

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.

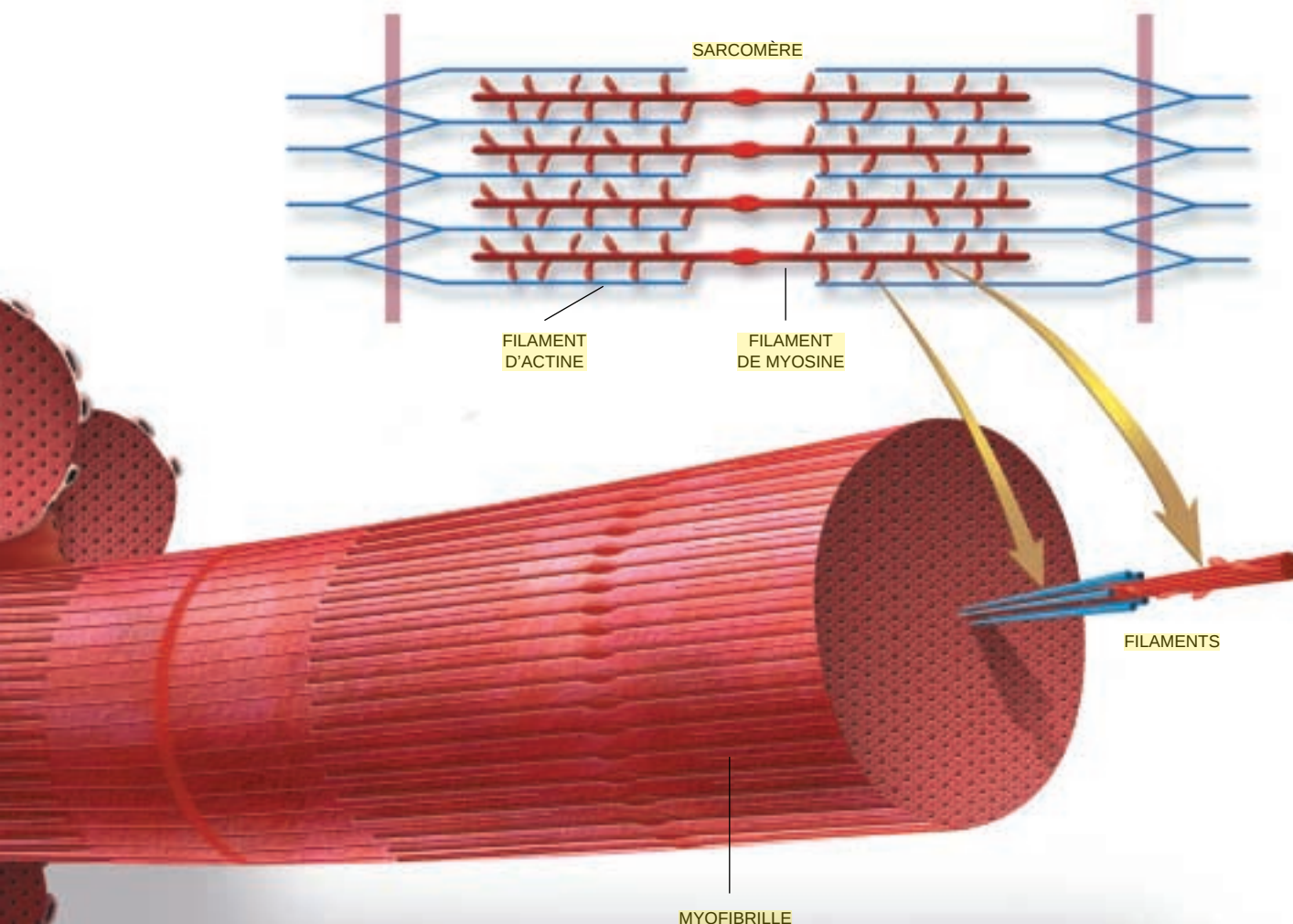
L'exercice déclenche la division des cellules satellites. On suppose que cette division résulte de microdéchirures. Une partie de ces nouvelles cellules reste à l'état de cellules satellites, tandis que l'autre s'incorpore au tissu musculaire aux endroits où il est déchiré ; les protéines qui sont synthétisées 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 paraplégie : 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

sont plus arrondies. 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.

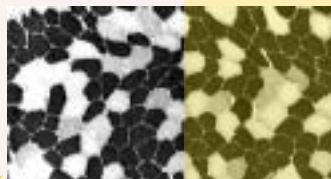
Cependant, cette hypothèse est controversée, car on n'a pas détecté l'augmentation prévue de la quantité relative de fibres lentes. Récemment, nous avons abordé le problème en pratiquant une biopsie sur le muscle vaste externe (sur le côté de la cuisse) chez douze sujets de 88 ans en moyenne. Puis nous 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).

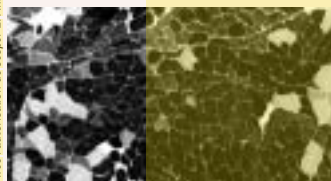
Aujourd'hui, on ne se demande plus si le muscle de sujets âgés renferme davantage de fibres lentes que le muscle de sujets jeunes, car la frontière entre les fibres lentes et rapides se brouille, de sorte que, dans le muscle de sujets très âgés, un tiers des fibres ne sont ni complètement lentes, ni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

