour déclencher un autre PA car il est **rapidement hydrolysé** par une enzyme, **l'acétylcholinestérase** qui la scinde en choline et en acide acétique.

L'acétylcholinestérase a 3 composantes catalytiques qui peut catalyser 5000 molécules d'acétylcholines /s. le temps de catalyse et de 100 ms pour une molécule.



En d'autre terme l'acétylcholine n'a pas le temps de **sauter** d'un récepteur à un autre.

VIII/ PATHOLOGIES DE LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE :

Les affections de la jonction neuromusculaire peuvent être soit **pré-synaptiques** ou **post-synaptiques** :

➤ Pathologie post-synaptique : **la myasthénie** :

La myasthénie se caractérise cliniquement par une faiblesse musculaire (parésie) voir même une paralysie **après effort**. La parésie prédomine au niveaux des muscles proximaux.

C'est une maladie auto-immune, due à la présence d'anticorps (anticorps anti-musculaires) qui détruisent les récepteurs post-synaptiques à acétylcholine de la plaque motrice et de ce fait réduire le nombre de ces récepteurs, ce qui entraine un déficit de la transmission neuromusculaire au niveau de la synapse.

La myasthénie peut être soit :

- **généralisée**, et peut parfois même toucher les muscles respiratoires (urgence médicale),
- **localisée** (comme dans la myasthénie oculaire) qui se révèle par un **ptosis**, uni ou bilatéral, asymétrique, qui survient **surtout le soir**.

90% des patients myasthéniques ont une **anomalie thymique**, d'où l'intérêt d'une imagerie par résonance magnétique thoracique (IRM thoracique), chez tout patient myasthénique.

La sévérité de la maladie est fonction de nombre de récepteurs détruits.

Après effort, l'acétylcholine se libère de plus en plus coïncidant avec un nombre réduit de récepteurs (il ne trouve pas assez de récepteurs aux quels il se fixe), c'est pour cela que les manifestations cliniques (parésie, ...) se révèle surtout après effort et s'améliorent au repos.

Le traitement consiste donc à donner des médicaments qui **augmentent la durée d'action** de l'acétylcholine, pour qu'il **aura le temps de sauter** d'un récepteur à un autre puisque on a une diminution de nombre de récepteurs.

Ces médicaments visent alors à inhiber l'action de l'acétylcholinestérase pour qu'il n'hydrolyse pas l'acétylcholine, se sont : **Les anti-cholinestérasiques**.

Parmi les anti-cholinestérasiques on a : la néostigmine (Prostigmine) ; l'ambénonium (Mytelase) et la pyridostigmine (Mestinon) qui sont utilisées en clinique dans le traitement de la myasthénie.

Parfois, la myasthénie est **secondaire ou iatrogène**, induite chez certains sujets par un médicament (**la D.pénicillamine**), dans ce cas le dosage immunitaire révèle des anticorps anti récepteurs à acétylcholine mais cette situation est réversible dans les 2 mois qui suivent l'arrêt du D.pénicillamine.

➤ Pathologie pré-synaptique : **le syndrome de LAMBERT EATON** :

C'est une atteinte de la jonction neuromusculaire de localisation pré-synaptique, d'origine auto-immune, elle aussi.

Le syndrome de LAMBERT EATON peut être :

- Paranéoplasique : qui survient au cours d'un cancer ; le cancer du poumon est en cause dans 90% ; puis survient le cancer de rein, thymome, lymphome, ou des ovaires.
- Non paranéoplasique.

Les anticorps se dirigent contre **les canaux calciques voltage-dépendant pré-synaptiques** des terminaisons axonales, ce qui entraîne une réduction de la concentration pré-synaptique en Ca⁺ provoquant une baisse de la libération de l'acétylcholine par les terminaisons nerveuses par défaut d'exocytose.

Le syndrome de LAMBERT EATON se caractérise cliniquement lui aussi par une faiblesse musculaire (surtout de la ceinture pelvienne) et une gêne à la marche. L'atteinte oculaire et respiratoire est plus rare que dans la myasthénie.

La particularité de ce syndrome est que **les signes cliniques s'améliorent à l'effort**, car au cours de l'effort les terminaisons nerveuses libèrent de plus en plus de l'acétylcholine qui est dans ce syndrome libéré de façon insuffisante.

Le traitement consiste lui aussi dans ce syndrome **d'augmenter la durée d'action** de l'acétylcholine libéré insuffisamment par les anti-cholinestérasiques. D'autres médicaments

sont prescrits qui ont pour but d'augmenter la concentration intracellulaire de Ca⁺ (comme la guanidine, et le 3-4 diaminopyridine), et de ce fait **d'augmenter la libération** de l'acétylcholine par les terminaisons pré-synaptiques par exocytose.

XI/ EXPLORATION ELECTRO-NEURO-PHYSIOLOGIQUE DE LA

JONCTION NEUROMUSCULAIRE :

Le diagnostic des pathologies de la jonction neuromusculaire repose sur des critères cliniques, biologiques et radiologiques. Mais aussi sur une autre méthode qui permet de confirmer le diagnostic et d'objectiver l'anomalie quelle soit post ou pré-synaptique c'est l'**electro-neuro-myographie (l'ENMG)** qui permette l'exploration fonctionnelle de la jonction neuromusculaire.

Cette méthode consiste à stimuler la jonction (nerf-muscle) par du courant électrique qui a une fréquence fixe (généralement 3 Hz) de façon répétitive, c'est la **stimulation répétitive**.

En pratique on stimule surtout les jonctions nerfs- muscles proximales ; par exemple : (le nerf circonflexe et son muscle deltoïde) ou (le nerf spinal et son muscle trapèze).

On interrogeant la jonction nerf-muscle de façon répétitive (10 stimulations) on va voir les variations **de l'amplitude** et **de la surface** du potentiel moteur musculaire **au repos** et **après effort**.

En pratique on compare les variations du potentiel moteur entre la **1ere** et la **5eme** réponse musculaire.

- **Pour la pathologie post-synaptique, (myasthénie) :**

Parmi les critères de diagnostic électrique on cite **un décrétement** (c.-à-d. une diminution) d'amplitude de la réponse motrice de 10% de la 5eme réponse par rapport à la 1ere au repos et surtout après l'effort est évocateur. (Les signes cliniques de la myasthénie s'accroissent à l'effort).

- **Pour la pathologie pré-synaptique :**

Parmi les critères de diagnostic électrique on cite **un incrément** (c.-à-d. une augmentation) d'amplitude de la réponse motrice de plus de 50% de la 5eme réponse par rapport à la 1ere après l'effort est évocateur. (Les signes cliniques des atteintes pré-synaptiques s'améliorent à l'effort).

