



Les sciences du sport progressent à toute vitesse. Les chercheurs viennent ainsi de mettre la main sur une substance qui pourrait bien révolutionner l'entraînement. Son nom est évocateur. Elle s'appelle *musclin*!

# Musclin

## à la conquête

Teddy Riner,  
tombé dans  
la marmite

**O**n le savait, le tissu musculaire fait preuve d'une plasticité étonnante. En cas de destruction de ses myofibrilles constitutifs, il est tout à fait capable de se régénérer en quelques jours. Il peut aussi s'adapter aux contraintes de l'environnement. Faites des exercices en force. Vous verrez vos muscles s'étoffer peu à peu.

Entraînez-vous en endurance. Là encore, ils se transforment. Mais plutôt que de gagner du volume, ce qui serait préjudiciable à la performance, ils développent des filières d'oxydation plus efficaces de façon à produire plus d'énergie dans la durée. Tout cela, on le savait déjà. On n'ignorait pas non plus que les muscles sont capables d'exprimer leur détresse dès lors qu'on exige d'eux des efforts au-delà

de leurs capacités d'encaissement. Ils libèrent alors des ions hydrogènes ( $H^+$ ) responsables en partie de ces douleurs paralysantes qu'on ressent par exemple à l'issue d'un 400 mètres. En revanche, on ignorait que les muscles pouvaient également se comporter comme des glandes endocrines et produire des substances comparables à des hormones qui sont ensuite larguées dans la circulation pour

aminés. D'apparence modeste, elles seraient néanmoins à l'origine de nombreux bienfaits habituellement attribués au sport. Prenons le cas d'«*irisin*», une myokine dont le nom évoque celui d'une divinité grecque. Iris était la messagère de la déesse Héra, comme Hermès était le messager de Zeus. Elle était chargée de transmettre les messages d'Héra aux humains, ce qui impliquait pour elle d'entretenir sa masse musculaire et être aussi capable de brûler un maximum de graisses



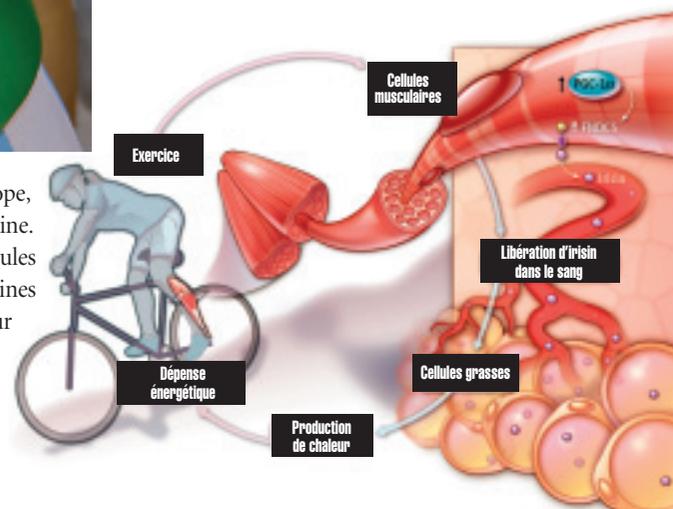
# du monde



pour tenir le coup de ses longs voyages entre cieux et Terre. D'où l'analogie avec irisin. Cette substance prévient la sarcopénie. Elle empêche donc la fonte musculaire qui se produit souvent lorsqu'on prend de l'âge. Irisin participe en outre à ralentir la fabrication des acides gras et à accélérer leur consommation. Elle commande aussi la régénération musculaire. Elle régule la production de cytokines pro-inflammatoires. Bref, elle constitue le premier maillon d'une longue chaîne de réactions qui aboutit à rendre finalement le corps du sportif plus svelte et plus robuste. Une vraie déesse, nom de Zeus!

agir sur des organes distants comme le foie ou le cerveau. Ce faisant, ils sont capables de réguler un tas de fonctions essentielles à la survie comme la perception de la douleur ou le stockage des graisses. La découverte de ces nouvelles substances a enrichi le vocabulaire scientifique d'un nouveau mot: myokines (1). Ce terme générique englobe toutes les substances libérées par le muscle

à l'effort. Sous l'œil du microscope, ces myokines ne paient pas de mine. Certaines sont des petites molécules qui ressemblent un peu aux cytokines du système immunitaire. D'où leur nom! Elles peuvent aussi se présenter sous forme de peptides, c'est-à-dire des petites molécules composées de quelques acides



Myostatine, le "meuh"  
est l'ennemi du bien



## Au rendez-vous des impotents

Irisin n'est pas seule en piste. Elle possède notamment une cousine célèbre: la «*myostatine*». Eh oui, la myostatine fait partie des myokines, c'est-à-dire de ces substances produites par le muscle et libérées dans le sang. Les deux molécules se ressemblent pas mal. Mais leurs rôles dans l'organisme diffèrent du tout au tout. L'irisin favorise la prise de masse musculaire alors que la myostatine bride cette croissance afin d'empêcher une hypertrophie non contrôlée. D'ailleurs lorsqu'on inhibe sa production, les muscles gonflent exagérément et on finit par ressembler aux bovins de la race dégénérée «*blanc bleu belge*» destinés à la boucherie. Cette perspective effraierait n'importe quelle personne sensée. En revanche, elle fascine les adeptes du culturisme, littéralement obsédés par la prise de masse maigre. Certains cherchent d'ailleurs à se procurer des médicaments inhibiteurs de myostatine en dépit des interdictions prônées par l'Agence mondiale antidopage. A la différence de l'irisin dont le taux s'élève à l'effort, la production de myostatine baisse en réponse à un entraînement. Donc finalement les deux molécules agissent de concert. Il y a quelques années, les chercheurs en pharmacologie espéraient pouvoir

exploiter ces mécanismes pour venir en aide aux patients souffrant notamment de pathologies musculaires. Ils travaillaient sur la mise au point de nouveaux médicaments pour lever l'inhibition induite par la myostatine et permettre ainsi la relance de l'anabolisme musculaire. Ils durent déchanter en constatant que les gains de masse musculaire obtenus par ce procédé ne s'accompagnaient pas d'une augmentation proportionnelle de la force. La machinerie contractile se développait, certes. Mais les fibres rendues énormes

par le traitement étaient incapables de se contracter efficacement, le coût en ATP pour un niveau de force produite se dégradant aussi très nettement. Chez les fameux bovins «*culards*» dont nous parlions plus haut, on observe par exemple que les mâles n'arrivent pas à se dresser sur leurs pattes arrière pour couvrir les femelles. Trop lourds! Bref cette musculature plantureuse ne sert à rien. D'autant qu'elle se caractérise en outre par un taux plus faible de mitochondries au sein des fibres, donc une grande vulnérabilité à la



fatigue. En résumé, l'inhibition de la myostatine permet de changer de gabarit. C'est pratiquement tout (\*). Opter pour cette solution reviendrait en somme, pour un industriel, à fabriquer des usines immenses, sans ouvriers et sans énergie pour les faire tourner. Bien entendu, on peut songer à mettre en place des programmes spécifiques pour pallier ces handicaps. Des travaux ont déjà montré qu'un entraînement parallèle en endurance permettait d'améliorer les troubles métaboliques induits par une inhibition de la myostatine (2). Mais cela complique méchamment les choses et, au bout du compte, il n'est pas du tout certain que cette classe de médicaments présente un quelconque intérêt. Les chercheurs s'apprêtaient à laisser tomber la piste myostatine lorsqu'ils découvrirent d'autres myokines qui pourraient peut-être procurer d'autres avantages sans encourir d'inconvénients aussi importants. Au premier rang de celles-ci se trouve le fameux peptide nommé «*musclin*»!

(\*) L'inhibition totale de myostatine ne présente pas d'intérêt au plan sportif. Les scientifiques sont plus circonspects dès lors qu'on évoque une délétion partielle du gène. Cette particularité pourrait s'accompagner d'une hypertrophie musculaire modérée (25%) et d'un gain de performance en sprint. En tout cas, les éleveurs de lévriers de course en sont convaincus. Dès l'âge de 18 mois, les chiots sont «*testés*» et on ne garde que ceux qui présentent deux allèles différents: un fonctionnel et l'autre pas!



## La myokine est humaine

Tout commence au Japon en 2004 lorsque le Docteur Yoshiki Nishizawa (Université d'Osaka) identifie une substance bioactive dans des cellules musculaires en culture et décide de la baptiser du nom de «*musclin*» (3). A l'heure de cette découverte, on ignorait évidemment tout de la chaîne de réactions dans laquelle cette substance intervenait. Pourtant lorsqu'on relit les papiers de l'époque, on est frappé par la pertinence des intuitions de Nishizawa. Dès le début,

il subodore que musclin possède un lien avec le métabolisme du glucose. Très vite, il découvre aussi son mode de régulation et l'importance des protéines nommées FOXO (lire encadré). L'histoire rebondit en 2007 lorsqu'une équipe française dirigée par le professeur Xavier Bigard met en évidence que les ARN messagers de musclin sont majoritairement présents au sein des fibres musculaires rapides. Cela signifie en d'autres termes que les taux varient beaucoup selon les individus. On sait que la répartition entre fibres lentes et fibres rapides dépend essentiellement de la génétique. On en conclut que certaines personnes sont naturellement grosses productrices naturelles de musclin, tandis que d'autres sont plus parcimonieuses. Voilà qui explique bien des choses. Le mode de vie compte également. En période d'immobilisation forcée, la transformation de fibres lentes en fibres rapides se traduit par une augmentation de la production des ARN messagers de musclin. A l'inverse, on peut aussi diminuer cette production en entraînant les muscles avec un programme appelé «*surcharge fonctionnelle*» qui consiste en une ablation des muscles synergiques pour augmenter le travail de ceux qu'on décide de garder (4). Sur la base de ces premiers travaux, on a pensé que musclin était défavorable au développement des qualités d'endurance et bénéficiait plutôt aux adaptations qui se mettent en place à la suite d'un entraînement en force. Quelques doutes persistaient cependant car le modèle de surcharge n'est pas tout à fait un modèle d'entraînement en endurance. Il n'empêche. Musclin traînait alors cette réputation. A tort. Une série de publications récentes révèle une tout autre réalité. Musclin intéresse aussi l'aérobie!

### FOXO, AU PIED!

Les protéines FOXO portent ce nom rigolo en hommage à leur forme étrange. On dirait une boîte surmontée d'une fourchette. En anglais cela donne «*forkheadbox class O*» ou FOXO. Elles sont présentes dans le noyau des cellules où elles officient comme facteurs de transcription. Leur boulot? Elles doivent activer ou inhiber les gènes en fonction des besoins de l'organisme. Les FOXO sont surtout impliqués dans la fabrication de protéines musculaires ayant un rôle dans le catabolisme (1). Lors d'un exercice intense, leur concentration augmente et il s'ensuit une large destruction d'éléments cellulaires. En clair, ces FOXO participent aux courbatures qui surviennent au surlendemain d'un effort exceptionnel. On pourrait leur en vouloir. En réalité, ce travail d'anéantissement est nécessaire pour permettre ensuite la reconstruction d'un muscle plus solide et plus performant. Très étrangement, ces protéines FOXO sont aussi responsables de l'inhibition du processus d'angiogenèse, c'est-à-dire la fabrication de nouveaux capillaires sanguins autour du muscle. De ce fait, elles empêchent l'augmentation de l'apport de nutriments et d'oxygène à l'exercice. Du moins, c'est comme cela que ça se passe chez les personnes sédentaires qui commencent l'entraînement. Au bout d'un certain temps, chez les sportifs, on observe que leur concentration diminue en réponse aux efforts et donc qu'ils limitent ainsi la phase de destruction cellulaire et laissent place à la fabrication de nouveaux capillaires (2). Enfin, l'une des protéines de cette famille (FOXO1) inhibe le gène qui code pour la synthèse de musclin. Au bout du compte, on comprend que l'entraînement régulier favorise tout à la fois la baisse de FOXO, la préservation des cellules musculaires et leur bonne oxygénation. L'effet est assez rapide. Dans les études sur les souris, quelques jours suffisaient pour qu'on observe une régression des taux de FOXO dans le noyau.



(1) FoxO transcription factors: their roles in the maintenance of skeletal muscle homeostasis, par Sanchez AMJ et al. dans *Cellular and Molecular Life Science*, mai 2014.

(2) FoxO transcription factors and endurance training: a role for FoxO1 and 3 in exercise-induced angiogenesis, par Sanchez AMJ dans *The Journal of Physiology*, janvier 2015.



## Quand les souris accouchent d'une montagne

Cette fois, l'avancée est venue des Etats-Unis et plus précisément du laboratoire du professeur Leonid Zingman de l'Université d'Iowa. Il a mesuré les niveaux protéiques de musclin chez deux groupes de souris (5). Les premières constituaient le groupe contrôle et ne devaient rien faire sinon vaquer à leurs occupations habituelles de souris de laboratoire, ce qui inclut de tourner en rond dans une cage, se disputer avec ses voisins, s'user

les dents contre les barreaux, copuler et manger. Pour les souris du second groupe, vous l'aurez compris, le programme était un peu plus exigeant. Chaque jour, elles faisaient une séance de course de 45 minutes sur tapis roulant. Après 5 jours, les auteurs notèrent une nette augmentation de la production de musclin chez les souris sportives. Voilà qui confirmait que le peptide était bel et bien produit par le muscle à l'effort. Une partie de la substance restait à l'intérieur des tissus. L'autre était larguée dans le compartiment sanguin, ce qui laisse supposer des fonctions annexes sur d'autres organes. Mais pour comprendre leur rôle, les auteurs ont créé des souris transgéniques qui, à défaut de posséder encore les circuits adéquats, étaient incapables de produire cette fameuse musclin. Les chercheurs tentèrent de les entraîner comme les souris du deuxième groupe. Echech! Ces souris ne manquaient pas de bonne

volonté. Mais leurs performances restaient très en-deçà de celles de leurs congénères en bonne santé. En clair, elles étaient incapables de tenir la cadence. On comprit vite pourquoi. L'analyse de la composition cellulaire a montré que ces souris possédaient moins de mitochondries musculaires et donc se trouvaient assez vite en défaut d'énergie à l'effort. Les auteurs eurent ensuite l'idée ingénieuse de perfuser les muscles de ces souris avec des peptides musclin. Allaient-elles se remettre à tourner à plein régime? Exactement! Dès la mise en place du traitement, le niveau de performance revenait à la normale. Musclin joue donc un rôle déterminant dans l'adaptation de la fibre musculaire aux contraintes en endurance. Un détail qui pourrait avoir d'immenses répercussions à l'avenir. Mais ne nous emballons pas. Pour l'instant, les études n'ont eu lieu que sur les animaux de laboratoire. Rien sur les humains! Ce qui n'em-

## ATELIER BRICOLAGE

Dans l'article, on fait référence aux études menées par le professeur Zingman aux Etats-Unis où l'on utilise des souris transgéniques que l'on a sciemment rendues incapables de produire encore le moindre musclin, par délétion du gène. Ces souris sont très précieuses pour mener des expériences. Evidemment l'opération inverse aurait plus de mérite. Plutôt que de supprimer un gène fonctionnel, on corrigerait un gène défectueux. Cela permettrait de guérir les nombreuses maladies rares (plus de 8000) qui font, pour certaines, des ravages à l'échelle planétaire (nb: elles concerneraient entre 6 et 8% de la population mondiale et parmi elles, de nombreuses ont une origine génétique). Comment faire? Actuellement, trois méthodes se partagent les suffrages. Dans la première, on prélève des cellules sur le patient. On les modifie en laboratoire en leur greffant du matériel génétique. Puis on les réintroduit dans l'organisme directement au contact de leurs congénères ou dans des capsules en céramique que l'on place sous la peau et qui libéreront lentement leur contenu dans les semaines et les mois qui suivent. Cette méthode «*ex vivo*» fut la première à être testée, il y a 25 ans, sur des personnes souffrant d'un déficit d'une enzyme (l'adénosine désaminase ou ADA) qui rend le système immunitaire inopérant. Ces victimes, souvent très jeunes, doivent donc évoluer dans un environnement totalement stérile. A leur propos, on utilise l'expression «*enfant-bulle*». La deuxième façon de procéder ressemble à la première sauf qu'on ne passe plus par la phase de prélèvement. L'administration se fait directement dans des organes cibles (thérapie locale). Ce processus «*in vivo*» est évidemment plus facile à mettre en place. La question concerne le choix du site d'intervention. Théoriquement, on pourrait cibler n'importe quel organe. En pratique, on choisit le plus souvent le muscle strié squelettique qui présente l'avantage de limiter la prise de risques et, on le sait désormais, est capable de fabriquer à la demande quasiment n'importe quelle protéine dont on lui donnerait le code, qu'elle soit ou non initialement présente au sein de sa structure. Ainsi on peut parfaitement faire produire aux muscles de l'EPO, de l'IGF-1, ou des protéines PPAR- $\delta$  et améliorer par conséquent leurs performances sportives. Ce que démontrent plusieurs études menées sur des rongeurs. Attention tout de même! Les risques d'une telle intervention sont énormes, notamment les cancers qui surviennent très régulièrement dès lors que des équilibres sont rompus. Enfin, on peut aussi procéder de façon beaucoup plus radicale en introdui-



## Astronaute malgré lui

sant le gène dans le sang (thérapie systémique). Pour assurer sa dissémination dans l'organisme, on l'intègre dans un virus capable de transférer son génome ainsi modifié dans le génome de la cellule hôte. On espère instaurer ainsi une correction du défaut génétique dans les cent mille milliards de cellules qui constituent notre corps. Le pari est extrêmement audacieux, cette technique demeure cependant bien plus rare et à ce stade, on limiterait prudemment la sphère des expériences au seul monde animal. Jusqu'à quand?



**Esma Aydemir  
en panne de myokines!**

pêche pas de fantasmer sur de possibles effets thérapeutiques dans le cadre de pathologies musculaires. Comme pour les souris transgéniques, il se pourrait qu'une prescription de musclin entraîne un regain de force chez des personnes très affaiblies. Peut-être même cela pourrait-il booster les performances au-delà des niveaux naturels? Voilà qui fait sûrement rêver les partisans du transhumanisme. Et cauchemarder les responsables de la lutte contre le dopage! Il serait très étonnant en effet que personne ne songe à tester le produit sur des sportifs dans le secret des laboratoires clandestins. D'autant qu'il semble présenter encore d'autres avantages.

## Le retour des brûleurs de graisse

Lors de travaux encore plus récents, l'équipe du professeur Zingman a éclairci un autre mystère entourant cette fois-ci le lien existant entre musclin et l'utilisation des graisses par nos muscles (6). Depuis des années, ces scientifiques s'intéressaient au lien entre le surpoids et le fonctionnement d'une pompe ionique présente à la surface des membranes des cellules musculaires de souris. Sans entrer dans trop de détails, disons que cette pompe sert à faire passer du sodium et

du potassium de part et d'autre de la membrane cellulaire afin de garantir le déséquilibre ionique nécessaire à la contraction. Or les chercheurs avaient observé que lorsque ces pompes étaient perturbées par un stress quelconque, le taux de musclin augmentait brutalement, ce qui se traduisait par une plus forte consommation des graisses. Au bout du compte, on pouvait même établir le lien direct entre l'activité de ces pompes et le stockage des adipocytes. Les souris qui faisaient beaucoup de musclin présentaient des adipocytes moins remplis que les souris du groupe contrôle. Nous voilà donc face à une substance qui 1/ accroît la masse musculaire, 2/ améliore l'endurance et 3/ permettrait de perdre du poids. On comprend l'attrait qu'elle suscite dans la communauté des chercheurs. Depuis peu, Zingman et ses collaborateurs osent d'ailleurs évoquer les perspectives prometteuses de son usage dans des pathologies telles que l'obésité ou le diabète! Prudence tout de même. La structure moléculaire de musclin est très proche de celles des peptides natriurétiques qui régulent la pression artérielle. On peut craindre qu'une perturbation de ces filières altère les fonctions cardiaque et rénale (7). Et peut-être même la sensibilité à l'insuline (8)! Ces dangers ne sont pas ignorés des médecins et

ils prendront vraisemblablement ce risque en considération au moment de passer aux phases de tests. Mais les autres? Comme à la fin du chapitre précédent, on ne peut évidemment s'empêcher de songer à des possibles détournements à des fins de dopage avec à la clé, peut-être des exploits surhumains, peut-être des catastrophes, ou plus vraisemblablement les deux. Ce qui est sûr, c'est que nous entendrons encore parler de musclin dans les années à venir.

**Anthony MJ Sanchez  
(Université de Perpignan, Font-Romeu),  
Robin Candau (Université de Montpellier)**



**Avec ses 106 kilos, Adebayo Akinfenwa, aujourd'hui au Wycombe Wanderers en quatrième division anglaise, est le plus gros footballeur professionnel au monde. Pas le plus maladroit!**

### Bibliographie

- (1) *The role of myokines in muscle health and disease*, par Lightfoot AP et al., dans *Current opinion in rheumatology*, août 2016.
- (2) *Myostatin tilts the balance between skeletal muscle size, function and metabolism*, par Matsakas A, dans *Experimental Physiology*, mars 2014.
- (3) *Musclin, a novel skeletal muscle-derived secretory factor*, par Nishizawa H et al., dans *The Journal of Biological Chemistry*, mai 2004.
- (4) *Musclin gene expression is strongly related to fast-glycolytic phenotype*, par Bigard X et al. dans *Biochemical and Biophysical Research Communications*, février 2007.
- (5) *Musclin is an activity-stimulated myokine that enhances physical endurance*, par Subbotin E et Zingman IV dans *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, décembre 2015.
- (6) *Disruption of ATP-sensitive potassium channel function in skeletal muscles promotes production and secretion of Musclin*, par Zingman IV et al. dans *Biochemical and Biophysical Research Communications*, février 2016.
- (7) *Role of musclin in the pathogenesis of hypertension in rat*, par Li YX et al. dans *PLoS One*, août 2013.
- (8) *Exercise improved lipid metabolism and insulin sensitivity in rats fed a high-fat diet by regulating glucose transporter 4 (GLUT4) and musclin expression*, par Yu Jet al. dans *Brazilian Journal Of Medical and Biological Research*, avril 2016.