

B. Léger¹, C. Gobelet²

¹ Bertrand Léger, Institut de réadaptation-réinsertion, Av. Gd Champsec 90, 1950 Sion (CH)

² C. Gobelet, Clinique romande de réadaptation, Av. Gd Champsec 90, 1950 Sion (CH)

Atrophie musculaire

Résumé

L'atrophie musculaire résulte de lésions pouvant porter sur le nerf, le muscle, l'os ou le tendon, aussi bien que de maladie métabolique. La mesure de l'importance de l'atrophie se fait avant tout par coupes US, CT-scan ou IRM. La simple mesure du périmètre d'un membre est un mauvais indicateur notamment en phase précoce en raison d'un œdème péri-lésionnel.

L'analyse approfondie du phénomène de dégradation musculaire a amené la mise en évidence d'un système ubiquitin/proteasome dépendant de l'ATP. Suite à la découverte de ce système et à l'étude de son fonctionnement, il a été mis en évidence des gènes activateurs de l'atrophie: atrogin-1 et MuRF-1. Chez l'homme, ces gènes de l'atrophie sont régulés différemment en fonction du modèle utilisé. L'observation chez les paraplégiques frais d'une activation des gènes de l'atrophie dans les 3 à 5 jours avec un retour à la norme en 3 mois suggère pour ces derniers un rôle important dans le phénomène précoce du remodelage musculaire chez le paraplégique.

La régulation de ces gènes en situation d'entraînements différents est encore à l'étude, certaines formes d'entraînements intensifs augmentant leur activité.

Abstract

Muscle atrophy may result from injuries involving the nerve, the muscle, the bone or the tendon, as well as metabolic disease.

Ultrasound, computed tomography or magnetic resonance imaging are the gold standards for measuring the level of atrophy. The simple measure of the perimeter of a member is a bad indicator especially in early stage, due to oedema.

Muscle disuse atrophy, caused by accelerated proteolysis, is predominantly due to activation of the ATP-dependant ubiquitin/proteasome pathway. Following the characterization of this catabolic system, it was shown that two genes, called atrogin-1 and MuRF-1, were excellent predictors of the level of atrophy. In humans, these genes are regulated differently depending on the model of atrophy studied. For instance, atrogin-1 and MuRF1 are increased in human paraplegic patients as early as 2–5 days after trauma and this increase is transient, with both atrogin-1 and MuRF1 reduced in paraplegic patients when measured as late as 3 months after trauma. This transient increase in atrogin-1 and MuRF1 suggests that they may be important in the early skeletal muscle remodelling that occurs in conditions such as paraplegia.

The regulation of these genes following different training programs is still under investigation, some forms of intensive training enhancing their activity. Understanding the signaling mechanisms by which exercise may up- and/or downregulate atrogin-1 and MuRF1 is vital for our understanding of how these key genes regulate skeletal muscle mass. This knowledge will have implications for clinical rehabilitation and the future development of pharmacological interventions.

Schweizerische Zeitschrift für «Sportmedizin und Sporttraumatologie» 59 (1), 14–17, 2011

Introduction

L'atrophie musculaire est définie comme une diminution de la masse d'un muscle. Elle peut être faible ou forte, importante, durable, voire définitive.

Elle entraîne inmanquablement une perte de force musculaire qui va modifier la performance.

Ce symptôme est même classé dans l'ICD-10 sous M62.5. Lorsque l'on s'attache à déterminer l'étiologie d'une atrophie musculaire, on s'aperçoit qu'une multitude de causes sont concernées, nous permettant ainsi de classer les atrophies musculaires en fonction de l'élément déclenchant.

Ainsi observe-t-on des atrophies musculaires lors de lésions de nerf ou d'affections neurologiques diverses (par perte de l'innervation motrice).

Les atteintes les plus démonstratives se voient dans des affections telles que la poliomyélite, la sclérose latérale amyotrophique, les amyotrophies spinales progressives, les syndromes compressifs de nerf (nerf médian, nerf ulnaire). On peut même observer des formes très focalisées comme dans le syndrome de Parsonage-Turner (plexiopathie inflammatoire aiguë du plexus brachial de cause inconnue).

Une autre cause d'amyotrophie grave résulte d'une lésion médullaire qu'elle soit d'origine traumatique ou tumorale.

Il existe également des atrophies musculaires issues d'affections cachexisantes, telles que néoplasies terminales, maladies métaboliques graves, myopathies toxiques ou inflammatoires, myopathies des soins intensifs.

Un autre chapitre étiologique couvre la sarcopénie où l'atrophie musculaire devient partie intégrante du processus de vieillissement.

Enfin, nous terminerons par l'étiologie la plus concernée en médecine du sport: il s'agit de l'atrophie ab inusu qui accompagne toute fracture de membre ou de rachis, toute entorse, tout traumatisme musculaire ou tendineux grave.

Les dernières statistiques Suva (statistiques LAA de tous les assureurs 2003 à 2007) font mention de 761 920 accidents, parmi lesquels 157 439 concernaient le sport. Parmi ces derniers, 49 004 étaient des fractures et 50 802 des entorses, foulures ou déchirures de tendons. Autant donc de situations dans lesquelles on va observer une atrophie musculaire d'importance inégale, amenant une perte de la fonction et qu'il faudra rééduquer. On peut d'ailleurs se poser la question de savoir si l'atrophie ab inusu qui suit un traumatisme osseux ou articulaire n'est pas une sorte de réaction de

protection de la zone lésée, la perte rapide de force empêchant des mouvements extrêmes susceptibles d'aggraver l'atteinte.

Evaluation

Par quelle méthode peut-on évaluer l'importance de l'atrophie musculaire? La mesure d'une conséquence de l'atrophie, soit la perte de force ne nous renseigne pas sur le degré d'atrophie. On observe ainsi certains muscles atrophiques capables de développer une force conséquente.

La mesure du périmètre du membre est également sujette à caution, celle-ci étant en général surévaluée dans la phase précoce (œdème péri-lésionnel) masquant une atrophie musculaire déjà bien avancée.

En fait, seule la mesure de la masse musculaire totale par DPX ou la mesure de la tranche de section du membre par CT-scan, US ou IRM sont des méthodes scientifiques rigoureuses, permettant de donner une image réelle de la situation.

Qu'en est-il des mécanismes amenant une atrophie musculaire?

L'on peut aisément comprendre qu'une lésion par écrasement ou par section d'un nerf entraîne en raison de la perte d'innervation une atrophie musculaire. Mais le mécanisme inductif touche le nerf ou le muscle lui-même. Quelle cascade d'événements va faire que le muscle s'atrophie? Pour le comprendre, il faut entrer dans le domaine de la biologie moléculaire.

La masse musculaire est déterminée par un équilibre fragile entre la synthèse et la dégradation des protéines. En situation d'atrophie, cet équilibre est rompu et la balance penche du côté de la dégradation. Deux hypothèses simples ont été avancées pour expliquer ce phénomène. L'atrophie musculaire serait causée soit par une diminution de la synthèse protéique (anabolisme) soit il s'agirait plutôt d'une augmentation de la dégradation, également appelée catabolisme. De récents travaux tendraient à prouver qu'en situation d'atrophie c'est une combinaison de ces deux phénomènes qui agit [1].

Dès lors, il devenait primordial de mieux comprendre les mécanismes moléculaires qui contrôlent l'anabolisme et le catabolisme. De nombreuses études ont permis d'identifier différentes voies de signalisation intracellulaires responsables du contrôle de la masse musculaire. Ces cibles sont présentées ci-après avec leur implication dans différents modèles d'atrophie chez l'homme.

Akt: une protéine au carrefour de l'anabolisme et du catabolisme.

Akt, également appelé protéine kinase B (PKB), appartient à la famille des sérine/thréonine kinases. Ces enzymes catalysent la phosphorylation des résidus séryls et thréonyls de protéines transmembranaires ou cytosoliques. Ce mécanisme permet à Akt de contrôler un grand nombre de cibles ayant des fonctions physiologiques diverses et variées. De récents travaux combinant une approche pharmacologique et des manipulations génétiques ont démontré dans des modèles cellulaires ou chez le rongeur que Akt joue un rôle central dans le contrôle de l'atrophie [2] et de l'hypertrophie musculaire [3]. En effet, Akt est activé par une série de cascades de signaux intracellulaires impliquant notamment les hormones polypeptidiques de la famille des IGF (abréviation de insulin-like growth factor) [3]. Les IGF ont une structure chimique semblable à celle de l'insuline et leur effet anabolique a été démontré dans un modèle de souris sur exprimant la protéine IGF-1 [4]. Il est maintenant clairement établi que IGF-1 agit via Akt pour promouvoir la synthèse protéique dans le muscle squelettique [5].

Situées en aval d'Akt dans la voie de signalisation, on trouve un certain nombre de protéines impliquées dans le contrôle de l'anabolisme. Ainsi, la phosphorylation de la glycogène synthase kinase (GSK-3^{*}) par Akt lève son effet inhibiteur sur des facteurs contrôlant l'initiation de la traduction [6]. Un autre membre de la famille des sérine/thréonine kinases appelé mTOR pour mammalian target of rapamycin est également activé par Akt. L'enzyme mTOR régule un large panel de mécanismes physiologiques qui vont de

la croissance cellulaire au contrôle de l'apoptose en passant par la motilité cellulaire. mTOR a de plus été décrit comme un puissant régulateur de la synthèse protéique de par son contrôle sur certains activateurs de la traduction (p70S6K et PHAS-1) [7]. Considérées dans leur ensemble, ces observations démontrent que les voies Akt/GSK-3^{*} et Akt/mTOR sont des régulateurs importants de la masse musculaire (fig. 1).

Cependant, la découverte majeure qui établit Akt comme un acteur incontournable dans le contrôle de la masse musculaire découla certainement des travaux effectués en 2001 par le laboratoire du Dr David J. Glass [2]. Ce groupe de recherche travaillait sur la régulation de l'activité du système protéolytique ubiquitin/proteasome dépendant de l'ATP. Il s'agit d'un système catabolique responsable de la dégradation naturelle de protéines tronquées ou abîmées. Nous reviendrons plus en détail sur cet élément dans le paragraphe «systèmes protéolytiques». Glass démontra que Akt pouvait également exercer un contrôle sur ce système protéolytique en réduisant l'expression de gènes nécessaires au processus de dégradation. En effet, en phosphorylant le facteur de transcription FoXO (forkhead transcription factor), Akt annule la capacité de translocation de ce dernier du cytoplasme vers le noyau. Ce faisant FoXO est incapable d'initier la transcription des gènes de l'atrophie et par conséquent le catabolisme est réduit (fig. 1).

Activité d'Akt en situation d'atrophie

Etant donné l'augmentation du niveau d'activité d'Akt en situation d'hypertrophie [3], les chercheurs se sont tout naturellement intéressés à la régulation d'Akt lorsque le muscle s'atrophie. La grande majorité des travaux effectués in vitro ou in vivo chez le rongeur, utilisant des modèles d'affections neurologiques [8], de traumatisme [9] ou de septicémie [10], montrent un pattern identique avec une réduction significative de l'activité d'Akt. De même la diminution du niveau de synthèse protéique en situation d'atrophie est parfaitement corrélée avec le niveau de phosphorylation des cibles situées en aval d'Akt, notamment p70S6K et PHAS-1 [3].

Dans le muscle humain, par contre, les résultats sont nettement plus contrastés. En effet, si une maladie neurodégénérative [8], une lésion médullaire [11] ou une période prolongée de dés-entraînement [12] conduit à une réduction de l'activité d'Akt, il n'en va pas de même chez les patients atteints de maladie pulmonaire obs-

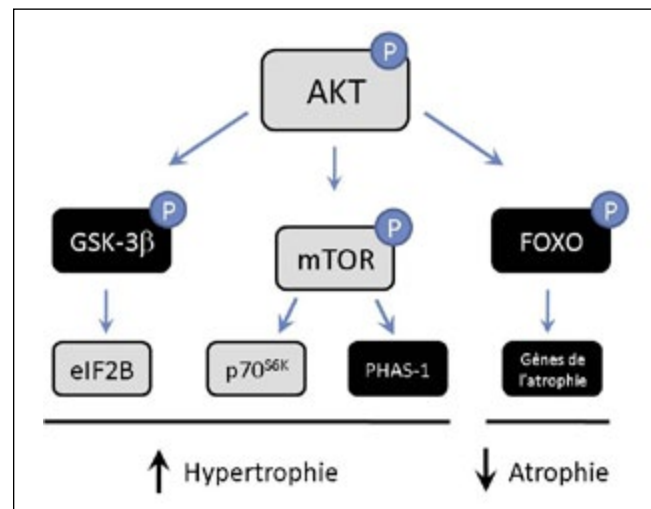


Figure 1: Voie de signalisation d'Akt régulant la synthèse et la dégradation de protéines. La phosphorylation (P) des différentes molécules par Akt peut résulter soit en leur activation (cases grises) soit en leur inactivation (cases noires). Cette cascade de signalisation permet l'activation de régulateurs positifs de la synthèse protéique (tels que eIF2B, eukaryotic initiation factor 2B et p70S6K, Ribosomal protein S6 kinase) ainsi que l'inhibition des régulateurs négatifs de la synthèse protéique (tel que PHAS-1, phosphorylated, heat and acid stable) ou des gènes qui contrôlent l'atrophie. (Adapté de Russell et al. 2010)

tructive chronique (MPOC) [13]. Chez ces patients, une atrophie musculaire conséquente se produit en dépit d'une augmentation significative de l'activité d'Akt. Il peut s'agir dans ce cas d'une tentative désespérée d'activation maximale de l'anabolisme dans le but de freiner la perte de masse musculaire. Ce modèle fait d'ailleurs l'objet actuellement de recherche approfondie afin de comprendre cette apparente contradiction. Dans le cas de la sarcopénie, les résultats obtenus tendent à démontrer que les personnes âgées ont une capacité ou une efficacité réduite à activer leur voie anabolique [14].

Ces résultats suggèrent qu'Akt représente une cible thérapeutique privilégiée dans le traitement de l'atrophie musculaire.

Les systèmes protéolytiques et l'atrophie musculaire

A l'autre extrémité de la balance et par opposition aux régulateurs de l'anabolisme, se trouvent les différents systèmes protéolytiques, responsables du catabolisme. Il existe dans le muscle un certain nombre d'enzymes ayant une activité protéolytique, citons parmi tant d'autres la famille des caplains qui sont des protéases dont l'activité est régulée par le calcium ou les enzymes lysosomiales spécialisées dans la dégradation des protéines transmembranaires.

Cependant au cours de ces dernières années, il est un système protéolytique qui a reçu une attention toute particulière, comme le démontre une liste de plus de 250 publications scientifiques dans le domaine: il s'agit du système ubiquitin/proteasome dépendant de l'ATP. Ce mécanisme de dégradation n'est pas nouveau en soi puisqu'il a été décrit pour la première fois à la fin des années 80 [15]. Il permet notamment de recycler des protéines abîmées ou tronquées. Comme son nom l'indique, il se compose de deux éléments principaux que sont l'ubiquitine et le protéasome. Le processus de dégradation se déroule en 2 étapes: dans un premier temps plusieurs molécules d'ubiquitine sont attachées de manière covalente à la protéine cible, puis cette dernière, ainsi «marquée», est dégradée par le protéasome. Le soudain intérêt pour ce système catabolique découle de la caractérisation de deux nouveaux gènes surexprimés en situations d'atrophie chez le rongeur. Atrogin-1 et MuRF-1 (Muscle Ring Finger) ont été découverts en 2001 par screening des gènes surexprimés dans le muscle dans différents modèles d'atrophie [3, 16]. Une analyse de leur séquence a permis de les classer dans une famille de protéines dont la fonction est d'attacher spécifiquement le substrat à la molécule d'ubiquitine. De là à affirmer que atrogin-1 et MuRF-1 sont des éléments essentiels au processus d'atrophie il n'y a qu'un pas qui sera franchi grâce aux travaux du Dr Sue Bodine de l'Université de Harvard [17]. Ce laboratoire a généré par manipulations génétiques une lignée de souris dépourvues d'atrogin-1 ou de MuRF-1 (souris «knock-out»). La suppression de ces gènes permettait de réduire de 50% la perte musculaire consécutive à la section du nerf sciatique. Ces résultats très prometteurs étaient encore appuyés par le fait que atrogin-1 et MuRF-1 sont spécifiquement exprimés dans le muscle squelettique et que leur niveau d'expression est directement corrélé à la sévérité de l'atrophie.

Tous ces éléments ont établi atrogin-1 et MuRF-1 comme les gènes principaux contrôlant l'atrophie musculaire, si bien que l'on y réfère maintenant en parlant d'«atrogenes».

Expression d'atrogin-1 et MuRF-1 en situation d'atrophie

Depuis leur découverte en 2001, le niveau d'expression des gènes de l'atrophie a été mesuré dans un grand nombre de modèles in vitro ou in vivo chez le rongeur, allant de la lésion médullaire à l'administration de corticoïdes. Toutes ces études ont montré une nette augmentation de l'expression des «atrogenes» en corrélation directe avec un accroissement du catabolisme.

Par contre, les études effectuées chez l'homme démontrent que les gènes de l'atrophie sont régulés différemment en fonction du modèle utilisé. En effet, si le jeûne prolongé induit une augmentation d'atrogin-1 chez le rongeur [16], il n'en va pas de même chez l'homme [18]. Des modèles variés tels que la sclérose latérale amyotrophique (SLA) [8], la MPOC [13] ou l'immobilisation d'un membre [19] ont tous en commun une augmentation significative

de l'expression des gènes de l'atrophie. A contrario, la sarcopénie [14] ou une lésion médullaire chronique [11] ne montre aucun accroissement du niveau des «atrogenes».

Ce dernier exemple concernant la lésion médullaire soulève un point intéressant. En effet, en phase aiguë d'atrophie chez des patients médullo-lésés, c'est-à-dire dans les 2 à 5 jours qui suivent l'accident, le niveau des gènes de l'atrophie est sensiblement augmenté pour revenir à un niveau basal 3 mois après le traumatisme. Cette modification transitoire de l'expression d'atrogin-1 et MuRF-1 suggère que ces derniers jouent un rôle important dans le phénomène précoce de remodelage du muscle chez le patient paraplégique.

La régulation paradoxale des «atrogenes» par l'entraînement

L'exercice en résistance est un modèle d'intervention capable d'accroître la synthèse protéique [20]. Etant donné que le niveau d'atrogin-1 et de MuRF-1 est augmenté en situation d'atrophie, il était attendu qu'un entraînement en résistance permettrait de réduire l'expression de ces deux gènes. Cependant, nous avons montré que 8 semaines d'entraînement, réalisées à 85–95% de la force maximum, induisent une augmentation significative des «atrogenes» [12]. Par contre un exercice aigu d'intensité modérée consistant en trois à huit séries de 10 répétitions à 60–80% de la répétition maximale produit une diminution d'atrogin-1 environ 24 h après l'exercice [21]. De plus, il semble que la régulation d'atrogin-1 et MuRF-1 dépende non seulement du mode et de l'intensité des exercices, mais également du niveau d'entraînement des volontaires [22].

À ce jour, aucune étude n'a émis d'hypothèses quant à la régulation différentielle des gènes de l'atrophie en fonction du mode d'entraînement.

Comprendre les mécanismes par lesquels l'exercice physique contrôle l'expression d'atrogin-1 et MuRF-1 est vital pour développer des traitements de réadaptation ou des interventions pharmacologiques efficaces.

Adresse pour la correspondance:

Bertrand Léger, Institut de réadaptation-réinsertion, Av. Gd Champsec 90, 1950 Sion (CH), bertrand.leger@crr-suva.ch

Bibliographie

- 1 Tesch P.A. et al. Skeletal muscle proteolysis in response to short-term unloading in humans. *J. Appl. Physiol.*, 2008. 105(3): p. 902–906.
- 2 Stitt T.N. et al. The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. *Mol. Cell.*, 2004. 14(3): p. 395–403.
- 3 Bodine S.C. et al. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nat. Cell Biol.*, 2001. 3(11): p. 1014–1019.
- 4 Hayashi S. et al. Sequence of IGF-I, IGF-II, and HGF expression in regenerating skeletal muscle. *Histochem. Cell Biol.*, 2004. 122(5): p. 427–434.
- 5 Glass D.J. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2005. 37(10): p. 1974–1984.
- 6 Rhoads R.E. Signal transduction pathways that regulate eukaryotic protein synthesis. *J. Biol. Chem.*, 1999. 274(43): p. 30337–30340.
- 7 Hay N., Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev.*, 2004. 18(16): p. 1926–1945.
- 8 Léger B. et al. Human skeletal muscle atrophy in amyotrophic lateral sclerosis reveals a reduction in Akt and an increase in atrogin-1. *Faseb. J.*, 2006. 20(3): p. 583–585.
- 9 Crossland H. et al. A potential role for Akt/FOXO signalling in both protein loss and the impairment of muscle carbohydrate oxidation during sepsis in rodent skeletal muscle. *J. Physiol.*, 2008. 586(Pt 22): p. 5589–5600.
- 10 Pallafacchina G. et al. A protein kinase B-dependent and rapamycin-sensitive pathway controls skeletal muscle growth but not fiber type specification. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002. 99(14): p. 9213–9218.

- 11 Leger B. et al. Atrogin-1, MuRF1, and FoxO, as well as phosphorylated GSK-3beta and 4E-BP1 are reduced in skeletal muscle of chronic spinal cord-injured patients. *Muscle Nerve*, 2009. 40(1): p. 69–78.
- 12 Leger B. et al. Akt signalling through GSK-3beta, mTOR and Foxo1 is involved in human skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *J. Physiol.*, 2006. 576(Pt 3): p. 923–933.
- 13 Doucet M. et al. Muscle atrophy and hypertrophy signaling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007. 176(3): p. 261–269.
- 14 Leger B. et al. Human sarcopenia reveals an increase in SOCS-3 and myostatin and a reduced efficiency of Akt phosphorylation. *Rejuvenation Res.*, 2008. 11(1): p. 163–175B.
- 15 Ciechanover A. et al. Characterization of the heat-stable polypeptide of the ATP-dependent proteolytic system from reticulocytes. *J. Biol. Chem.*, 1980. 255(16): p. 7525–7528.
- 16 Gomes M.D. et al. Atrogin-1, a muscle-specific F-box protein highly expressed during muscle atrophy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2001. 98(25): p. 14440–14445.
- 17 Bodine S.C. et al. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science*, 2001. 294(5547): p. 1704–1708.
- 18 Larsen A.E. et al. Actions of short-term fasting on human skeletal muscle myogenic and atrogenic gene expression. *Ann. Nutr. Metab.*, 2006. 50(5): p. 476–481.
- 19 Jones S.W. et al. Disuse atrophy and exercise rehabilitation in humans profoundly affects the expression of genes associated with the regulation of skeletal muscle mass. *Faseb. J.*, 2004. 18(9): p. 1025–1027.
- 20 Phillips S.M. et al. Mixed muscle protein synthesis and breakdown after resistance exercise in humans. *Am. J. Physiol.*, 1997. 273(1 Pt 1): p. E99–107.
- 21 Louis E. et al. Time course of proteolytic, cytokine, and myostatin gene expression after acute exercise in human skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.*, 2007. 103(5): p. 1744–1751.
- 22 Coffey V.G. et al. Interaction of contractile activity and training history on mRNA abundance in skeletal muscle from trained athletes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2006. 290(5): p. E849–855.