La complainte des vieux muscles

Chaque organe vieillit à sa manière. Avec l'âge, on se plaint souvent de ces petites raideurs qui trahissent à leur façon l'usure articulaire. On se désole aussi des plissures de la peau qui se creusent avec les années. Puis viennent les failles de la mémoire, la chute des cheveux, la plus grande fatigabilité du cœur. Et les muscles: comment supportent-ils l'outrage du temps?

En octobre dernier, Jeannie Rice a pulvérisé de sept minutes le record du monde sur marathon de la catégorie 70-74: 3 heures, 27 minutes et 50 secondes.

Pendant longtemps, on a eu tendance à opposer les organes complexes (foie, reins, poumons) à ce que l'on considérait plus sommairement comme de simples tissus (peau, graisse ou muscles). Puis on a découvert qu'organes et tissus étaient dotés de pouvoirs très similaires comme produire des substances qui s'apparentent à des hormones. Depuis lors, on insiste moins sur cette différence entre organes et tissus et il n'est pas rare qu'on présente au contraire la masse musculaire comme le plus gros de tous nos organes. Et pour cause! Les muscles représentent environ 45% du poids d'une personne jeune et sportive. Ils jouent aussi un rôle essentiel à chaque minute de notre vie. Grâce à eux, le sang circule, on digère, on respire. Ils nous permettent aussi de nous mouvoir en fonction des ordres de contraction ou de relâchement qui leur sont envoyés par le système nerveux. Ils participent enfin à la bonne santé générale de l'organisme en prévenant les déséquilibres homéostatiques à l'origine de maladies comme le diabète ou les pathologies cardiovasculaires. Nos muscles permettent tout cela. Mieux encore! Ils sont capables de s'adapter aux contraintes de la vie active avec une formidable plasticité. Un sportif

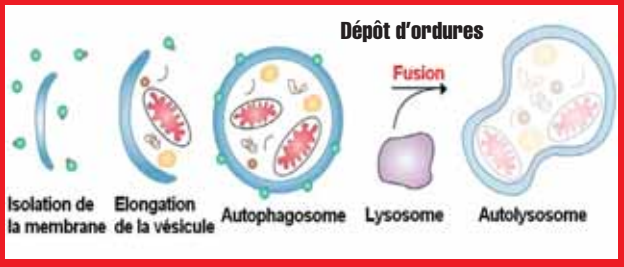
qui s'entraîne régulièrement verra effectivement sa masse musculaire se transformer en fonction des efforts fournis avec une augmentation du nombre et de la qualité des sarcomères s'il s'agit d'un entraînement en force, ou une multiplication des mitochondries si l'on privilégie plutôt les séances en endurance. Extraordinaire! Fabuleux! Beaucoup d'études essaient d'ailleurs de mieux comprendre les mécanismes qui guident ces adaptations, notamment ce processus appelé autophagie dont nous avons déjà parlé à de nombreuses reprises dans ces pages (*). En clair, les muscles sont capables de se détruire pour se reconstruire ensuite plus solidement. Et c'est l'exercice physique qui sert alors de facteur déclenchant. Dans les minutes qui suivent la fin de l'effort, diverses mesures mettent en évidence une augmentation

(*) Lire *«Les muscles cannibales»* dans *Sport et Vie* n°125 et aussi *«Un cerveau propre et net»* dans *Sport et Vie* n°164

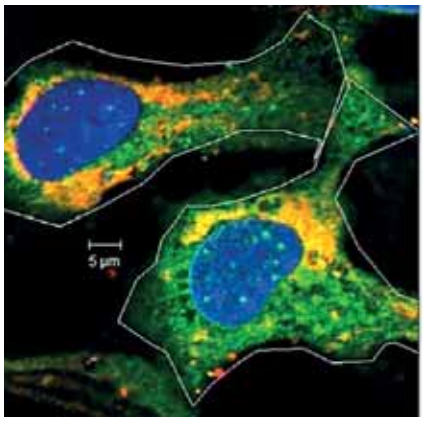
de la concentration de plusieurs substances actives dans ce travail de dépeçage cellulaire. Leur but est de récupérer les différents constituants afin de les réutiliser dans le cadre de nouveaux montages encore plus résistants. Tout cela donne l'impression que les muscles sont capables de renaître de leurs cendres exactement comme le phœnix, cet oiseau légendaire hérité de la mythologie persane. Une question se pose néanmoins: est-ce que cette capacité à se régénérer diminue avec les années? On peut se refaire une masse musculaire toute neuve après un gros effort, c'est entendu. Mais à combien de reprises à l'échelle d'une vie: dix fois, cent fois, mille fois, à l'infini? Voilà qui constitue un axe de recherche tout à fait passionnant et en prise directe avec les soucis de nombreux pratiquants qui s'inquiètent de voir leurs muscles se flétrir au fil du temps et qui se demandent s'il ne serait pas plus sage de commencer à lever un peu le pied.

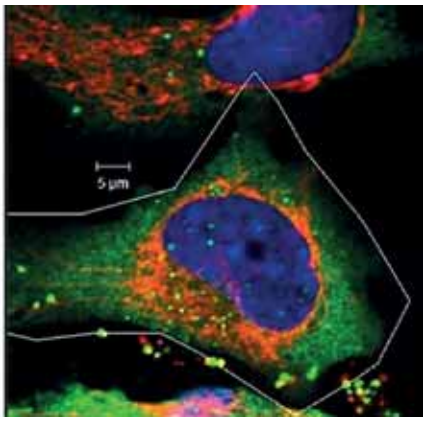
UNE HISTOIRE SANS FLUX

Pour se représenter l'autophagie, c'est-à-dire la capacité du muscle à digérer lui-même ses propres constituants, rien ne marche aussi bien que se souvenir de Pac-Man. Ce jeu vidéo sortit au début des années 80 et connut un immense succès au même titre que Tetris, le démineur ou Mario Kart. Dans Pac-Man, une grande bouche circulait dans un labyrinthe et devait gober un maximum de Pac-gommes sans se faire avoir par les fantômes, si on se souvient bien des règles. Les autophagosomes fonctionnent à peu près de la même manière et dévorent le plus vite possible un maximum d'éléments cellulaires. Il ne manque que la petite musique. Une différence toutefois: plutôt que d'ouvrir et fermer leur grande bouche comme Pac-Man, ils se servent d'une protéine, la LC3, comme d'un couvercle pour contenir le chargement dans la vésicule sans risque de débordement. Depuis quelques années, les chercheurs ont donc pris l'habitude de quantifier cette protéine LC3 pour se faire une idée des processus en cours. Si la concentration de LC3 s'élève, ils en déduisent que l'autophagie augmente elle aussi et inversement. Aujourd'hui, il apparaît pourtant que cette interprétation est erronée. Car les autophagosomes ne se contentent pas de boulotter les gommes comme Pac-Man. De temps à autre, il faut aussi qu'ils aillent se décharger de leur cargaison. Pour cela, ils



se rendent auprès d'une autre vésicule appelée lysosome et lui vomissent dans la gueule. Excusez la rudesse de l'expression. Mais nous n'en avons pas de meilleure pour décrire ce mode de transfert. Lors de l'opération, la protéine LC3 est dégradée, ce qui biaise évidemment l'interprétation des résultats. Une augmentation de LC3 peut donc tout aussi bien signifier une élévation de l'autophagie qu'une panne dans le système de déversement. A contrario, une diminution de LC3 peut signifier un recul de l'autophagie ou alors un travail extrêmement performant de la part des lysosomes qui surclassent même l'activité pourtant accrue des autophagosomes! Avouez que c'est complexe et que les risques de mauvaise interprétation sont partout! Dans les expériences menées sur des animaux, on a résolu le problème en utilisant une solution nocive pour bloquer les échanges entre l'autophagosome et le lysosome, ce qui permet de mesurer précisément les flux autophagiques (destruction des composants cellulaires). Pour mesurer des flux mitophagiques (destruction des mitochondries), on procède plus ou moins de la même manière en ayant précédemment isolé les mitochondries par des séries de centrifugations. Les études sur des animaux donnent donc plus ou moins satisfaction. Reste à trouver le moyen pour mesurer ces flux chez l'humain. Sans recourir aux mêmes poisons.





A gauche, une cellule parkin saine fabriquant normalement des mitochondries (en jaune). A droite, une cellule parkin mal fichue et ses mitochondries déglinguées.

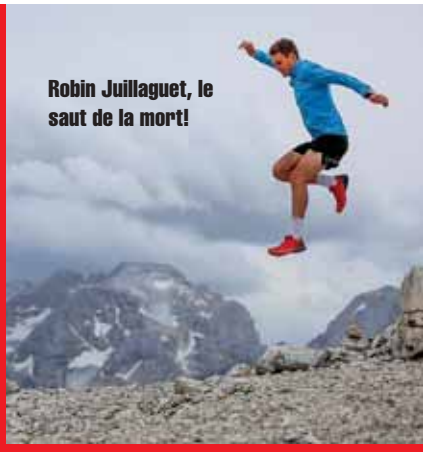
Le souk dans la cuisine

Pour savoir exactement ce qui se passe au cœur de la fibre musculaire, il n'existe pas dix-mille solutions: il faut faire des dosages et apprécier ainsi l'expression (le nombre) de protéines considérées comme marqueurs du système autophagique. La technique est maîtrisée et elle a même un nom, «*Western blot*». Reste à interpréter correctement les variations de concentrations en évitant les écueils (lire encadré page précédente). Ce qui n'est pas facile! On progresse néanmoins et ces dernières années ont vu la découverte de nouvelles protéines musculaires impliquées dans les adaptations aux exercices d'endurance, appelées «*Parkin*» pour leur lien avec la maladie de Parkinson. Initialement, elles furent isolées au sein des cellules nerveuses lorsqu'on a constaté que leur surnombre était impliqué dans la dégénérescence neuronale et l'apparition du fameux tremblement caractéristique de certaines formes de la pathologie. Leur sur-activation entraîne une destruction des mitochondries, ce qui prive la cellule de l'énergie nécessaire à son fonctionnement normal. Cette opération libère un tas de radicaux libres qui attaquent les membranes et perturbent l'organisation générale. Pour rendre les choses plus parlantes, il suffit d'imaginer les mitochondries comme des robots mixeurs à l'intérieur de la cellule. Les protéines Parkin ôtent le couvercle alors qu'elles tournent à plein régime. Bonjour les dégâts! De façon assez logique, les chercheurs se mirent donc à réfléchir aux différents moyens disponibles pour bloquer ces nuisances à l'aide d'ingénieux dispositifs anti-Parkin. Attention tout de même. Par le passé, on a longtemps commis l'erreur de différencier les animaux «*nuisibles*» et «*non nuisibles*» sans comprendre qu'ils avaient tous un rôle important dans la longue chaîne de la vie. Ne répétons pas la même bourde avec les protéines. Les Parkin n'ont certainement pas pour seule mission de mettre le souk dans la cellule nerveuse. Dans d'autres circonstances, elles sont certainement très utiles. D'autant qu'on les retrouve dans d'autres tissus. Notamment les muscles. Et on note avec intérêt que leur concentration ou leur activité augmente en réponse à l'exercice physique. C'est donc qu'elles jouent un rôle important dans le processus d'autophagie à l'origine de la régénération cellulaire. Pour mettre en lumière l'action d'une substance, une technique classique de recherche consiste à la bloquer et observer ce qui se passe. L'expérience a été tentée par un chercheur singapourien, Nesibe Peker. Il travaillait sur des cellules musculaires en culture présentant le phénotype de la maladie de Parkinson et il a constaté très vite qu'un blocage spécifique des Parkin entraînait une dégradation rapide de l'état des échantillons (1). Les mitochondries défectueuses s'accumulaient au cœur des fibres, rendant ainsi leur survie progressivement impossible. On voit par là qu'un même élément, en l'occurrence des protéines destructrices de mitochondries, peuvent avoir une fonction salvatrice dans une situation (les cellules musculaires en culture) et délétère dans d'autres circonstances (la maladie de Parkinson). Il convient donc d'être très prudent! A l'Université du Québec, Gilles Gouspillou s'intéresse lui aussi au rôle de Parkin dans les processus de régénération musculaire et ses travaux confirment ceux de Peker: le blocage des Parkin mène à d'énormes dysfonctionnements cellulaires comme une altération des propriétés contractiles, une accumulation de mitochondries endommagées et *in fine* à de graves dysfonctionnements (2). Là-dessus, des travaux mirent en lumière une deuxième protéine qui joue un rôle manifestement très important dans l'autophagie. Elle a été baptisée «*Mul1*» (pour «*mitochondrial E3 ubiquitin protein ligase 1*»). Là encore, il s'agit d'éliminer les mitochondries usagées et on note que l'exercice physique peut parfois augmenter son expression. Mul1 ressemble donc très fort à Parkin. Et elle n'est sans doute pas la seule. Il est très vraisemblable que, dans les années qui viennent, d'autres familles viennent encore s'ajouter à cette liste.

Franco Collé n'aura mis «*que*» 74 heures, 3 minutes et 29 secondes pour boucler victorieux les 330 kilomètres du Tor des Géants. Une belle revanche pour l'Italien qui avait abandonné à 22 bornes de l'arrivée l'an dernier alors qu'il était en tête.

PAROLE DE POP-CORN

«Sauter comme un pop-corn!» L'expression est de Robin Juillaguet, double champion de France de trail. Elle définit l'état de fatigue musculaire dans lequel on se trouve parfois au cours d'une épreuve très exigeante lorsque les jambes ne parviennent tout simplement plus à vous porter. En août 2018, Robin Juillaguet s'était retrouvé dans cet état lors du Trail Ubaye Salomon et le champion avait dû se résoudre à une évacuation en hélicoptère. Lorsqu'on connaît un peu les mécanismes de destruction cellulaire, on comprend que cette analogie avec le maïs grillé correspond à une dérive du fameux flux autophagique. Dans le laboratoire canadien de David Hood, un autre chercheur, Chris Chen, eut la curiosité de tester les effets d'un entraînement intensif sur des souris génétiquement modifiées afin de les rendre incapables de produire la moindre protéine Parkin (1). Sauteraient-elles *«comme un pop-corn»* elles aussi? La réponse est oui! Sans Parkin, ces souris n'échappaient pas à la dévastation cellulaire que l'on observe en cas d'effort exhaustif. De plus, elles se caractérisaient par un très faible niveau de performance. En somme, ces souris modifiées étaient incapables de répondre aux exigences d'un exercice même modérément intense. L'entraînement n'y changeait rien. Preuve que Parkin est indispensable à la performance. Pour le meilleur et pour le pire!



Robin Juillaguet, le saut de la mort!

Référence:
(1) *Role of Parkin and endurance training on mitochondrial turnover in skeletal muscle*, dans *Skeletal Muscle*, mars 2018

La dure loi du flux

Connaissez-vous la différence entre la médecine et la physiologie? Pour faire simple, disons que la médecine s'intéresse au corps lorsqu'il est malade. La physiologie fait la même chose mais surtout sur des corps en bonne santé. On peut alors s'y prendre de différentes façons. Soit en explorant l'infiniment petit et en procédant à des dosages subtils comme dans les travaux évoqués ci-dessus. Soit en mettant les individus en situation et en observant leurs réactions. Cette seconde voie a été empruntée en 2015 par la physiologiste Simona Mrakic-Sposta (Institut de physiologie de Milan) lors d'une des épreuves sportives les plus exigeantes du monde: le Tor des Géants. Une course organisée dans le massif des Dolomites, au nord de l'Italie, où il s'agit de parcourir 330 kilomètres de pistes avec 24.000 mètres d'ascension cumulée; tout cela en un maximum de 150 heures (NB: les premiers mettent moins de la moitié!). A mi-course, Simona a dosé dans le sang des participants les substances qui reflétaient la production de radicaux libres par les mitochondries et le lien entre ce paramètre et la capacité à terminer l'épreuve. Lors de cette recherche, ceux qui abandonnèrent durant la seconde partie de l'épreuve furent précisément ceux qui présentaient à mi-course la production de radicaux libres la plus importante et donc les dommages musculaires les plus marqués. Mais on ne peut que le supposer car le protocole ne prévoyait pas de biopsies musculaires en plus de toutes les difficultés de la course (3). Chez les *«finishers»*, en revanche, il est probable que la mise en branle des processus autophagiques permette d'éliminer les mitochondries avant qu'elles ne dysfonctionnent et ne se mettent à produire trop de radicaux libres. D'où l'importance accordée à la notion de *«flux»* autophagique. S'il n'est pas assez puissant dans une épreuve aussi exigeante que le Tor des Géants, cela signifie tout simplement qu'on est fichu! Progressivement, les muscles s'abîmeront sous les attaques répétées des radicaux libres. Ils ne vous porteront pas jusqu'à l'arrivée. C'est sûr. On est fichu!

Le temps ne fait rien à l'affaire

Voyons à présent comment cette autophagie évolue avec l'âge. Ce domaine de recherche reste assez peu exploré et les travaux préliminaires semblaient indiquer une lente dégradation, comme pour beaucoup d'autres fonctions organiques. Aujourd'hui, il apparaît avec évidence que cette évolution dépend surtout du niveau de pratique. Chez les personnes sédentaires, on observe effectivement un lent encombrement de la cellule par des mitochondries non détruites qui finissent par gêner son bon fonctionnement. Mais le tableau est tout différent chez des personnes qui conservent un bon niveau d'activité physique. Une étude conduite par le Canadien David Hood dans son laboratoire de Toronto comparait ainsi les effets d'un modèle d'entraînement en endurance chez des jeunes et des vieux rats (4). Allait-on voir une différence en matière d'autophagie? L'analyse attentive des données a effectivement montré qu'au repos, celle-ci était plus élevée chez les vieux rongeurs sédentaires. En d'autres termes, il apparaît que la sédentarité et l'âge augmentent à l'unisson les processus d'autophagie. Manifestement, la cellule tente de se débarrasser de ses éléments défectueux. Au fil des années, on peut alors atteindre des stades handicapants. *«La cellule ne respire plus»* dit-on dans le jargon des spécialistes, tellement les mitochondries dysfonctionnelles s'accumulent et cela même en dépit d'une augmentation de l'autophagie à l'état de repos. Heureusement, ce processus est réversible. L'étude canadienne montre en effet qu'on peut inverser la tendance en se mettant au sport. La stimulation électrique des muscles suffit à améliorer significativement le fonctionnement des mitochondries, à la fois chez les animaux jeunes et chez les plus vieux, ce qui constitue une très bonne nouvelle! Certes, l'efficacité de la méthode

est légèrement meilleure chez les plus jeunes. Mais la différence est minime. On a donc tout intérêt à poursuivre son entraînement en vieillissant ou même à reprendre le sport après une période de sédentarité. Nos cellules n'en respireront que mieux (5,6).

Range tes fibres

Toutes les études montrent ainsi que les protéines Parkin, Mul1 et d'autres encore sont sensibles à la pratique sportive. Leur activité semble augmenter après l'effort, ce qui permet de se débarrasser des composants cellulaires inefficaces pour les remplacer par d'autres. David Hood s'est aussi posé la question de savoir quelle était la situation à l'état de repos. Il a observé que chez les sportifs, cette autophagie basale était légèrement plus basse que chez les sédentaires. Est-ce étonnant? Oui et non. D'un côté, c'est vrai, les chercheurs s'attendaient à découvrir l'inverse. De l'autre, il ne leur a pas fallu longtemps pour proposer une explication sensée du phénomène. Pour le comprendre, il faut imaginer un appartement en désordre et la confrontation de deux tactiques de rangement: l'une bonne et l'autre mauvaise. La bonne consiste à donner de temps à autre de grands coups de propre! On ramasse, on classe, on nettoie. Cela prend quelques heures. Mais à la fin des travaux, la pièce est nickel. On peut alors

Kilian Jornet encourage Toni Gianola (85 ans) sur la Giir Di Mont. Il ne faut rien lâcher!

LA LOI DE CORUS

Dans la société grecque antique, les noms de dieux mineurs servaient parfois à qualifier certains traits de caractère. Corus, par exemple, symbolisait les excès, qu'il s'agisse de trop manger, trop boire, trop copuler ou s'adonner de façon compulsive à n'importe quelle autre activité. Le sport aussi est concerné. Lorsqu'on le pratique à très haute dose, il présente des risques sur le plan mental mais aussi sur les plans cardiaque, articulaire et bien sûr musculaire. Cela avait été démontré de façon assez lumineuse par des chercheurs brésiliens lors d'une étude parue en 2016 sur des souris (1). Les chercheurs les avaient d'abord entraînées à la course selon trois protocoles épuisants. Les souris du premier groupe devaient courir en montée sur un tapis avec 14% de pente. Les souris du deuxième groupe couraient sur du plat. Celles du troisième groupe couraient en descente, toujours avec cette même pente de 14%. Les pauvres! On sait qu'une course en descente sollicite les masses de manière excentrique, ce qui est beaucoup plus difficile à encaisser musculairement parlant. Certes ce mode d'entraînement est utilisé parfois pour renforcer la machinerie contractile. Mais il faut l'utiliser de manière raisonnée. Jamais plus de deux ou trois séances par semaine. Or ces souris s'entraînaient tous les jours sauf le week-end. Un programme quasiment suicidaire. Sans surprise, on a constaté que les dégâts cellulaires chez elles étaient bien plus considérables chez les souris des deux premiers groupes. En clair, l'exercice débordait leurs capacités d'adaptation et on observait au fil du temps que, plutôt que se renforcer, la masse musculaire se fragilisait parfois jusqu'à l'atrophie. L'explication du phénomène n'est pas facile à trouver. On pourrait très bien imaginer qu'en plus de la dégradation excessive des sarcomères et la difficulté à les renouveler, la production de protéines Parkin et Mul1 échappe à toute régulation, ce qui aurait sur les muscles les effets délétères déjà observés sur les cellules nerveuses dans le cadre de la maladie de Parkinson. On se demande aussi dans quelle mesure le rythme affolant des destructions cellulaires n'épuise pas les réserves de cellules satellites (*). Quoi qu'il en soit, la pratique du sport est soumise aux mêmes règles que les autres activités humaines. Point trop n'en faut!

Zigor Iturrieta à tombeau ouvert

(*) Les cellules musculaires présentent de nombreuses spécificités, notamment de disposer en périphérie d'un stock de cellules souches embryonnaires qui, en cas de besoin, peuvent venir suppléer les carences. Se pourrait-il qu'en raison d'un entraînement trop intense, on tombe à court de ces précieuses pièces de rechange? La question reste ouverte (lire aussi *Sport et Vie* n°152).

Référence:
(1) *Downhill Running Excessive Training Inhibits Hypertrophy in Mice Skeletal Muscles with Different Fiber Type Composition*, dans *Journal of Cellular Physiology*, mai 2016

vivre plusieurs jours sans se soucier de remettre de l'ordre. Cette méthode est celle du sportif qui s'entraîne régulièrement. Vous l'aurez compris. La période de grand nettoyage correspond aux heures qui suivent immédiatement la fin de l'effort. Le reste du temps, on peut se contenter du strict minimum en matière de rangement. L'autre méthode consiste à ne jamais faire de grand nettoyage mais à procéder seulement par petites touches. On ramasse un objet qui traîne. On nettoie une assiette. Rien de contraignant. Cette tactique est celle du sédentaire qui conserve un niveau d'autophagie basale plus élevée mais seulement pour compenser l'absence de travail de fond. Elle est aussi nettement moins efficace que l'autre. Le paradoxe de Hood serait ainsi résolu. Comme évoqué précédemment, la santé des mitochondries (et certainement d'autres composants cellulaires) est améliorée avec l'entraînement et donc pour le sportif, il est moins nécessaire de faire le tri au quotidien. D'où ce plus faible niveau d'autophagie basale (7). Que doit-on déduire de tout cela? 1/ Que le sport est diablement utile pour régénérer les muscles. Le processus d'autophagie en particulier est augmenté après l'effort, ce qui correspond à ce grand travail de nettoyage, une étape préliminaire indispensable à la reconstruction. 2/ Que ce processus peut se dérouler à tous les âges, même s'il est un peu plus poussif au repos chez les personnes âgées. 3/ Qu'en optant pour la sédentarité, on complique singulièrement les tâches d'oxygénation. La cellule étouffe littéralement sous le poids des constituants qui n'auront pas été détruits et cela explique le niveau basal d'activité autophagique légèrement supérieur. Sachant tout cela, on parie qu'à ce jour, vous ne pourrez plus vous engager dans un effort sans qu'apparaisse aussitôt dans votre esprit l'image d'une armée de ménagères équipées de brosses et de seaux, le fichu sur la tête. A moins, bien sûr, que l'association d'idées ne se produise dans l'autre sens et qu'on envisage désormais les activités de ménage… à l'égal des disciplines olympiques!

Le grand nettoyage du printemps

Par Anthony MJ Sanchez (UFR STAPS de Font-Romeu) et Robin Candau (UFR STAPS de Montpellier)

(NB: Anthony MJ Sanchez vient de se voir décerner le Prix international de recherche sur le dopage Jean Bilard, notamment pour ses travaux sur l'autophagie)

Le préposé aux vestiaires a photographié celui réservé à l'équipe d'Arsenal pour sa venue dans le stade de Sutton United (5e division anglaise) en Coupe d'Angleterre. Pimpant à l'arrivée. Le souk au départ. Comme dans les muscles!

Références:

(1) *Loss of Parkin Impairs Mitochondrial Function and Leads to Muscle Atrophy*, dans *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, mars 2018

(2) *Protective role of Parkin in skeletal muscle contractile and mitochondrial function*, dans *The Journal of Physiology*, juillet 2018

(3) *Effects of Mountain Ultra-Marathon Running on ROS Production and Oxidative Damage by Micro-Invasive Analytic Techniques,* dans *PLoS One*, novembre 2015

(4) *Autophagy and mitophagy flux in young and aged skeletal muscle following chronic contractile activity*, dans *The Journal of Physiology*, mai 2018

(5) *Autophagy is essential to support skeletal muscle plasticity in response to endurance exercise*, dans *The American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, octobre 2014

(6) *Autophagy is required for exercise training-induced skeletal muscle adaptation and improvement of physical performance*, dans *FASEB Journal*, octobre 2013

(7) *Mitophagy flux in skeletal muscle during chronic contractile activity and ageing*, dans *The Journal of Physiology*, juin 2018