

choix les a conduits à imposer que ce générateur de nombres aléatoires respecte la loi log-normale. Cette cousine de la loi normale inventée par Gauss possède un pic tassé vers 0. Elle ne dépend, elle aussi, que d'une valeur moyenne (durée moyenne de la phase) et d'une variance. Les chercheurs ont obtenu les valeurs de ces deux paramètres à partir des données recueillies par *L'Oréal*.

À chaque itération, les automates folliculaires qui sont parvenus à la fin d'une phase basculent dans la suivante. Le générateur de nombres aléatoires leur affecte alors une nouvelle durée dans leur nouvelle phase. De cette façon, l'ensemble des durées des follicules dans une phase donnée respecte la distribu-

tion log-normale. L'emploi d'un ordinateur permet ainsi de calculer l'évolution d'une chevelure sur plusieurs années... en quelques secondes.

La comparaison des simulations avec le comportement des chevelures réelles confirme que les follicules sont indépendants et asynchrones. Cette caractéristique est l'apanage de notre espèce. Ainsi, le pelage de certains animaux, les chiens, les chevaux, diffère en été et en hiver, ce qui implique que leurs follicules travaillent de concert. La reproduction du phénomène de mue s'obtient en synchronisant les follicules. Dans le cas humain, c'est au contraire la non-synchronisation des follicules qui garantit la présence continue de cheveux.

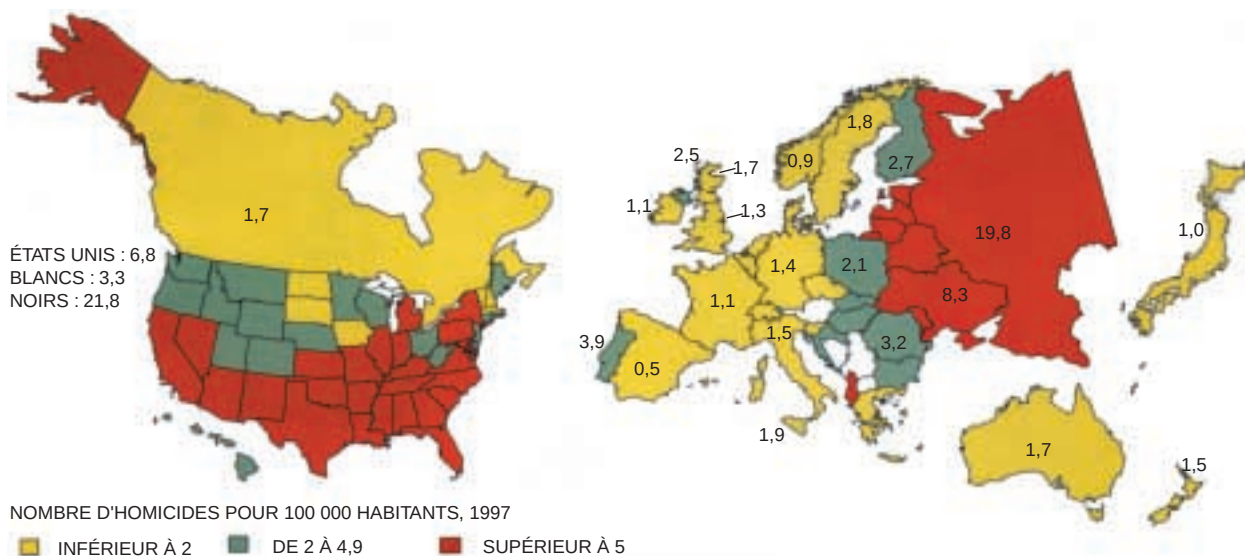
Toutefois, l'utilité principale de ce modèle est de simuler l'évolution d'un scalp à partir d'un état initial. Une chevelure en bonne santé comporte 70 pour cent de cheveux en croissance et 30 pour cent en train de tomber. Des proportions inverses signifient que la calvitie se propage. Le programme montre en accéléré comment et à quelle rapidité différents types de calvitie s'installent. Ce programme servira aussi à rechercher de nouvelles molécules actives sur la chevelure et à simuler leurs effets. On mesurera d'abord l'effet sur les follicules, d'une application prolongée, et l'on communiquera les mesures au programme afin d'observer comment la chevelure continue à se développer.

Origines et causes des homicides

Le taux de vols par habitant aux États-Unis est égal à celui de la plupart des pays industrialisés. En revanche, la proportion d'homicides y est quatre fois plus élevée qu'en Europe de l'Ouest, sept fois plus grande qu'au Japon. Les origines historiques de tels écarts ne résultent pas d'habitudes prises lors de la conquête de l'Ouest, mais de l'esclavagisme et de la disponibilité des armes de poing. Dans le Sud des États-Unis, pendant la guerre de Sécession, les Blancs maltraièrent les Noirs pour leur imposer le respect. Selon l'historien Roger Lane, le respect demandé aux esclaves a entretenu un «culte de l'honneur» chez les Blancs. Une faute vénielle était brutalement punie. Ces comportements sudistes se transmièrent aux villes du Nord et perdurèrent. Parallèlement, les émigrants originaires de Grande-Bretagne inculquèrent des habitudes néfastes : tout homme libre devait porter une arme pour se protéger des Indiens, des «maudits Français» et des étrangers. En 1840, l'apparition des revolvers *Colt*, plus efficaces, moins chers et facilement dissimulables facilitent les meurtres. Aujourd'hui, plus de 80 pour cent des meurtres résultent de l'usage d'armes de poing. La proportion d'homicides dans les différents pays industrialisés occidentaux est corrélée à la possession d'armes à feu : en Angleterre et en Écosse, où quasiment personne ne

possède une arme, la proportion d'homicides en 1997 n'est que de 1,3 pour 100 000 habitants, alors qu'en Finlande, où le nombre d'armes à feu par habitant est le plus élevé, la proportions d'homicides est de 2,7. La combinaison entre l'acquisition facile des armes et la coutume de les utiliser explique la forte proportion d'homicides aux États-Unis.

Les États-Unis ont connu plusieurs périodes de forte croissance d'homicides : une avant la guerre civile, une deuxième qui culmina en 1920 et la période actuelle où le maximum est atteint en 1980. L'augmentation des homicides pendant la période qui débute en 1960 est corrélée à divers facteurs : augmentation du chômage ; éclatement des familles avec l'augmentation des divorces ; augmentation des naissances hors mariage et consommation accrue de drogues. La diminution des homicides depuis 1991 coïncide avec la diminution de l'usage de cocaïne. D'autres facteurs, dont l'effort de la police pour restreindre le port d'armes et la croissance économique créatrice d'emplois ont joué également un rôle. L'espoir renaît : les Portoricains et les jeunes Noirs consomment moins de drogues et vivent de façon plus classique dans des familles et des communautés unies. Hélas personne ne peut prévoir les effets de l'apparition d'une nouvelle drogue ou d'une dégradation de l'économie.



Sport et muscle

Il y a un peu plus de 20 ans, l'image de l'homme hypermusclé s'est imposée dans la culture occidentale avec le film *Pumping Iron*, où jouait Arnold Schwarzenegger. À la même époque, l'usage des stéroïdes anabolisants s'est généralisé dans les salles de culture physique, dont les équipements se sont perfectionnés. Le «culturisme» s'est alors développé, et l'image du bel homme a changé. En 1994, un article de la revue *Psychologie Today* (La psychologie aujourd'hui) montrait comment les canons de la beauté masculine avaient évolué : le corps devait être très musclé, puissant. Depuis, la tendance s'est intensifiée dans plusieurs pays.

En 1995, l'usage de la bicyclette fixe, dans les salles de gymnastique, a été supplanté par les machines à lever des poids. Aux États-Unis, le nombre d'hommes qui lèvent des poids plus de 100 jours par an est passé à 11,6 millions (contre 7,4 millions en 1987). Simultanément, le marché des produits alimentaires à l'intention des culturistes a crû considérablement ; le principal produit utilisé est le monohydrate de créatine (voir *Les muscles sans l'acné*, page 41).

Le nombre de femmes qui lèvent des poids a triplé dans la dernière décennie, mais le culturisme reste une activité surtout masculine. Et des pathologies ont accompagné le développement de l'activité. Aux inconvénients de l'usage des stéroïdes anabolisants s'est ajoutée la dysmorphie musculaire, un trouble étonnant des personnes musclées, qui se jugent malingres et augmentent leur entraînement

de façon déraisonnable (voir *Un analogue masculin de l'anorexie mentale*, page 39).

L'étude des troubles associés au culturisme s'est accompagnée d'études du mécanisme de la contraction musculaire. La grande majorité des chercheurs intéressés par ce mécanisme étudient les aspects physiologiques ou anatomiques de l'effort, lié à l'âge, les effets de l'alimentation, etc. Plusieurs équipes s'intéressent au tissu musculaire cardiaque. Paradoxalement, en pleine ère du muscle, très peu de biologistes s'intéressent au fonctionnement musculaire. Cependant leur résultats sont prometteurs. Par exemple, des chercheurs londoniens ont récemment cloné une hormone, le «facteur de croissance mécanique», qui semble participer au processus conduisant de la stimulation mécanique des muscles à leur développement.

Cette découverte a des conséquences importantes. D'une part, elle pourrait être précieuse, pour le traitement de la dystrophie musculaire et des affaiblissements musculaires liés à l'âge. D'autre part, elle conduit quasi inévitablement à la mise au point de nouveaux composés dopants.

La stimulation de la production de facteurs de croissance mécanique dans des muscles spécifiques augmenterait leur masse : l'injection de segments d'ADN codant cette hormone dans des muscles suffirait, semble-t-il, pour augmenter la masse musculaire sans exercice. Comme les cellules musculaires contiennent déjà cet ADN et l'hormone, les services antidopage détecteraient difficilement de telles injections : un problème moral se pose.

Muscle, gènes et performances

JESPER ANDERSEN • PETER SCHJERLING • BENGT SALTIN

La biologie cellulaire du muscle explique les performances des athlètes et suggère comment les futurs sportifs pourraient augmenter leurs chances.

«**À** vos marques!» Dans un silence total, 60 000 paires d'yeux fixent les huit hommes les plus rapides du monde. Nous sommes à Séville, le 22 août 1999. Les coureurs sont alignés au départ du 100 mètres des championnats du monde d'athlétisme.

«Prêts?» Et le coup de feu claque dans l'air chaud du soir. Les concurrents bondissent hors de leur starting-block. La foule hurle et, 9 secondes 80 centièmes plus tard, le gagnant franchit la ligne d'arrivée. C'est Maurice Greene, un athlète de 25 ans, originaire de Los Angeles.

Pourquoi Maurice Greene est-il arrivé premier, devant le Canadien Bruny Surin? Les deux hommes se sont entraînés sans relâche pendant des années ; ils ont suivi un régime ascétique, n'ont fait presque rien d'autre que s'exercer et dormir. L'issue de la course à pied dépend d'une multitude de facteurs secondaires, tel l'état d'esprit des athlètes ou la conception de leurs chaussures de sport, mais le facteur physiologique reste primordial : les fibres musculaires des jambes de M. Greene et, en particulier, celles des cuisses développent une puissance légèrement supérieure à celles de ses concurrents pendant la brève durée du sprint.

Comment les muscles humains s'adaptent-ils à la pratique ou à l'absence d'exercice et comment se modifient-ils sous l'effet de sollicitations aussi différentes qu'un marathon ou un sprint? Récemment, nos travaux ont répondu à ces questions. Nous savons désormais ce qui fait la supériorité physiologique de M. Greene, et nous avons une idée plus précise des capacités physiques des individus. Les

champions, qu'ils soient coureurs, nageurs, cyclistes ou skieurs, ont-ils des aptitudes physiques supérieures à celles des autres être humains, dès la naissance? Ou de la détermination et un entraînement approprié feraient-ils de chacun de nous un sportif de haut niveau? Nous apportons un éclairage nouveau sur ces questions éternelles.

Le muscle est le tissu le plus abondant du corps humain et celui qui s'adapte le mieux. Un entraînement intensif en musculation fait doubler, voire tripler, la masse d'un muscle, alors qu'en l'absence d'effort, par exemple lors d'un voyage spatial, le muscle perd environ 20 pour cent de sa masse en deux semaines. Depuis plusieurs décennies, les biologistes étudient les mécanismes biochimiques responsables de cette adaptabilité. Aujourd'hui, ils savent comment les muscles réagissent à l'entraînement.

Un muscle est un faisceau de cellules allongées, nommées fibres musculaires, entourées d'un tissu conjonctif, qui assure le rôle de soutien et de renfort mécanique (voir la figure 2). Chaque fibre a plusieurs noyaux contenant les gènes. Les noyaux sont répartis le long de la fibre, sous la membrane qui l'entoure. Des milliers de brins internes nommés myofibrilles forment le cytoplasme de la cellule. Les plus grandes fibres musculaires humaines ont 30 centimètres de longueur et 0,05 à 0,15 millimètre de largeur. Elles contiennent plusieurs milliers de noyaux.

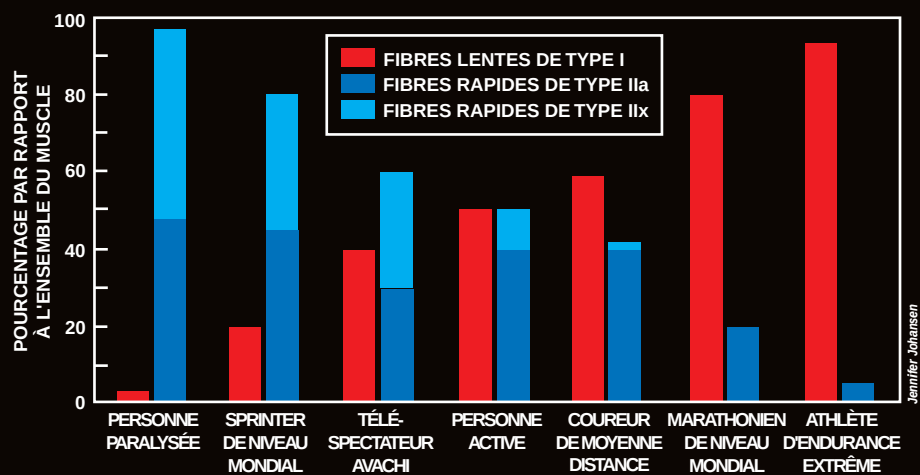
Les myofibrilles, qui remplissent l'intérieur d'une fibre musculaire, ont la même longueur qu'elle. Elles réagissent aux influx nerveux en provoquant la contraction de la cellule. Les neu-

rones moteurs partent de la moelle épinière et aboutissent à un groupe de fibres constituant une unité motrice. Dans les muscles des jambes, un neurone moteur commande ou «innervé» plusieurs centaines, voire un millier de fibres musculaires. En revanche, dans les muscles responsables des mouvements de grande précision, tels ceux des doigts, des globes oculaires ou du larynx, un neurone moteur ne commande que quelques fibres musculaires, voire une seule.

Une myofibrille se compose de sous-unités nommées sarcomères, reliées bout à bout. Les sarcomères sont constitués de deux protéines, la myosine et l'actine, dont l'interaction produit la contraction : les filaments d'actine, à chaque extrémité d'un filament de myosine, glissent vers son centre, de sorte que le sarcomère se raccourcit comme un tube télescopique (voir l'encadré de la page 37).

L'une des parties de la molécule de myosine, nommée chaîne lourde, détermine les caractéristiques fonctionnelles de la fibre musculaire. Chez l'homme adulte, cette chaîne lourde existe sous trois formes, nommées isoformes, et désignées par I, IIa et IIx, de même que les fibres musculaires qui les renferment. Les fibres de type I sont des fibres «lentes», celles de type IIa et IIx des fibres «rapides» : la vitesse de

1. LE SPRINTER AMÉRICAIN BRIAN LEWIS a plus de fibres musculaires rapides dans les cuisses qu'un marathonien : les trois types de fibres musculaires ont des proportions différentes suivant les individus. Les fibres rapides, de type IIx, se contractent dix fois plus vite que les fibres lentes, de type I. Les fibres de type IIa ont une vitesse de contraction intermédiaire.



Howard Schatz, Schatz/Orrstein Studio

contraction d'une fibre de type I est dix fois inférieure à celle d'une fibre de type IIx. Celle d'une fibre IIa est comprise entre les deux précédentes.

L'étoffe du muscle

Les vitesses de contraction des fibres diffèrent suivant l'isoforme de myosine qu'elles contiennent, car elles ne récupèrent pas de la même façon l'énergie chimique stockée dans la molécule d'adénosine triphosphate. Les fibres musculaires lentes ont un métabolisme plutôt aérobie (il s'effectue en présence d'oxygène) relativement efficace, alors que les fibres rapides ont un métabolisme plutôt anaérobie. Ainsi, les fibres lentes sont importantes pour les activités d'endurance, telle la course à pied sur de longues distances, le cyclisme et la natation, tandis que les fibres rapides sont essentielles pour fournir de la puissance, par exemple en haltérophilie ou en sprint.

Un adulte en bonne santé possède à peu près autant de fibres lentes que

de fibres rapides dans le quadriceps de la cuisse. Cependant, les variations interindividuelles sont considérables : nous avons observé des personnes qui n'avaient que 19 pour cent de fibres lentes, et d'autres qui en avaient 95 pour cent (voir la figure 1). Ces derniers feraient probablement de grands marathoniens, mais ne seront jamais d'excellents sprinters. L'inverse vaut pour une personne qui n'aurait que 19 pour cent de fibres rapides.

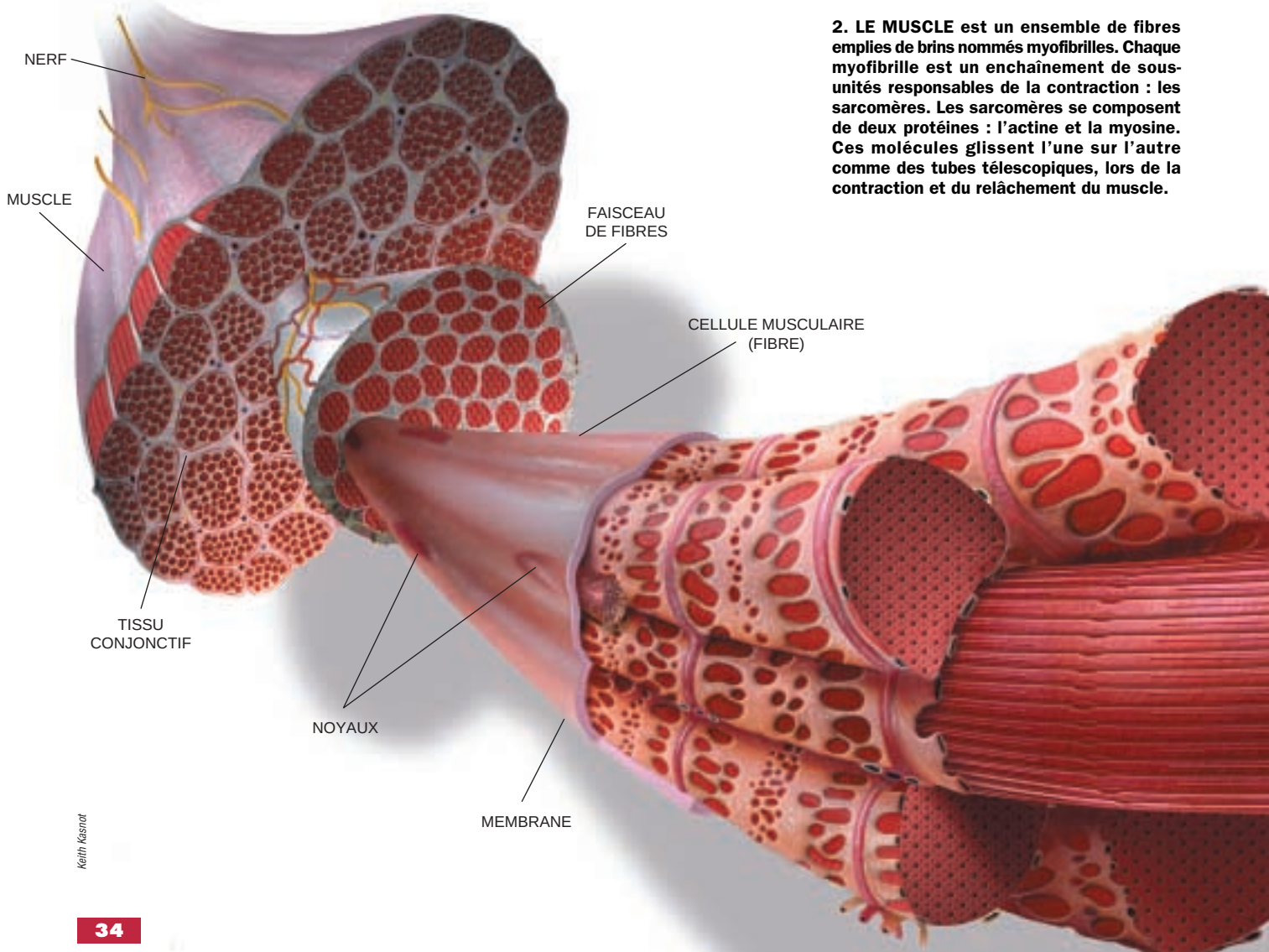
Certaines fibres musculaires ne sont ni de type I, ni de type IIa, ni de type IIx : elles contiennent deux isoformes de la myosine. La gamme est continue entre les fibres à myosine exclusivement lentes et celles qui ne contiennent presque que l'isoforme la plus rapide (IIx). Les caractéristiques fonctionnelles des fibres sont proches de celles du type d'isoforme dominant.

La myosine est une protéine qui est à la fois particulière et abondante chez les animaux. Chez les mammifères, un même type d'isoforme de myosine est assez semblable d'une espèce à

l'autre. Par exemple, la myosine lente du rat ressemble plus à celle de l'homme qu'à la myosine rapide du rat : des isoformes de myosine fonctionnellement distinctes auraient ainsi traversé des millions d'années d'évolution. Ces types de myosine sont apparus depuis longtemps, car même les créatures les plus anciennes et les plus primitives avaient des isoformes de myosine peu différentes des nôtres.

L'épaississement du muscle

L'entraînement physique provoque le grossissement du muscle, mais sans faire apparaître de nouvelles fibres. Les fibres musculaires ne se scindent pas pour former de nouvelles fibres. Lors du vieillissement, par exemple, certaines fibres disparaissent, mais aucune fibre nouvelle ne se crée (voir l'encadré de la page 36). L'augmentation de la masse d'un muscle résulte uniquement de l'hypertrophie des fibres, c'est-à-dire d'une augmentation de leur volume.



2. LE MUSCLE est un ensemble de fibres emplies de brins nommés myofibrilles. Chaque myofibrille est un enchaînement de sous-unités responsables de la contraction : les sarcomères. Les sarcomères se composent de deux protéines : l'actine et la myosine. Ces molécules glissent l'une sur l'autre comme des tubes télescopiques, lors de la contraction et du relâchement du muscle.

L'hypertrophie résulte de la création de myofibrilles supplémentaires. Lors d'une activité physique, les contraintes mécaniques qui s'exercent sur les tendons et sur les autres structures reliées aux muscles déclenchent la synthèse de protéines qui activent des gènes particuliers : ceux qui codent la synthèse de protéines contractiles par les fibres musculaires. Ces protéines contractiles sont essentiellement la myosine et l'actine.

Comme cette synthèse des protéines nécessite des noyaux cellulaires, l'épaississement des fibres s'accompagne de l'augmentation du nombre de noyaux, qui assurent la croissance et conservent un rapport équilibré entre les noyaux et le volume cellulaire. Ces noyaux ne proviennent pas d'une division des noyaux existants ; ils sont donnés par des cellules satellites ou cellules souches (à un noyau). Dispersées à la surface de la fibre musculaire squelettique, celles-ci se répliquent par division, puis fusionnent avec la fibre.

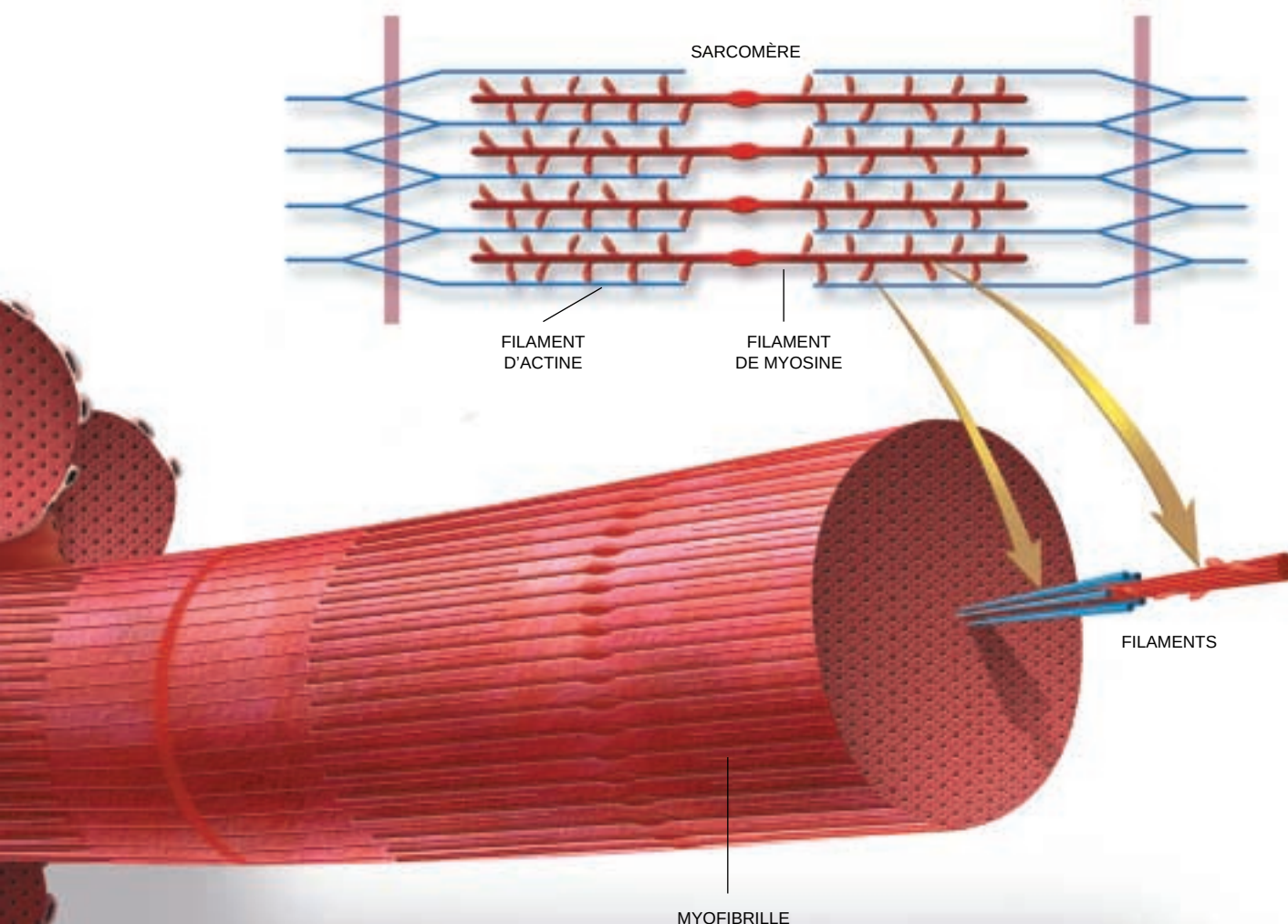
L'exercice déclenche la division des cellules satellites. On suppose que cette division résulte de microdéchirures. Une partie de ces nouvelles cellules reste à l'état de cellules satellites, tandis que l'autre s'incorpore au tissu musculaire aux endroits où il est déchiré ; les protéines qui sont synthétisées comblent les brèches. Les noyaux de ces cellules s'incorporent à la cellule musculaire. Avec ces noyaux supplémentaires, la fibre produit davantage de protéines et crée de nouvelles myofibrilles.

Pour synthétiser les protéines, les cellules exécutent le « programme » codé dans les gènes ; présents dans l'ADN des noyaux, les gènes déterminent l'ordre des acides aminés dont l'enchaînement constitue les protéines. D'abord la séquence d'ADN qui constitue le gène est recopiée, et une molécule d'ARN messager est assemblée. Après cette « transcription », l'ARN messager migre hors du noyau, vers les ribosomes, qui assemblent les acides aminés en protéines, telle l'actine ou l'une des isoformes de myosine, selon

les spécifications de l'ARN messager ; c'est la « traduction ». L'ensemble du processus de transcription et de traduction d'une séquence d'ADN est l'« expression » du gène.

Comment l'exercice (ou d'autres stimuli) entraîne-t-il l'accroissement de la masse musculaire, nommée hypertrophie, et le changement de type des fibres musculaires ? Ces questions sont activement étudiées par quelques équipes de physiologistes, dont la nôtre, à l'Université de Copenhague.

Quand nous avons commencé nos études, au début des années 1960, A. Buller et John Eccles, de l'Université de Canberra, en Australie, venaient d'observer que, chez les animaux, on pouvait transformer les fibres musculaires rapides en fibres lentes, et inversement. On obtient notamment cette interconversion par innervation croisée, en intervertissant un nerf qui commande une fibre lente et un nerf relié à une fibre rapide. On l'obtient également en stimulant électriquement les muscles pendant



des périodes prolongées ou en coupant le nerf moteur pour obtenir l'effet inverse.

Dans les années 1970 et 1980, des spécialistes du muscle ont cherché à montrer que des changements de taille et de type des fibres musculaires avaient également lieu chez l'homme. Cet effet de «plasticité» musculaire est extrême quand des lésions de la moelle épinière provoquent une paralysie : l'absence d'influx nerveux et l'inactivité des muscles des jambes provoquent non seulement une diminution de la masse musculaire, mais aussi un changement de type d'une partie des fibres ; les isoformes lentes de la myosine se transforment en isoformes rapides.

Après cinq à dix ans de paralysie, la plupart des sujets n'ont presque plus

de myosine lente dans leur muscle vaste externe, qui fait partie du quadriceps de la cuisse. L'activation électrique du muscle par l'influx nerveux qu'il reçoit semble nécessaire au maintien de l'isoforme lente de la myosine. Ainsi, l'électrostimulation musculaire ou l'activité de contraction induite par stimulation électrique pourraient réintroduire de la myosine lente dans les muscles paralysés.

Les règles du sprint

Les fibres musculaires se transforment également lors de sollicitations intenses et répétées de muscles sains. Ainsi, un entraînement régulier en musculation fait diminuer le nombre de fibres rapides IIx : ces fibres sont transformées en fibres rapides IIa. Dans ces

fibres, les noyaux n'expriment plus le gène IIx, mais le gène IIa. Après un mois d'entraînement, toutes les fibres musculaires IIx sont transformées en fibres IIa ; leur production de protéines et leur volume ont augmenté.

Au début des années 1990, au Royal Free Hospital de Londres, Geoffrey Goldspink a proposé que le gène IIx soit une sorte de «réglage par défaut». Depuis, plusieurs études ont confirmé que les personnes sédentaires ont plus de myosine IIx dans leurs muscles que les personnes actives, et que la quantité de myosine IIa augmente avec l'activité musculaire.

Que se passe-t-il lorsque l'on arrête l'exercice ? Des fibres IIa se reconvertissent en fibres IIx, mais pas comme on s'y attendait. Pour élucider les mécanismes de la transformation,

Le vieillissement des muscles

En vieillissant, nos muscles s'affaiblissent et deviennent plus lents. Pourquoi ? Avec l'âge, les muscles squelettiques évoluent. Dès l'âge de 25 ans, la masse musculaire diminue. À 50 ans, elle a perdu dix pour cent et, à 80 ans, elle a perdu 50 pour cent : les fibres musculaires sont de moins en moins nombreuses. L'entraînement en force limite la perte de masse musculaire, en augmentant le volume des fibres, mais il n'évite pas la diminution de leur nombre.

Avant que les fibres ne s'atrophient, elles changent de forme et d'aspect. Sur une coupe histologique, chez les jeunes gens, les fibres musculaires sont anguleuses ; chez les personnes âgées, elles

culaires. Lors du vieillissement, certains de ces nerfs moteurs «meurent» : les fibres musculaires connectées à ces nerfs sont alors privées d'influx nerveux, s'atrophient et meurent, à moins qu'elles ne soient à nouveau innervées par un autre nerf moteur voisin.

Quand une fibre musculaire rapide est réinnervée par un nerf affecté à des fibres lentes, elle reçoit une stimulation correspondant à l'activation d'une fibre lente. De ce fait, la fibre rapide se transforme en fibre lente (ou inversement).

Le vieillissement agit davantage sur les fibres rapides, qui s'atrophient plus vite que les fibres lentes. On a longtemps pensé que la proportion de fibres lentes augmentait avec l'âge. Ce phénomène expliquerait pourquoi un garçon de 10 ans gagne un 100 mètres contre son grand-père de 70 ans, alors qu'il perd un marathon de 10 kilomètres.

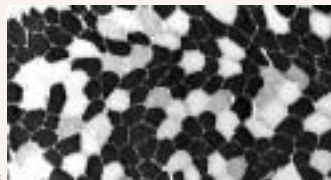
Cependant, cette hypothèse est controversée, car on n'a pas détecté l'augmentation prévue de la quantité relative de fibres lentes. Récemment, nous avons abordé le problème en pratiquant une biopsie sur le muscle vaste externe (sur le côté de la cuisse) chez douze sujets de 88 ans en moyenne. Puis nous avons isolé 2 300 fibres musculaires (à l'aide de fines aiguilles, au microscope), et nous avons déterminé leur composition en isoformes de la myosine. Un

tiers des fibres examinées étaient des fibres hybrides contenant à la fois les isoformes I et IIa de la myosine. Elles constituent le type de fibres le plus répandu dans le muscle (dans le muscle vaste externe d'un sujet jeune, ces fibres représentent moins de cinq pour cent).

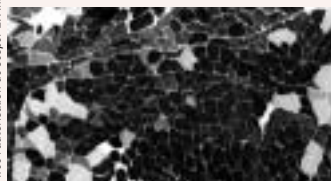
Aujourd'hui, on ne se demande plus si le muscle de sujets âgés renferme davantage de fibres lentes que le muscle de sujets jeunes, car la frontière entre les fibres lentes et rapides se brouille, de sorte que, dans le muscle de sujets très âgés, un tiers des fibres ne sont ni complètement lentes, ni complètement rapides, mais ont plutôt un statut intermédiaire.



Laura Dwight, Corbis



Avec l'autorisation de Jesper L. Andersen



UN ENTRAÎNEMENT EN FORCE limite la perte de masse musculaire qui accompagne le vieillissement, mais ne prévient pas le changement de forme des différents types de fibres musculaires et l'évolution de leurs proportions relatives (en haut : muscle jeune ; en bas : muscle âgé).

sont plus arrondies. En outre, à mesure du vieillissement, les fibres semblent se regrouper par types : dans les muscles plutôt jeunes, les fibres lentes et rapides sont alternées, alors que, dans les muscles âgés, les fibres se rassemblent en groupes de cellules lentes ou rapides (ce phénomène touche aussi les jeunes gens atteints de maladies qui affectent les nerfs moteurs).

Des physiologistes ont supposé que les fibres se regroupent, dans le muscle âgé, parce que les nerfs qui commandent les muscles passent d'une fibre à une autre. Chaque nerf moteur issu de la moelle épinière «innervé» à lui seul un ensemble de fibres mus-

nous avons prélevé des échantillons du muscle vaste externe de neuf jeunes Danois sédentaires, qui ont ensuite été entraînés intensivement de manière à muscler leurs quadriceps, pendant trois mois. Nous avons alors procédé à une nouvelle biopsie musculaire (un prélèvement), et les sujets ont interrompu leur entraînement. Après trois mois d'inactivité musculaire, nous avons effectué un troisième prélèvement.

La quantité relative de myosine rapide IIx diminuait de 9 à 2 pour cent pendant la période d'entraînement. Toutefois, contrairement à nos attentes, trois mois après l'arrêt de l'entraînement, la quantité de myosine IIx n'est pas remontée à 9 pour cent, mais à 18 pour cent. Au-delà de ces trois mois, nous n'avons plus fait de prélèvement, mais nous pensons que la myosine IIx est revenue à son taux initial de 9 pour cent après quelques mois.

Nous ne savons pas encore comment expliquer cette surexpression de la myosine rapide IIx. Néanmoins, l'expérience a conduit à des conclusions intéressantes. Notamment, pour augmenter les quantités relatives de fibres les plus rapides dans les muscles, la meilleure stratégie consisterait à faire disparaître les fibres rapides, par un entraînement intensif, puis à ralentir l'entraînement et à attendre que les fibres rapides réapparaissent en quantité deux fois supérieure à leur quantité initiale. Ainsi, les sprinters auraient intérêt à programmer une période d'entraînement réduit ou dégressif avant une compétition. De nombreux sprinters avaient pressenti l'intérêt de telles périodes de repos, sans comprendre la physiologie sous-jacente.

Le don du marathon

La transformation des fibres rapides IIa en IIx (et inversement) est une conséquence naturelle de l'entraînement et de l'arrêt de l'exercice, mais les fibres lentes de type I se convertissent-elles en fibres rapides de type II? Depuis 20 ans, on n'a observé aucune conversion de ce genre, malgré les nombreuses expériences réalisées. Cependant, au début des années 1990, nos résultats indiquaient qu'un exercice intensif conduisait à la conversion de fibres lentes en fibres rapides IIa.

Nous avons étudié les muscles de sprinters de haut niveau pendant une période de trois mois, au cours de

laquelle ils ont combiné un entraînement intensif en musculation et un entraînement au sprint (une forme d'exercice anaérobie), qui constituent la base de leur entraînement habituel. Cet entraînement semblait transformer

des fibres IIx en fibres IIa, et aussi des fibres I en fibres II. Mona Esbörnsson et ses collègues de l'Institut Karolinska ont obtenu des résultats similaires avec une douzaine de sujets qui n'étaient pas des athlètes de haut niveau.

La mécanique de la contraction

Comment le muscle se contracte-t-il? La question est aujourd'hui explorée par plusieurs équipes au monde. La maîtrise des systèmes d'analyse qui détectent le mouvement ou la présence d'une molécule unique ont largement contribué à déterminer les mécanismes moléculaires de ce phénomène.

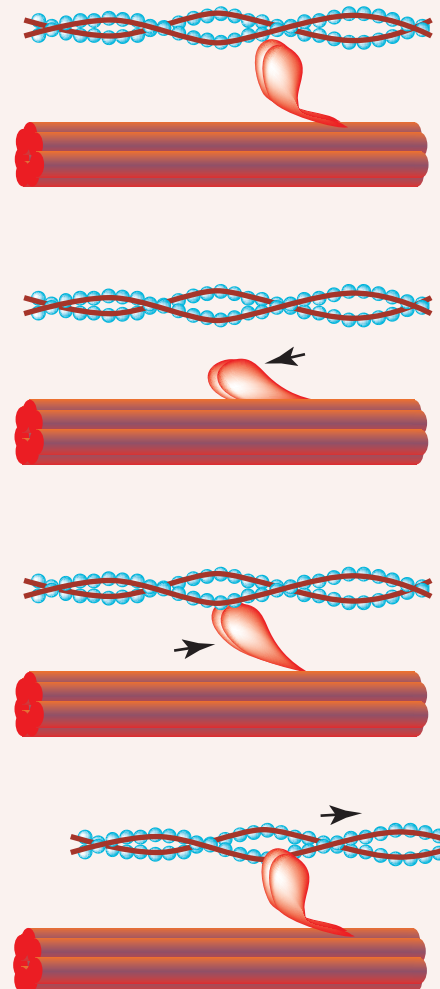
Le muscle est le tissu principal de l'organisme, ce qui en fait aussi la réserve principale d'acides aminés, les sous-unités des protéines. Les fibres musculaires sont des cellules particulières : elles ont plusieurs noyaux, et leur longueur atteint plusieurs dizaines de centimètres, avec un diamètre de 50 micromètres. L'essentiel du cytoplasme (l'intérieur gélatineux de la cellule, exception faite des noyaux) est composé d'éléments nommés myofibrilles, qui s'étendent d'une extrémité à l'autre des fibres musculaires, mais avec un diamètre de un ou de deux micromètres seulement. Ces myofibrilles sont les éléments contractiles des muscles : un muscle se contracte quand ses myofibrilles rétrécissent, en réaction à une stimulation nerveuse.

Pourquoi les myofibrilles rétrécissent-elles? Les myofibrilles sont composées de petits éléments, les sarcomères, dont la contraction assure celle des myofibrilles, donc celle des muscles. Les sarcomères mesurent 2,2 micromètres de long, et ils sont en enfilade. Chaque sarcomère contient deux protéines : l'actine et la myosine. La myosine, la plus abondante des protéines du muscle, est une molécule en forme de têtard, avec une grosse tête et une longue queue mince. Un ensemble de molécules de myosine forme ce que l'on appelle le filament épais de myosine. Dans un tel filament, les protéines sont arrangées de sorte que leurs queues soient groupées.

Dans les sarcomères, les extrémités des gros filaments sont entourées par des molécules d'actine, allongées, hélicoïdales et parallèles à la myosine. Pendant la contraction, les sarcomères se raccourcissent à la façon d'un longue-vue faite de segments coulissants, que l'on veut rentrer : les filaments d'actine glissent vers le centre du filament épais de myosine.

La force qui tire l'actine vers le centre des filaments de myosine est exercée par les têtes de myosine. Chaque tête se fixe sur un site spécifique de la molécule d'actine. Les têtes «marchent» sur les filaments d'actine, pas à pas, libérant un site, se fixant sur le site suivant, tirant le filament d'actine, et ainsi de suite.

L'énergie de ce moteur moléculaire est apportée par l'adénosine triphosphate (ATP) : lors de la contraction des sarcomères, la molécule est dissociée en adénosine diphosphate (ADP) et en un ion phosphate ; l'énergie chimique récupérée est utilisée pour le déplacement des molécules (d'autres réactions régénèrent l'ATP à partir de l'ADP).



Si un certain type d'exercice convertit des fibres I en fibres IIa, un autre genre d'exercice convertirait-il des fibres IIa en fibres I? Aucune étude n'a obtenu un tel effet. Généralement, les champions d'épreuves d'endurance, tels les marathonniens, les nageurs, les cyclistes et les skieurs de fond, ont beaucoup de fibres lentes de type I (jusqu'à 95 pour cent) dans leurs principaux groupes de muscles, tels ceux des jambes. Nous ignorons si ces athlètes sont nés avec beaucoup de fibres de type I et sont devenus champions dans des sports où ils exploitent cette caractéristique congénitale inhabituelle ou si la proportion de fibres de type I dans leurs muscles a augmenté en raison de leur entraînement. Si des fibres rapides de type IIa se transforment en fibres lentes de type I, le temps nécessaire à la conversion est bien supérieur à celui que requiert une conversion de fibres de type IIx en fibres de type IIa.

Les grands coureurs de marathon semblent différents des autres dès la naissance, de même que les sprinters : ces derniers naîtraient avec peu de fibres de type I. Quelqu'un qui aurait beaucoup de fibres de type I et voudrait devenir sprinter aurait ses chances, car l'entraînement spécifique en sprint hypertrophie deux fois plus les fibres de type II que les fibres de type I. Il augmente ainsi la surface occupée par les fibres rapides sans modifier la proportion entre les fibres lentes et rapides dans le muscle. Or, les caractéristiques fonctionnelles du muscle dépendent des surfaces relatives occupées par les fibres rapides et par les fibres lentes dans la section musculaire. Plus la surface relative occupée par les fibres rapides est grande, plus le muscle est rapide. Ainsi, un sprinter peut modifier les caractéristiques de ses muscles en s'entraînant en force, ce qui augmente la surface relative des fibres rapides.

En 1988, Michael Sjöström et ses collègues de l'Université d'Umeå, en Suède, ont montré que, sur les coupes histologiques de muscles, les surfaces moyennes des sections transversales des trois principaux types de fibres étaient presque identiques dans les muscles vastes externes d'un groupe de coureurs de marathon : la surface moyenne des sections de fibres de type I, IIa et IIx était respectivement égale à 4 800, 4 500 et 4 600 micromètres carrés. En revanche, dans un groupe de sprinters, la surface moyenne des sections de ces fibres était respectivement de 5 000, 7 300 et 5 900 micromètres carrés. Nous avons obtenu des résultats similaires.

Des conversions difficiles à obtenir par l'entraînement, telles celles de fibres IIa en fibres I, seront bientôt réalisables par des manipulations génétiques. On étudie en effet l'expression des gènes de la myosine présents dans



3. LES MUSCLES D'UN SPRINTER, tel Brian Lewis (à gauche), diffèrent de ceux d'un marathonien, tel Khalid Khannouchi (à droite). Les jambes du premier contiennent plus de fibres

rapides, dépendant d'un métabolisme anaérobie, tandis que celles du second contiennent davantage de fibres lentes, dépendant d'un métabolisme aérobie.

le génome humain, mais qui ne s'expriment pas naturellement. Ces gènes codent des myosines très rapides, qui permettaient aux mammifères anciens d'échapper à leurs prédateurs.

Des vaccins qui inséreront des gènes artificiels dans les noyaux des cellules musculaires seront sans doute les dopants du futur. Depuis des décennies, on lutte contre le dopage en perfectionnant les analyses, mais la mise au point de nouvelles drogues impose l'invention de nouveaux tests pour les dépister. Dans un futur proche, lorsque les athlètes utiliseront des thérapies géniques, les éléments génétiques ajoutés et les protéines codées par ces gènes dans les cellules musculaires risquent d'être impossibles à repérer.

Ce détournement de la thérapie génique ne doit pas bloquer le développement des études : au lieu de traiter les maladies musculaires graves par des médicaments, on espère donner à l'organisme les moyens de fabriquer les protéines nécessaires à sa guérison. Ces thérapies sont envisageables depuis que les biologistes savent fabriquer des copies artificielles des gènes humains. On cherche aujourd'hui les moyens de les introduire dans l'organisme humain pour qu'ils ne se substituent pas aux gènes défectueux.

Plusieurs techniques ont été testées. On a cherché à injecter directement les gènes artificiels dans les muscles malades, mais la méthode n'est pas très efficace. Une autre technique est à l'étude : celle des virus vecteurs. Un virus est un groupe de gènes dans une enveloppe composée de protéines. Il se fixe sur les cellules et y injecte son contenu. Pour introduire un gène artificiel dans un muscle, on l'insère dans ceux du virus.

Malheureusement, par cette méthode, le gène artificiel ne pénètre pas seulement dans les fibres musculaires, mais aussi dans de nombreuses autres cellules, notamment les cellules sanguines et hépatiques. S'il s'exprime dans d'autres cellules que les cellules cibles, des effets indésirables risquent de se produire. Par exemple, une sur-expression du gène dans le muscle cardiaque risque de provoquer une cardiomégalie et, à terme, une insuffisance cardiaque. Aussi les médecins explorent une troisième méthode : ils prélèvent certains types de cellules au patient, y introduisent le gène artificiel et réinjectent ces cellules.

Un analogue masculin de l'anorexie mentale

L'avènement du canon masculin où le muscle est important a des avantages et des inconvénients. La musculation et le culturisme conduisent à une amélioration du métabolisme basal, à un renforcement des os, des tissus conjonctifs et d'autres fonctions organiques. En revanche, les activités physiques intenses provoquent, chez un nombre croissant d'hommes, un trouble psychologique de l'image corporelle.

La maladie semble risible : des hommes pesant plus de 100 kilogrammes, tout en muscles, avec une proportion de masse grasse limitée à moins de dix pour cent, se jugent malingres et s'accoutrent de vêtements trop larges afin de cacher ce qu'ils croient être une maigreur excessive et honteuse. Cette «dysmorphie musculaire» est toutefois une maladie grave ; comme l'anorexie mentale, sa contrepartie féminine, elle conduit à un isolement social et, dans les cas extrêmes, à la mort ou au suicide.

La dysmorphie et l'anorexie sont deux des troubles de l'image corporelle. À Harvard, le psychiatre Harrisson Pope a étudié la dysmorphie en enrôlant des culturistes de la région de Boston. Les enquêtes révélèrent un nombre étonnant de personnes «qui ne dînent jamais au restaurant, parce qu'elles ne tolèrent pas d'ignorer la composition en protéines, en graisses et en glucides des aliments qui leur sont servis». Toutes les personnes atteintes de dysmorphie musculaire n'utilisent pas de stéroïdes anabolisants, mais beaucoup de ceux qui, consommant de tels produits, en voient les effets secondaires, ne cessent pas de les utiliser ; ils persistent malgré l'augmentation de la concentration en cholestérol sanguin ou malgré le rapetissement des testicules...

H. Pope et ses collègues ont bien étudié la maladie. Ils ont recensé plusieurs cas de personnes qui ont abandonné une carrière prometteuse parce qu'elle les empêchait de s'entraîner. Plusieurs de leurs patients, malgré un poids de 110 à 150 kilogrammes, avaient tant honte de leur «musculature insuffisante» qu'il hésitaient à sortir de chez eux ; ils restaient cloîtrés, s'entraînant et suivant des régimes alimentaires riches en protéines.

Comment distinguer cette maladie d'un simple attrait pour les anabolisants ? Une expérience récente l'indique. H. Pope avait mis des annonces dans les centres de culturisme de Boston, où il demandait des personnes capables de lever leur propre poids dix fois de suite ; très peu de ces personnes étaient atteintes de dysmorphie musculaire. Puis il remit les annonces, en demandant des personnes qui pouvaient lever leur propre poids dix fois de suite et, de surcroît, étaient «minces» ; cette fois, les 24 personnes qui répondirent étaient atteintes de la maladie.



David Tillinghast

Les sports de l'extrême

La plongée est un sport anodin... tant qu'il n'est pas poussé au-delà des limites du raisonnable. Sans mélange respiratoire spécial, des plongées à des profondeurs de moins de 50 mètres restent sans danger, mais, au-delà, l'ivresse des profondeurs se fait sentir. Or la tentation est grande, de plonger encore plus profondément : les revues de plongée montrent souvent les beautés de mondes inaccessibles. Et les moins raisonnables finissent par y laisser leur peau.

À l'Université Temple, le psychologue Frank Farley et ses collègues étudient ces personnalités qui ne résistent pas à l'aventure physique ou intellectuelle : ce sont les personnalités de type T (pour *thrill*, qui signifie «excitation», en anglais). Pablo Picasso ou Albert Einstein semblent avoir été des personnalités de type T intellectuel ; les amateurs de sports extrêmes sont des personnalités de type T physique. Parmi celles-ci, les psychologues distinguent les types T positifs, qui visent l'exploit, et les types T négatifs, qui sont des têtes brûlées, asociales. Pourquoi ces personnes se comportent-elles anormalement ? Les psychologues ont identifié une large gamme de motivations : certaines personnes apprécient d'avoir une perception spécialement en éveil en cas de danger ; d'autres sont heureuses de se surpasser ; d'autres encore veulent épater les amis ou collègues ; d'autres ne supportent pas le quotidien confortable des pays industrialisés ; et d'autres, enfin, cherchent à lutter contre des peurs intimes. Toutefois, le groupe principal est celui des personnes qui prennent plaisir à se

faire peur. Aussi a-t-on soupçonné des bases biochimiques à leurs comportements... et les neurobiologistes ont commencé à identifier ces bases.

Les études ont porté principalement sur trois neuromédiateurs, de petites molécules qui assurent la transmission des influx nerveux, de neurone en neurone, dans le cerveau. Plus précisément, les influx nerveux sont des variations locales de potentiel électrique, qui se propagent dans les neurones et dans

leurs prolongements, nommés axones. Quand ces variations atteignent l'extrémité d'un neurone, elles provoquent la libération de vésicules qui enferment des molécules d'un neuromédiateur ; ces molécules sont libérées à l'extérieur du neurone, et diffusent jusqu'aux récepteurs chimiques portés par les neurones adjacents. Là, les neuromédiateurs modifient le potentiel électrique transmembranaire du neurone auquel ils sont liés, et un nouvel influx nerveux se déclenche et se propage dans ce neurone.

Les trois neuromédiateurs qui participent à la recherche de sensations fortes sont la dopamine (qui est associée à des sentiments agréables), la sérotonine (qui est associée à plusieurs comportements extrêmes) et la noradrénaline (une molécule clé dans les comportements stimulés par le danger). Les concentrations en ces trois molécules sont réglées par une enzyme nommée monoamine oxydase : Dennis Murphy et ses collègues de l'Institut américain de psychiatrie ont découvert que les personnes qui cherchent les sensations fortes ont généralement des concentrations faibles en monoamine oxydase. Comme l'enzyme dissocie la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline, conservant des concentrations faibles de ces trois neuromédiateurs, une faible concentration en monoamine oxydase s'accompagne d'une concentration élevée en ces trois neuromédiateurs. On a donc supposé que les personnes ainsi constituées auraient besoin de stimulations plus fortes pour ressentir les mêmes effets que des personnes ayant moins de neuromédiateurs, en temps normal.

D'autres hypothèses ont été proposées. Par exemple, certains neurobiologistes se sont intéressés aux récepteurs cérébraux, plutôt qu'aux neuromédiateurs. Selon le psychopharmacologue Kenneth Blum, les concentrations de deux des cinq récepteurs de la dopamine interviennent dans les comportements de recherche du plaisir par le risque : les personnes qui ont moins de ces deux récepteurs D2 et D4 n'obtiennent une excitation notable que s'ils stimulent davantage ces récepteurs avec la dopamine sécrétée en cas de danger. La sérotonine serait également importante, car elle stimule la libération de neuromédiateurs nommés endorphines, qui inhibent le neuromédiateur nommé GABA (acide gamma aminobutyrique), lequel permet la libération de dopamine.

Si des athlètes utilisent ces techniques, les responsables des organisations sportives détecteront difficilement les fraudes, car les gènes artificiels produiront des protéines identiques aux protéines naturelles. Une seule injection sera nécessaire, et l'on ne détectera l'ADN introduit que si l'on connaît le génome des cellules modifiées. Les laboratoires qui feront les tests devront prélever des échantillons de tissu, mais les athlètes accepteraient-ils des biopsies musculaires avant les compétitions ? Nous craignons que non, de sorte que le «dopage génique» risque d'être indécélable.

La construction des athlètes

À l'ère des manipulations génétiques, que deviendront les athlètes ? Imaginons la finale du 100 mètres des Jeux olympiques de 2012. Dès les demi-finales, la majorité des parieurs ont John Doeson comme favori : aux huitièmes de finale, il a fait un temps supérieur au record mondial de seulement trois centièmes de seconde. Aux quarts de finale, il a battu ce record de quinze centièmes de seconde. À la demi-finale il l'a abaissé à 8 secondes 94 centièmes, passant la ligne d'arrivée avec dix mètres d'avance sur le second.

La thérapie génique est au point et largement utilisée. Un an avant, un médecin a proposé à J. Doeson de rendre ses muscles plus performants en leur faisant produire l'isoforme IIb de la myosine. Normalement, cette isoforme ne s'exprime pas chez l'homme, mais le gène est présent dans les muscles du squelette, prêt à fonctionner. Cette isoforme confère aux fibres musculaires des caractéristiques fonctionnelles très rapides. Elle existe chez le rat et chez d'autres petits mammifères qui ont besoin d'aller très vite pour échapper aux prédateurs. Elle se contracte bien plus vite que les fibres IIx et IIa.

Le médecin a expliqué à J. Doeson que le gène introduit dans son organisme code une protéine qui joue le rôle de facteur de transcription : elle active le gène de la myosine IIb. Découverte depuis quelques années, cette protéine se nomme vélociphine. Une petite fiole à la main, le médecin a déclaré : «Voici l'ADN correspondant à un gène artificiel codant la vélociphine. Quelques injections de cet ADN dans vos quadriceps, tendons des mollets et muscles



Galen Rowell

Les muscles sans l'acné

L'utilisation de stéroïdes anabolisants a suscité l'établissement d'un marché florissant. Naguère, le culturisme était plus simple qu'aujourd'hui : on allait dans une salle sommairement équipée, on enfilait un survêtement et l'on poussait sur des barres jusqu'à épuisement. Aujourd'hui la compréhension scientifique de la nutrition et du développement musculaire a compliqué l'entraînement. Les études scientifiques ont conduit à la commercialisation de suppléments nutritionnels : pilules, poudres, lotions, qui sont censées augmenter la performance physique.

En 1999, les Américains ont consommé pour cinq milliards de francs en tels produits, sans compter les aliments et boissons spéciaux à l'usage des sportifs. Les suppléments destinés aux culturistes se sont particulièrement bien vendus, en partie parce que des tests cliniques avaient démontré que certains de ces suppléments contribuent à augmenter la force et la masse des muscles, ou à favoriser la réparation du tissu musculaire.

Au mieux, ces produits apportent l'énergie nécessaire à l'intensification du programme d'entraînement, ainsi que des composés qui contribuent au bon fonctionnement musculaire : les culturistes peuvent alors accroître les charges, augmenter la durée des séances ou leur fréquence. Les gains en masse musculaire sont bien inférieurs à ceux qui sont conférés par l'utilisation des stéroïdes anabolisants, mais la vente des suppléments nutritionnels est légale, les produits sont peu coûteux et anodins.

Les diverses préparations diffèrent largement, mais la plupart contiennent de la créatine, ainsi que diverses protéines. La créatine est un composé naturellement présent dans l'organisme. Il participe à la contraction musculaire, laquelle tire son énergie de la dissociation de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine diphosphate et en un ion phosphate. La petite quantité d'ATP stockée dans les muscles est utilisée quasi instantanément, lors de l'effort, mais les muscles contiennent de la créatine phosphate, qui libère son groupe phosphate pour régénérer l'ATP.

L'organisme finit par s'épuiser quand la réserve de créatine est épuisée, mais les suppléments nutritionnels de créatine permettent une augmentation, au moins marginale, de la réserve de créatine phosphate dans l'organisme. Personne n'a encore



Nathan Feanny, Soha

détekté d'effets néfastes de la créatine, mais aucune étude n'a duré plus de quelques années.

Dans la catégorie des prohormones, la meilleure vente est celle de la 4-androstènedione. La molécule appartient à la famille des stéroïdes, avec le 4-androstènediol, le 5-androstènediol, la 5-androstènedione, la 19-4-norandrostènedione et le 19-5-androstènediol. Un autre produit, la DHEA (désydroépiandrostérone), est, comme la 4-androstènedione, utilisée par les personnes qui veulent stimuler leurs capacités sexuelles.

La principale différence entre ces prohormones et les stéroïdes anabolisants classiques est le type de métabolisme : les prohormones sont transformées dans le foie et dans les testicules en testostérone, l'hormone essentielle pour la constitution du muscle. En revanche, les stéroïdes anabolisants ne sont que des formes synthétiques de la testostérone. En raison de leur action hormonale, les prohormones n'ont que des effets stéroïdiens faibles : elles provoquent peu d'acné, de gonflement de la prostate ou de développement de la pilosité. L'administration de prohormones semble augmenter les concentrations en testostérone, au moins temporairement, mais personne ne sait encore si ces augmentations provoquent le développement de la masse musculaire.

fessiers, et vos fibres musculaires produiront de la vélociphine, qui activera le gène de la myosine IIb. Après trois mois, vos muscles contiendront une proportion de fibres IIb suffisante pour battre facilement le record du monde du 100 mètres. Ils produiront de la vélociphine pendant des années sans nouvelle injection, et en absence de biopsie musculaire pratiquée sur le quadriceps, sur le tendon du mollet ou sur le muscle fessier, personne ne détectera cette modification génétique.»

Aujourd'hui, J. Doeson se souvient que son médecin lui avait assuré l'absence d'effets secondaires. Jusqu'ici, tout va bien. Après les étirements et l'échauffement, il prend place dans les starting-blocks. «À vos marques! Prêts? Partez!» Les coureurs s'élancent.

Quelques secondes plus tard, J. Doeson distance déjà les autres

concurrents. Ses enjambées sont plus puissantes et plus fréquentes que celles des autres coureurs. Soudain, à 65 mètres de la ligne de départ, il ressent un élanement dans les mollets. À 80 mètres, l'élanement se transforme en une douleur insupportable au moment où il tire sur ses muscles ischio-jambiers. Un dixième de seconde plus tard, le tendon rotulien rompt sous la force colossale que développe son quadriceps. Il arrache un fragment d'os

du tibia, qui craque, et le quadriceps tout entier remonte le long du fémur. J. Doeson s'effondre sur le sol, sa carrière de sprinter est terminée.

Les thérapies géniques modifieront profondément le sport, mais ne constitueront pas nécessairement une amélioration. Aujourd'hui, nous devons nous demander si les records sportifs restent, comme autrefois, une démonstration de ce dont notre espèce est capable.

Jesper ANDERSEN et Peter SCHJERLING sont respectivement biologiste moléculaire et généticien au Centre de recherche sur le muscle de l'Université de Copenhague, dirigé par Bengt SALTIN.

Bruce ALBERTS et al., *The Cytoskeleton*, in *Molecular Biology of the Cell*, troisième édition, Garland Publishing, 1994.

Glenn ZORPETTE, *Muscular Again*, in *Scientific American Presents : Your Bionic Future*, vol. 10, n° 3, pp. 27-31, automne 1999.

Glenn ZORPETTE, *The Mystery of Muscle*, in *Scientific American Presents : Men – The Scientific Truth*, vol. 10, n° 2, pp. 48-55, été 1999.

L'adaptation du muscle à l'entraînement

ANDRÉ-XAVIER BIGARD

Dans la pratique d'un sport, l'entraînement améliore les performances. Les muscles grossissent, se contractent plus vite ou résistent mieux à la fatigue. Comment l'activité physique provoque-t-elle l'adaptation des muscles ? Les biologistes découvrent quels mécanismes moléculaires modifient l'expression des gènes.

Aujourd'hui, avec les vols spatiaux habités et l'engouement pour les sports dans des environnements extrêmes, telle la haute altitude, les physiologistes et les biochimistes observent le fonctionnement des muscles dans des circonstances inhabituelles. Ils s'intéressent à l'adaptation des fibres, et découvrent certains des mécanismes moléculaires responsables de l'amélioration des performances musculaires par l'entraînement.

Les muscles du squelette sont responsables des mouvements des os autour des articulations. À chacune de leurs deux extrémités, ils sont attachés à un os par un tendon ; lorsqu'ils se contractent et se raccourcissent, ils déplacent les os auxquels ils sont liés. Chaque muscle est formé de cellules allongées, parallèles et cylindriques, à plusieurs noyaux : les fibres musculaires. Chez l'homme, elles atteignent plusieurs dizaines de centimètres de longueur. Elles sont regroupées en faisceaux de taille variable, séparés les uns des autres par des enveloppes de tissu conjonctif (le tissu conjonctif est un tissu de soutien : il assure un renfort mécanique). Les fibres musculaires se contractent grâce aux protéines qu'elles contiennent, groupées en structures nommées myofibrilles. Celles-ci s'ordonnent par paquets de 20 à 50, formant des alternances régulières de bandes sombres et claires, qui donnent au muscle son

aspect « strié ». Chaque myofibrille est un enchevêtrement de deux types de filaments qui jouent un rôle essentiel dans la contraction : les filaments épais, formés de molécules de myosine, et les filaments fins, constitués de protéines telles que l'actine, la tropomyosine et la tropomyosine. Les filaments épais assurent la contraction grâce à l'accrochage des « têtes » de myosine sur le filament fin. Chaque tête se fixe sur un site spécifique de la molécule d'actine, puis le libère pour se fixer sur le suivant, tirant l'actine vers le centre des filaments de myosine, de sorte que les myofibrilles se raccourcissent à la façon d'une longue vue (voir l'encadré de la page 37). Les molécules de myosine sont constituées de chaînes lourdes et de chaînes légères. Dans l'organisme, ces protéines existent sous différentes formes (nommées isoformes), qui remplissent la même fonction de contraction, mais dont les propriétés diffèrent : les isoformes rapides de la myosine assurent une contraction rapide du muscle (le temps nécessaire pour qu'elles se contractent au maximum est de quelques dixièmes de milliseconde), tandis que les isoformes lentes correspondent à une vitesse de contraction lente (plus de deux fois inférieure à celle des fibres rapides).

Toutes ces protéines baignent dans le milieu intracellulaire nommé sarcoplasme. Le sarcoplasme contient de l'adénosine triphosphate (ATP), qui

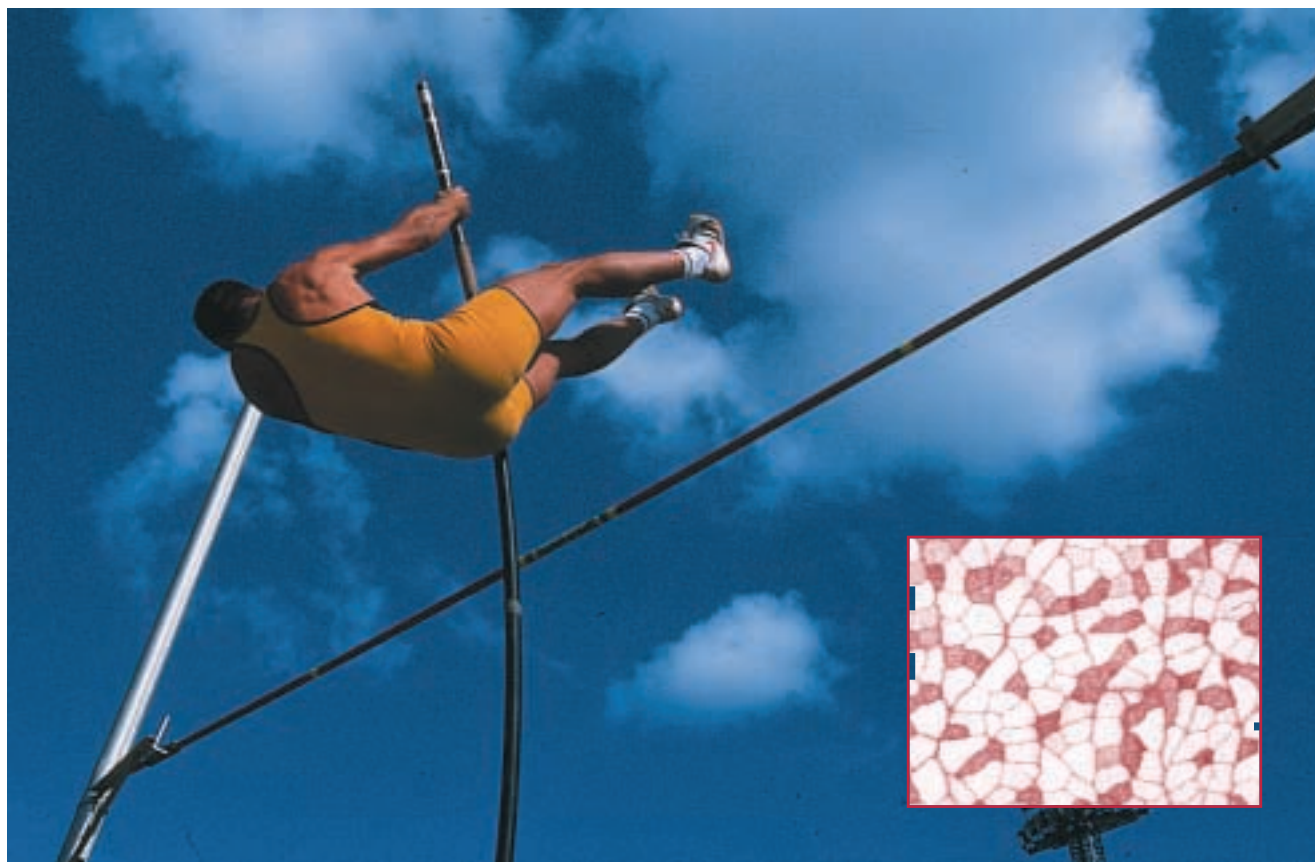
apporte l'énergie nécessaire à la contraction. Les réserves d'ATP dans le sarcoplasme sont extrêmement faibles et, à mesure que les fibres en consomment, elles doivent en resynthétiser rapidement, soit en présence d'oxygène (métabolisme aérobie), soit par glycolyse, c'est-à-dire par hydrolyse du glucose, qui est le carburant de la cellule (métabolisme glycolytique).

Chaque fibre est innervée par un neurone. En revanche, un même neurone moteur commande plusieurs fibres musculaires, qui ont les mêmes propriétés physiologiques, biochimiques et contractiles. Ces fibres, activées simultanément, constituent une entité physiologique nommée unité motrice. Leurs caractéristiques déterminent le mode de fonctionnement du muscle (voir la figure 2).

Le muscle est hétérogène et adaptable

Les muscles remplissent des tâches motrices variées, tels des mouvements rapides, où la contraction est soutenue, des mouvements réguliers et répétés longtemps ou le simple maintien de la posture. À ces activités différentes correspondent des modes de fonctionnement différents des muscles et des fibres musculaires qui les composent.

Les muscles sont formés de plusieurs types de fibres, que l'on distingue selon deux critères principaux. Le premier est la vitesse maximale de



TempSport/Dimitri Lunet



Corbis TempSport/Teamworks

1. DANS LES MUSCLES DES ATHLÈTES qui pratiquent des sports d'endurance, tel le ski de fond, les fibres de type I (*pavés foncés des encarts*), qui se contractent lentement et sont résistantes à la fatigue, sont majoritaires. Dans les muscles des athlètes des

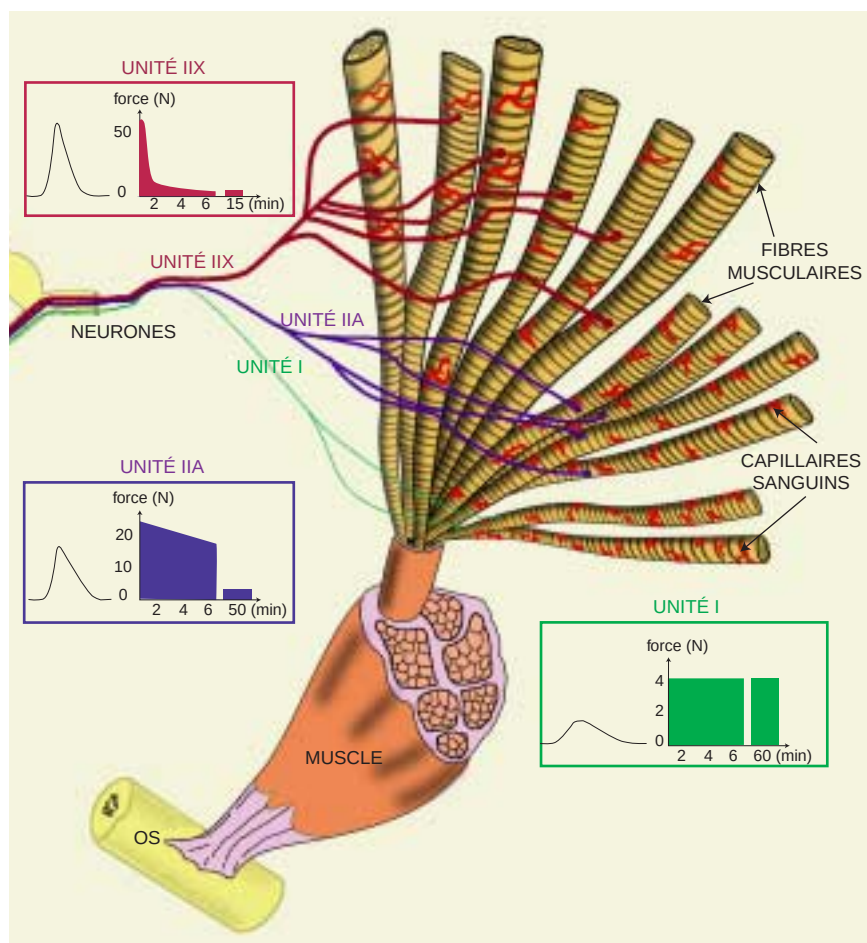
autres sports, correspondant à un entraînement en force, tel le saut à la perche, les fibres de type II (*pavés clairs des encarts*), qui se contractent rapidement et sont fatigables) sont les plus nombreuses.

contraction, c'est-à-dire la vitesse à laquelle les têtes de myosine se détachent de l'actine : elle dépend de la nature d'une enzyme portée par les têtes des chaînes lourdes de la myosine. Ainsi, les fibres musculaires sont lentes ou rapides, suivant qu'elles contiennent des isoformes lentes ou rapides de la myosine. Le second critère est le type de métabolisme principalement sollicité pour resynthétiser l'ATP. La densité des mitochondries (les organites intracellulaires où l'oxygène est utilisé par les cellules), des vaisseaux sanguins (qui transportent l'oxygène) et la nature des enzymes qui interviennent dans le métabolisme énergétique de la fibre déterminent la vitesse de production d'ATP par oxydation : dans le métabolisme aérobie, des transferts d'électrons de la membrane mitochondriale vers l'oxygène libère de l'énergie utilisée pour la syn-

thèse de l'ATP. Par conséquent, les trois facteurs précédents déterminent aussi la résistance à la fatigue de la fibre : les fibres dont le métabolisme est principalement aérobie et oxydatif résistent à la fatigue, c'est-à-dire sont capables de se contracter longtemps, car elles sont constamment réapprovisionnées en oxygène par le biais de la respiration, alors que celles qui tirent leur énergie d'un métabolisme glycolytique sont fatigables, car elles finissent par épuiser les réserves de glucose de l'organisme. Pour distinguer les différents types de fibres, la méthode la plus simple consiste à utiliser des techniques de coloration qui agissent différemment sur les fibres lentes et les fibres rapides et d'examiner ensuite leur teinte sur les coupes histologiques (voir la figure 1).

Le muscle s'adapte à une activité physique répétée et se désadapte en

l'absence d'activité physique. Un muscle entraîné est plus performant : il devient plus puissant dans les sports de combat, plus prompt à se contracter chez les sprinteurs et plus résistant à la fatigue chez les athlètes de fond. Ces améliorations résultent d'adaptations des synthèses de protéines contractiles et métaboliques dans les fibres musculaires. Le muscle ne réagit pas de la même façon à l'entraînement en force et à l'entraînement en endurance. Le premier a principalement pour effet d'augmenter les quantités de protéines synthétisées, en particulier celles de myosine, ce qui se traduit par une augmentation de la masse musculaire : les sprinteurs ont des muscles des jambes volumineux. Le second change le type de protéines contractiles synthétisées dans les fibres et augmente son potentiel oxydatif : les marathoniens sont filiformes.



2. CHEZ L'HOMME, les muscles contiennent trois types de fibres I, IIA et IIX, dont la vitesse de contraction (voir les courbes de forces en fonction du temps des encarts) va en augmentant et la résistance à la fatigue (voir les profils des encarts) va en diminuant. La résistance à la fatigue correspond à un métabolisme énergétique aérobie : l'oxygène est transporté jusqu'aux fibres par les capillaires sanguins (en rouge), dont la quantité diminue, des fibres I aux fibres IIX. Un seul neurone commande plusieurs fibres d'un même type, formant avec elles une unité motrice. Les unités motrices contenant des fibres I, IIA et IIX ont respectivement de plus en plus de fibres et des neurones de plus en plus gros.

L'entraînement en endurance

Quand on pratique un sport d'endurance, tel le cyclisme, la course à pied ou le ski de fond, les muscles se contractent pendant plusieurs heures. Après quelques séances d'entraînement, on arrive à de meilleures performances, tout en se fatiguant moins vite. Cette amélioration est due au développement du réseau de vaisseaux sanguins dans les muscles et à l'augmentation de la capacité de synthèse d'ATP par le métabolisme aérobie. Celle-ci résulte – évidemment, puisque le fonctionnement cellulaire est fondé sur l'action des protéines – d'un changement dans le type de protéines synthétisées.

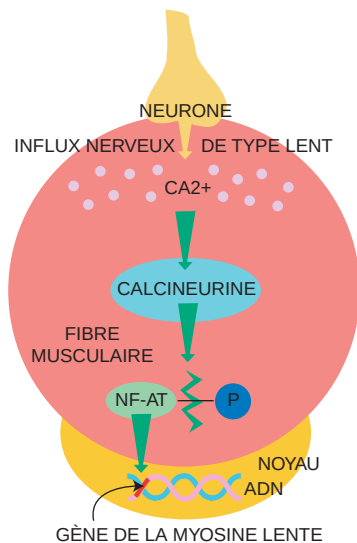
Nous avons étudié les effets de l'entraînement sur les isoformes de chaînes lourdes de la myosine. Au milieu des années 1970, à l'Université Ball, dans l'Indiana, David Costill et ses collègues ont montré que les muscles des athlètes qui pratiquaient des sports d'endurance avaient un pourcentage élevé de fibres lentes, dites de type I, alors que les muscles des athlètes qui pratiquaient des sports de vitesse ou de force étaient riches en fibres rapides, dites de type II. Dans un organisme mis à l'entraînement en endurance, la quantité d'isoformes rapides de la myosine associées à un métabolisme énergétique glycolytique (de type IIX) diminue au profit des isoformes lentes

et rapides associées à un métabolisme énergétique aérobie (de type I et de type IIa). Les fibres IIb (présentes chez des petits mammifères, tel le rat, mais pas chez l'homme) se transforment en fibres IIx. Celles-ci se transforment ensuite en fibres IIa, qui se transforment à leur tour en fibres I, lorsque l'entraînement est suffisamment intense et prolongé.

Dès le début des années 1960, grâce aux expériences d'innervation croisée de A. Buller et John Eccles, à l'Université de Canberra, en Australie, on a montré que les nerfs jouaient un rôle déterminant dans le type d'une fibre. Une fibre musculaire rapide qui reçoit une innervation de type lent finit par devenir une fibre lente. En outre, lorsqu'on applique un courant de stimulation de type lent sur un nerf moteur de type rapide, le muscle commandé par le nerf devient lent : ce n'est pas le nerf lui-même, mais la stimulation électrique qu'il transmet, qui détermine le type de fibre.

Comment la stimulation nerveuse modifie-t-elle le type d'une fibre, c'est-à-dire les protéines qu'elle synthétise ? Ces dernières années, nous avons découvert des mécanismes moléculaires qui contrôlent l'expression des isoformes de chaînes lourdes de la myosine. L'expression des gènes se déroule en deux étapes principales : la transcription et la traduction. Lors de la transcription, des molécules d'ARN messagers copient une séquence d'ADN correspondant à un gène et la transportent vers les ribosomes. Chez les mammifères, dans le cytoplasme, les ARN messagers subissent un phénomène de maturation qui les stabilisent (par l'ajout d'une petite molécule, nommée CAP, sur une extrémité réactive), ce qui contribue à contrôler l'expression des gènes avant la traduction des ARN messagers. Lors de la traduction, l'information génétique contenue dans la séquence d'ARN messenger est utilisée pour synthétiser la protéine correspondante. On parle de l'expression d'un gène pour désigner l'ensemble des deux étapes de transcription et de traduction.

Des expériences récentes indiquent l'existence de deux grandes voies de régulation de la synthèse des chaînes lourdes de la myosine : la voie MRF (*Myogenic Regulatory Factors*, soit «facteurs de régulation myogénique») et



3. L'ENTRAÎNEMENT EN ENDURANCE provoque l'expression d'un gène codant pour une protéine responsable de la vitesse de contraction lente des muscles : l'isoforme lente de la myosine. L'influx nerveux de type lent véhiculé par les nerfs, provoque une augmentation de la concentration en ions calcium dans la fibre, qui active (flèches vertes) la calcineurine, qui enlève le groupe phosphate (P) d'un facteur de transcription nommé NF-AT. Celui-ci peut alors pénétrer dans le noyau et se fixer sur la zone promotrice du gène de la myosine lente, qui contrôle son expression.

la voie calcineurine-NF-AT (*Nuclear Factor of Activated T Cell*, soit «facteurs nucléaires des cellules T activées»).

La première voie fait intervenir quatre facteurs de transcription (les MRF que sont la myogénine, la MyoD, la myf5 et la MRF4), qui se fixent sur des séquences régulatrices (dans la région promotrice des gènes, activant ou inhibant leur expression) des gènes qui codent des isoformes rapides des chaînes légères de la myosine et les isoformes de type I et IIb des chaînes lourdes de la myosine. Dans les fibres lentes, le rapport des concentrations d'ARN messagers de myogénine et de MyoD est élevé, alors que, dans les fibres rapides, il est bas. Cependant, on n'arrive pas à commander l'expression des gènes en modifiant ce rapport, ce qui suggère que d'autres protéines interféreraient avec les MRF.

La régulation de l'expression des gènes dépend aussi de la voie de la calcineurine-NF-AT (voir la figure 3). Au cours de la contraction, la concentration en ions calcium dans la fibre varie. Dans un premier temps, le réticulum sarcoplasmique (l'équivalent du réticulum endoplasmique dans

une fibre musculaire) libère des ions calcium avant de les capter à nouveau grâce à des pompes ioniques. Les variations de concentrations en ions calcium dépendent du type de stimulation neuronale. Quand elle est de type rapide, la concentration en ions calcium augmente de façon notable, mais transitoire. À l'inverse, quand elle est de type lent, la concentration en ions calcium augmente de façon moins prononcée, mais plus prolongée (sa durée correspond à celle de la contraction). La calcineurine est une enzyme dont l'activité dépend de la concentration en ions calcium dans la cellule. Lorsqu'elle augmente sous l'effet d'une stimulation neuronale de type lent, l'activité enzymatique de la calcineurine déphosphoryle (enlève un groupement phosphate) les facteurs de transcription NF-AT, qui pénètrent alors dans le noyau et se lient à leurs sites de reconnaissance spécifiques, les NRE (*NF-AT Response Element*, soit «éléments de réponse aux facteurs NF-AT»), dans les zones promotrices des gènes codant l'isoforme lente des chaînes lourdes de la myosine, ainsi que dans celles des gènes codant d'autres protéines qui déterminent la vitesse de contraction de la fibre. Ainsi, l'augmentation même modérée, mais qui se prolonge pendant toute la durée de l'effort en endurance, d'ions calcium intracellulaires provoque une activité accrue de la calcineurine et des NF-AT. De nombreux gènes codant des protéines qui déterminent les propriétés des fibres possèdent un NRE dans leurs régions promotrices : les NF-AT jouent ainsi un rôle important dans la détermination du type de fibre. L'inhibition de la voie calcineurine-NF-AT entraîne le remplacement des isoformes protéiques lentes par les isoformes rapides. Cependant, ce remplacement ne concerne pas la totalité des fibres, ce qui fait supposer l'intervention d'autres mécanismes moléculaires.

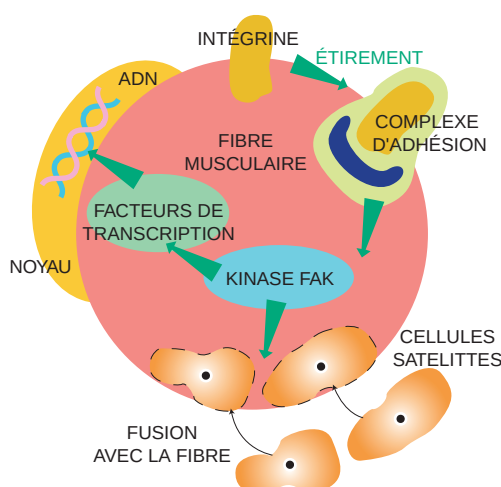
L'entraînement en force

L'entraînement en force augmente la masse musculaire par hypertrophie des fibres, en raison de l'accumulation de protéines, notamment des protéines contractiles, qui rendent le muscle plus puissant, mais probablement aussi par augmentation du nombre de fibres. Au cours de ce type

d'entraînement, les muscles qui se contractent subissent des contraintes mécaniques, notamment en étirement. Depuis 20 ans, les physiologistes et biochimistes ont étudié le rôle de l'étirement sur la variation de masse du muscle pendant l'entraînement en force. Lorsqu'on met un muscle au repos à l'état raccourci, il s'atrophie beaucoup plus vite qu'à partir de l'état allongé : cette expérience montre que l'étirement entraîne une accré- tion de protéines, qui correspond à une augmentation de la quantité de protéines synthétisées.

Un étirement unique suffit pour augmenter la synthèse de protéines. Dans quelle étape de l'expression des gènes intervient-il ? Comme les mesures indiquent que le nombre d'ARN messagers transcrits reste constant, c'est l'efficacité de la traduction qui doit augmenter. En examinant le devenir des ARN messagers entre la transcription et la traduction, Franck Booth et ses collègues, de l'Université du Texas, ont découvert qu'ils sont stabilisés par un mécanisme «en cascade», où une succession d'enzymes accroît le nombre d'ARN messagers traduits.

Contrairement à un étirement unique, la répétition des étirements augmente le nombre d'ARN messagers dans la fibre musculaire. Plusieurs phénomènes en sont responsables. Lors de l'entraînement en force, le rapport du nombre de noyaux au volume du sarcoplasme augmente, grâce à la fusion de cellules satellites avec les fibres musculaires. Ces cellules satellites (des cellules embryonnaires), présentes à l'intérieur de la membrane qui entoure les faisceaux de fibres, à l'état quiescent, servent à réparer les lésions musculaires et à augmenter le volume des fibres. Elles apportent leurs ARN messagers à la fibre. Les expériences sur des cultures cellulaires, en l'absence de cellule satellite, montrent aussi une augmentation du nombre d'ARN messagers synthétisés : l'étirement affecte le mécanisme de transcription ou les processus de stabilisation des ARN messagers avant la traduction. On a détecté l'existence de nombreuses cascades d'activation de facteurs de transcription, qui interviennent dans l'expression des gènes responsables de l'hypertrophie musculaire. Parmi ces «voies de signali-



4. L'ENTRAÎNEMENT EN FORCE provoque l'hypertrophie musculaire. Dans le myocarde, le signal mécanique de l'étirement change la conformation des intégrines, des protéines transmembranaires, qui, en se complexant avec une enzyme intracellulaire, active une kinase nommée FAK : l'activité enzymatique de cette kinase attire les cellules satellites vers la fibre, qui fusionnent avec elles, provoquant une augmentation de son volume, soit l'hypertrophie. La kinase FAK active également des facteurs de transcription des gènes codant des protéines de structure.

sation», celle des intégrines (une importante famille de protéines membranaires aux multiples fonctions) fait le lien entre l'étirement mécanique et l'expression de gènes codant les protéines contractiles. Le mécanisme moléculaire correspondant a été identifié dans le myocarde, au cours de l'insuffisance cardiaque : par exemple, quand la pression artérielle est excessive, le ventricule gauche lutte pour chasser le sang. Il est soumis à des contraintes d'étirement et s'hypertrophie au cours de l'évolution de la maladie. Les intégrines n'agissent pas seules, car leurs sous-unités intracellulaires (les intégrines sont des protéines transmembranaires grâce auxquelles les cellules interagissent entre elles) n'ont pas, elles-mêmes,

d'activité enzymatique. Sous l'effet de l'étirement, elles se déforment et se combinent avec d'autres protéines pour former un «complexe d'adhésion», qui active une kinase (une enzyme qui déphosphoryle d'autres protéines), nommée FAK (*Focal Adhesion Kinase*, soit «kinase d'adhésion»). Son action est double : d'une part, elle déclenche le «recrutement» des cellules satellites qui fusionnent avec la fibre et, d'autre part, elle augmente les synthèses protéiques en agissant sur les facteurs de transcription qui les régulent. Dans les deux cas, le volume de la fibre croît.

Le calcium intracellulaire jouerait aussi un rôle déterminant dans l'hypertrophie du tissu musculaire. Selon cette hypothèse, la voie de la calcineurine-NF-AT serait impliquée dans l'hypertrophie. Cependant, son inhibition n'empêche pas systématiquement l'hypertrophie, ce qui suggère l'existence de plusieurs voies d'expression des gènes

en réaction à un signal mécanique comme l'étirement : certaines dépendraient du calcium et d'autres pas. Reste à trouver comment elles interagissent entre elles, ainsi que les gènes qu'elles prennent pour cible.

Ces dernières années, les biochimistes ont élucidé les grandes lignes des mécanismes moléculaires de l'adaptation du muscle, spécifiques au type d'entraînement. Dans le futur, on espère utiliser ces connaissances dans le domaine de la pharmacologie : on pourrait concevoir des médicaments qui aideraient les personnes atteintes d'affections chroniques, telle l'insuffisance cardiaque ou respiratoire, à mieux tirer parti des programmes de réhabilitation par les exercices physiques adaptés.

Xavier BIGARD est physiologiste du muscle au centre de recherche du service de santé des armées «Émile Pardé», en Isère.

X. BIGARD, H. SANCHEZ, J. ZOLL, P. MATEO, V. ROUSSEAU, V. VEKSLER et R. VENTURA-CLAPIER, *Calcineurin Co-regulates Contractile and Metabolic Components of Slow Muscle Phenotype*, in *Journal of Biological Chemistry*, vol. 275, pp. 19653-19660, 2000.

F.W. BOOTH, B.S. TSENG, M. FLÜCK et J.A. CARSON, *Molecular and Cellular Adaptation of Muscle in Response to Phy-*

sical Training, in *Acta Physiologica Scandinavica*, vol. 162, pp. 343-350, 1998.

A.J. BULLER, J.C. ECCLES et R.M. ECCLES, *Interactions between Motoneurons and Muscles in Respect of the Characteristic Speeds of their Responses*, in *Journal of Physiology*, vol. 150, pp. 417-439, 1960.

D.L. COSTILL, J. DANIELS, W. EVANS, W. FINK, G. KRAHENBUHL et B. SALTIN, *Skeletal Muscle Enzymes and Fiber Composition in Male and Female Track Athletes*, in *Journal of Applied Physiology*, vol. 40, pp. 149-154, 1976.

