

Répercussions musculaires de l'immobilisation

Pr. Xavier Bigard

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Conseiller scientifique, Agence Française de Lutte contre le Dopage

Pourquoi le muscle ?

- 1/3 des patients BPCO ont une dysfonction musculaire,
- 15% présentent une sarcopénie.

Jones et coll., *Thorax*, 2015.

Critères	Performance physique		Force musculaire	Masse maigre appendiculaire (MMA)
Sarcopénie	Vitesse de marche: < 0,8 m/s	ou	Force de préhension Homme: < 30 kg Femme: < 20 kg	MMA/taillé ² Homme: ≤ 7,23 kg/m ² Femme: ≤ 5,67 kg/m ²
Sarcopénie sévère	Vitesse de marche: < 0,8 m/s	et	Force de préhension Homme: < 30 kg Femme: < 20 kg	MMA/taillé ² Homme: ≤ 7,23 kg/m ² Femme: ≤ 5,67 kg/m ²

(Cruz-Jentoft et coll., 2010)

Pourquoi le muscle ?

- 1/3 des patients BPCO ont une dysfonction musculaire,
- 15% présentent une sarcopénie.

- rôle du déconditionnement musculaire dans l'incapacité fonctionnelle de patients BPCO.

Donaldson et coll., *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2012.

Pourquoi le muscle ?

- 1/3 des patients BPCO ont une dysfonction musculaire,
- 15% présentent une sarcopénie.

- rôle du déconditionnement musculaire dans l'incapacité fonctionnelle de patients BPCO.

- le dysfonctionnement musculaire influence le pronostique.

TABLE 2. PREDICTORS OF MORTALITY: UNIVARIATE ANALYSES

	Hazard Ratio	95% CI	p Value
Age, yr	1.04	0.99–1.10	0.1151
Sex, F/M	2.06	0.86–4.95	0.1047
FEV ₁ , % predicted	0.96	0.93–0.99	0.0050
BMI, kg/m ²	0.92	0.84–1.00	0.0577
Thigh circumference, cm	0.94	0.90–0.98	0.0084
MTCSA _{CT} , cm ²	0.96	0.94–0.98	0.0003
Peak workrate, % predicted	0.98	0.96–1.00	0.0801
Pa _{CO₂} , mm Hg	1.09	1.01–1.16	0.0214

Definition of abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; MTCSA_{CT} = midthigh muscle cross-sectional area obtained by CT scan.

Marquis et coll., *Am J Respir Crit care Med*,
2002.

Burtin et coll., *Thorax*, 2016.

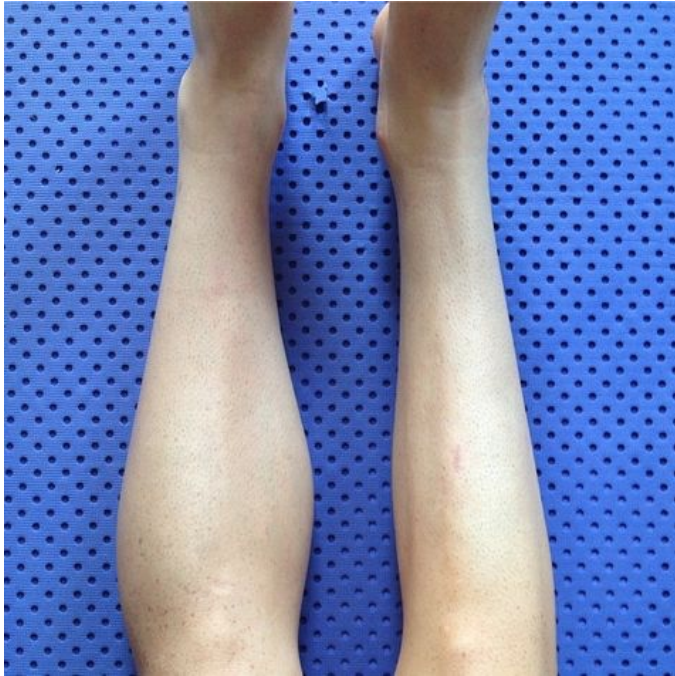
Table 1 Cox proportional hazard models to define the association of handgrip weakness with mortality using 10th centile (A) and 5th centile (B) of the healthy population as ref. 3

	HR (95% CI)	p Value
(A)		
Unadjusted		
Handgrip weakness (reference: >C10)	1.80 (1.25 to 2.54)	0.002
Adjusted for ADO index and BMI		
Handgrip weakness (reference: >C10)	1.53 (1.07 to 2.12)	0.02

Pourquoi le muscle ?

- 1/3 des patients BPCO ont une dysfonction musculaire,
- 15% présentent une sarcopénie.
- rôle du déconditionnement musculaire dans l'incapacité fonctionnelle de patients BPCO.
- le dysfonctionnement musculaire influence le pronostique.
- la plasticité des muscles locomoteurs permet d'envisager une correction de leur dysfonctionnement.

Quels modèles d'inactivité musculaire ?



sortie d'immobilisation sous plâtre



repos forcé au lit « bed rest »

Quels modèles d'inactivité musculaire ?

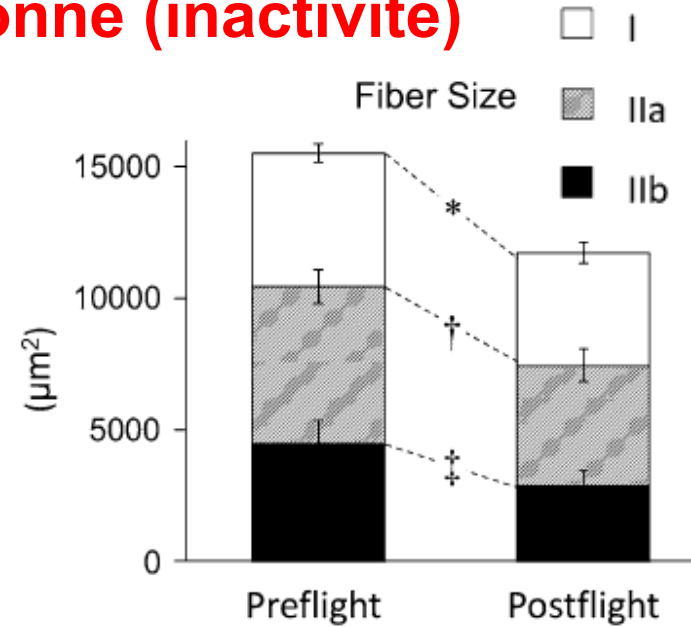
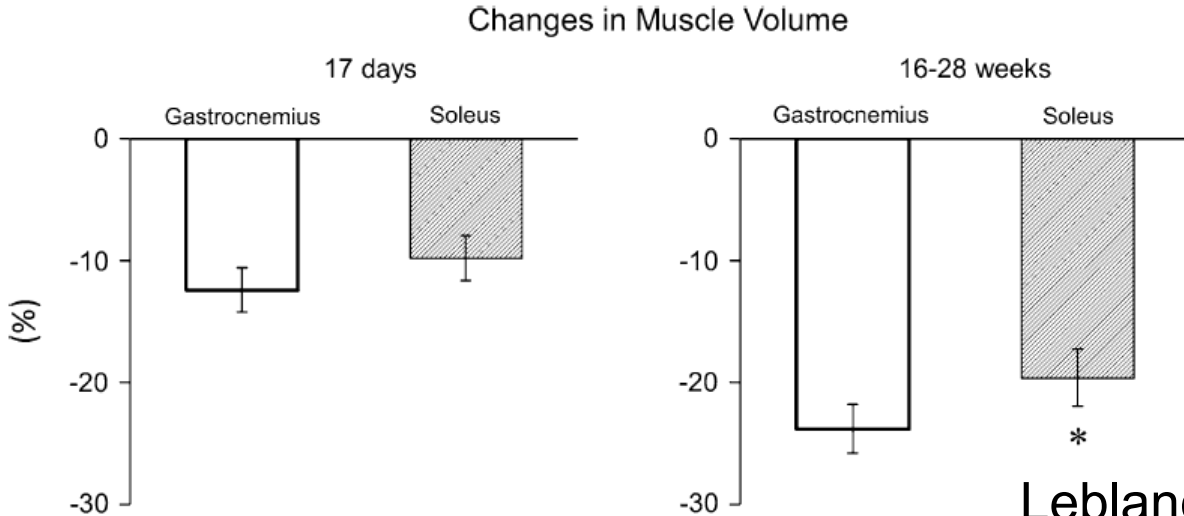


microgravité prolongée

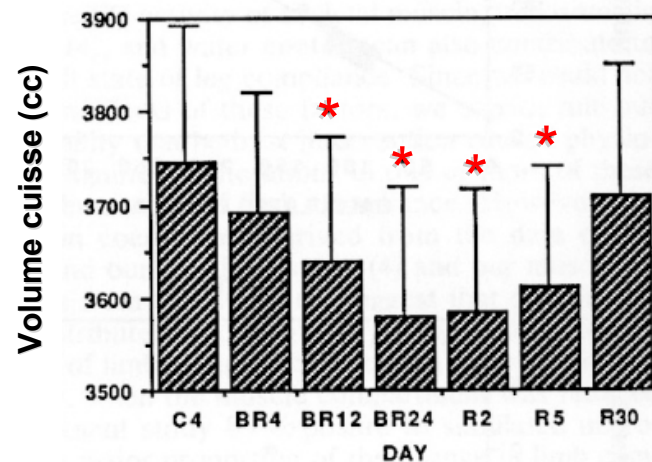
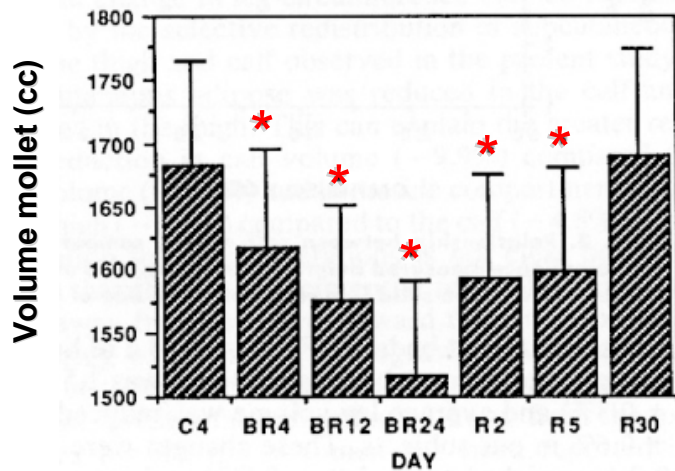


Caractéristiques du muscle déconditionné (inactivité)

muscle atrophié



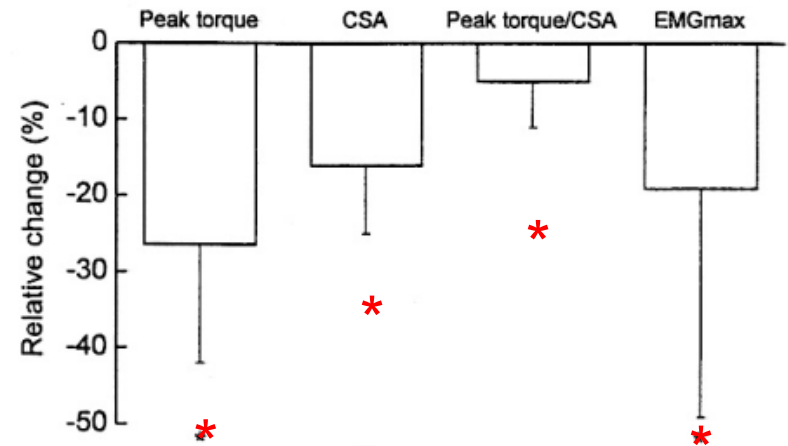
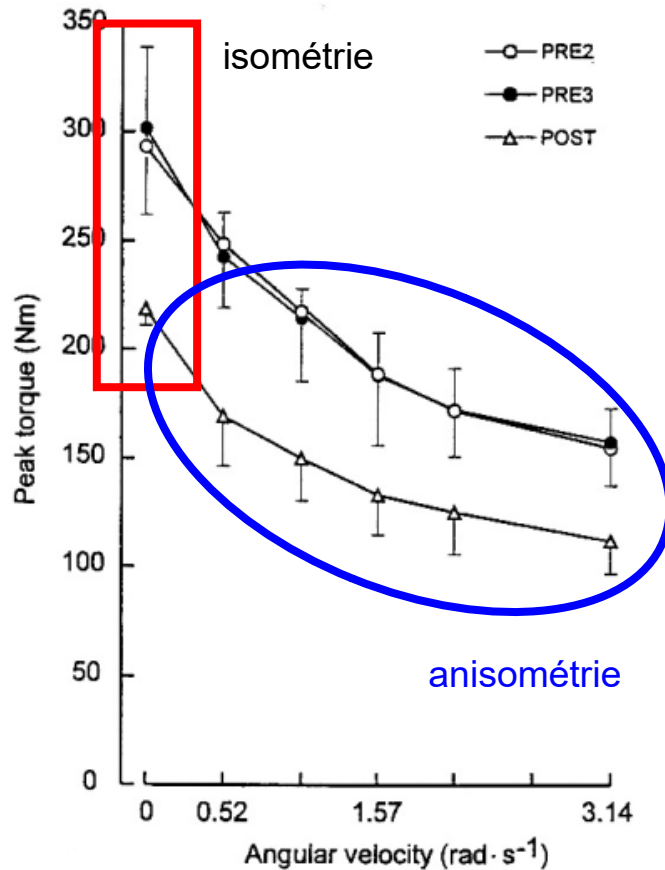
Leblanc et coll., *J Appl Physiol*, 2000.



Convertino et coll., *J Appl Physiol*, 1989.

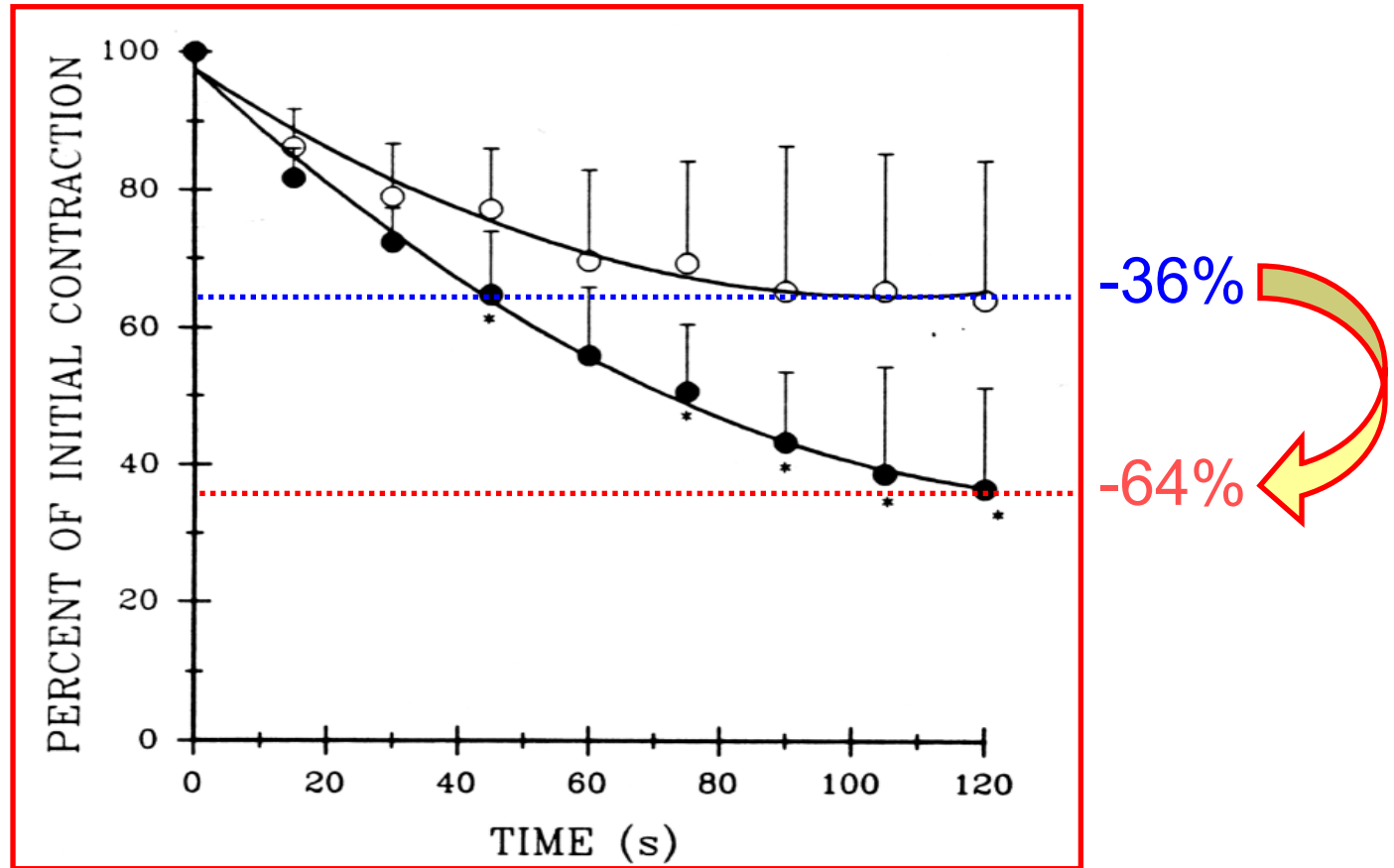
Caractéristiques du muscle déconditionné (inactivité)

muscle atrophié
perte de fonction



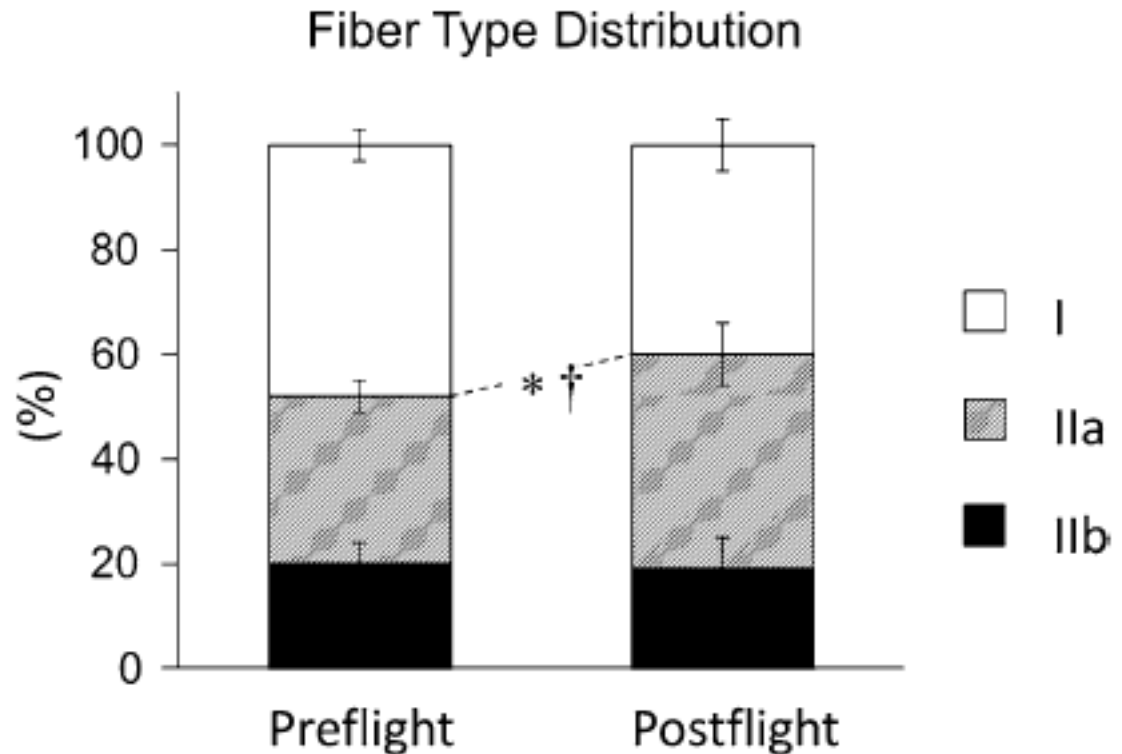
Caractéristiques du muscle déconditionné (inactivité)

muscle atrophié
perte de fonction
fatigabilité



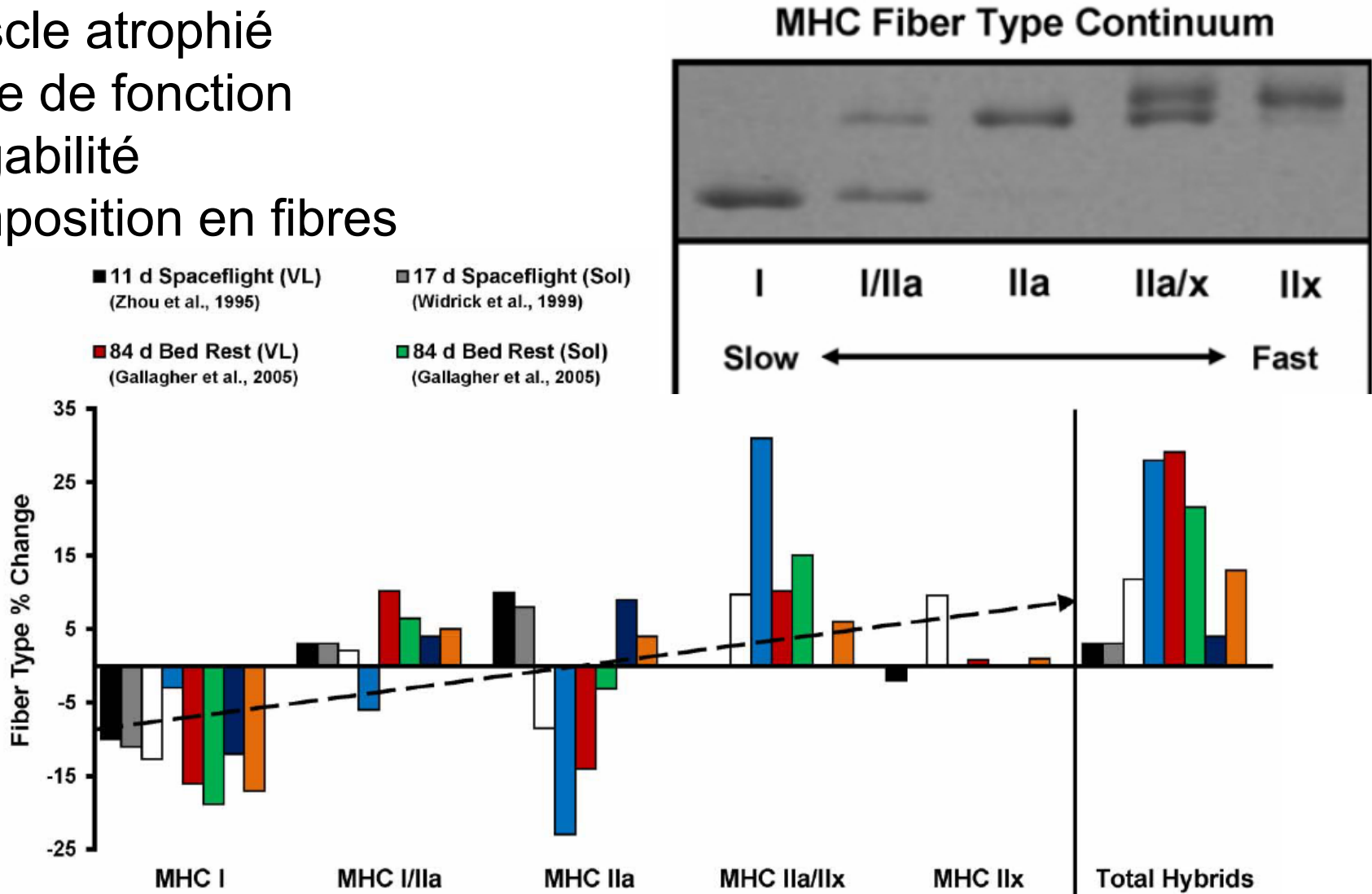
Caractéristiques du muscle déconditionné (inactivité)

muscle atrophié
perte de fonction
fatigabilité
composition en fibres



Caractéristiques du muscle déconditionné (inactivité)

muscle atrophié
 perte de fonction
 fatigabilité
 composition en fibres



Caractéristiques du muscle déconditionné (inactivité)

muscle atrophié

perte de fonction

fatigabilité

composition en fibres

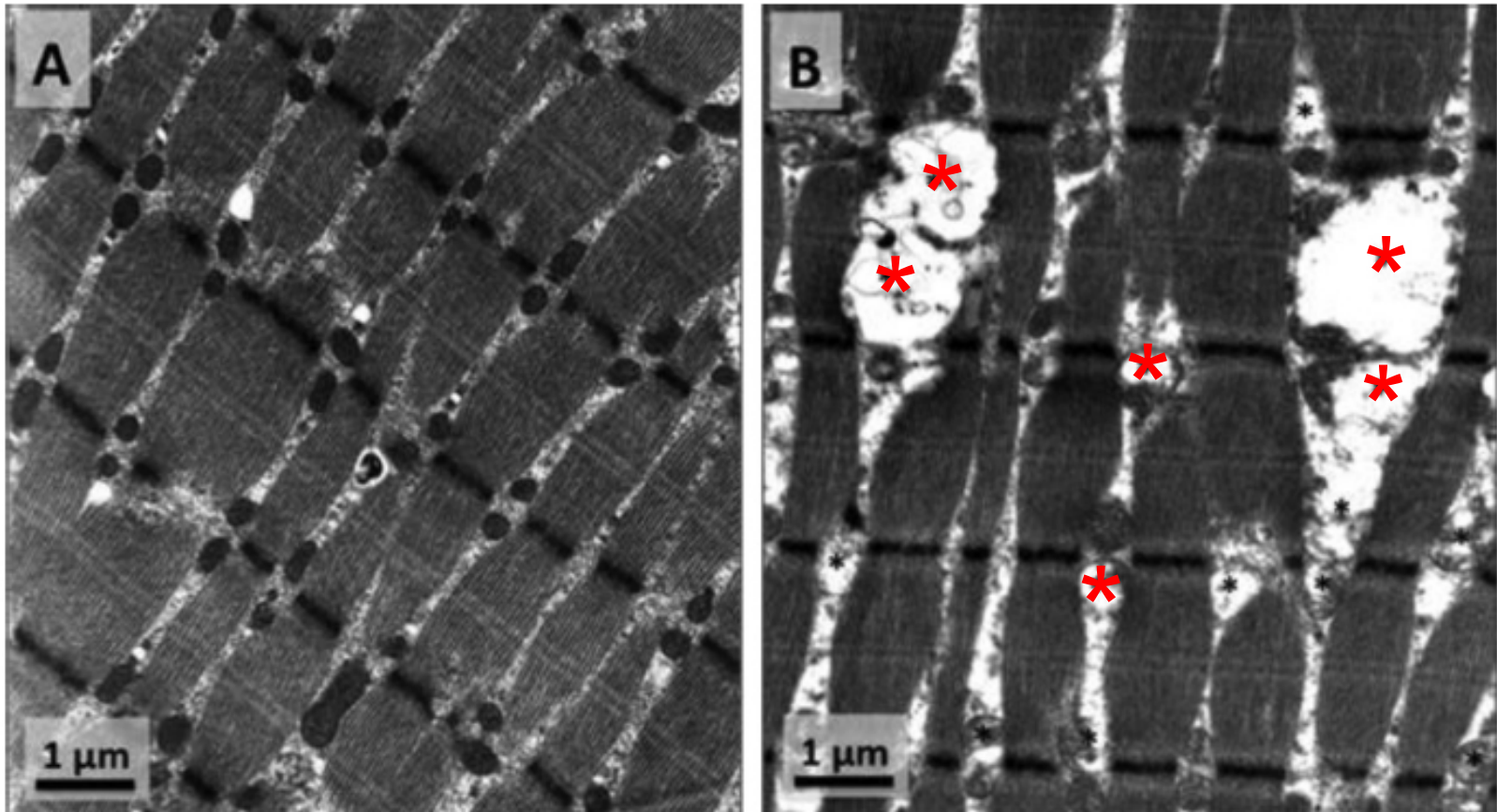
métabolisme oxydatif, relations entre métabolisme énergétique
et masse musculaire.

Description très anciennes, depuis les années 60s.

D'abord descriptives, puis fonctionnelles...

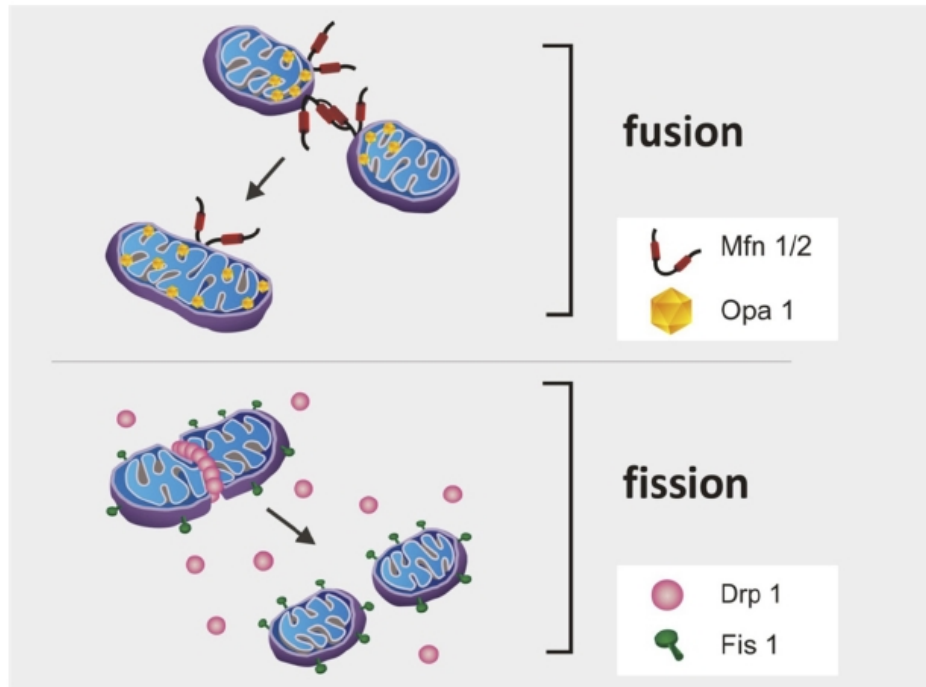
Caractéristiques du muscle déconditionné (inactivité)

Alterations morphologiques, réduction du nombre, œdème mitochondrial.



Caractéristiques du muscle déconditionné (inactivité)

Altérations morphologiques, réduction du nombre, œdème mitochondrial.



Réponses très précoces à l'inactivité musculaire, de l'ordre de quelques heures.
Max et coll., *BBA*, 1972

Caractéristiques du muscle déconditionné (inactivité)

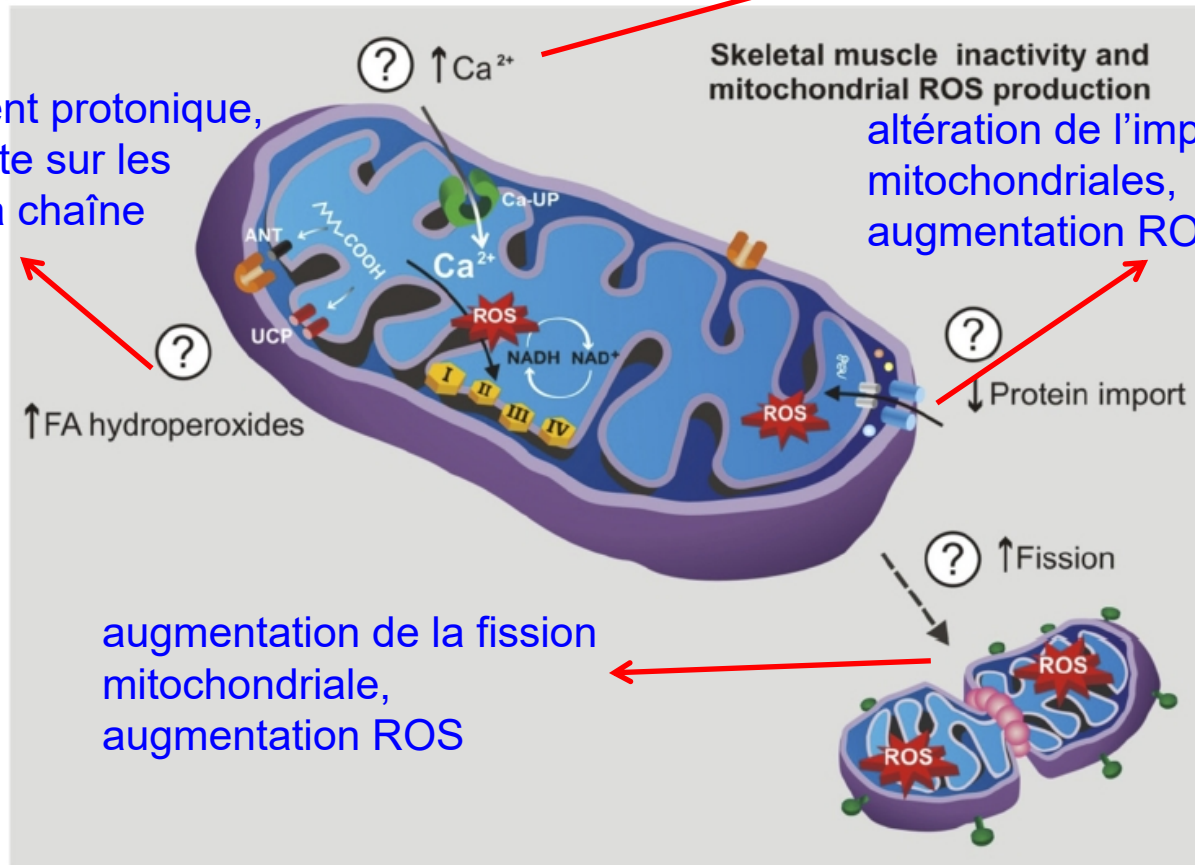
Altérations morphologiques

Altérations fonctionnelles associées

- de mécanismes encore imprécis
- probablement liés à la production de ROS.

altération du recyclage du Ca^{2+} ,
augmentation entrée mitochondries,
activation NOS.

altération gradient protonique,
interaction directe sur les
complexes de la chaîne
respiratoire.



altération de l'import de protéines
mitochondriales,
augmentation ROS

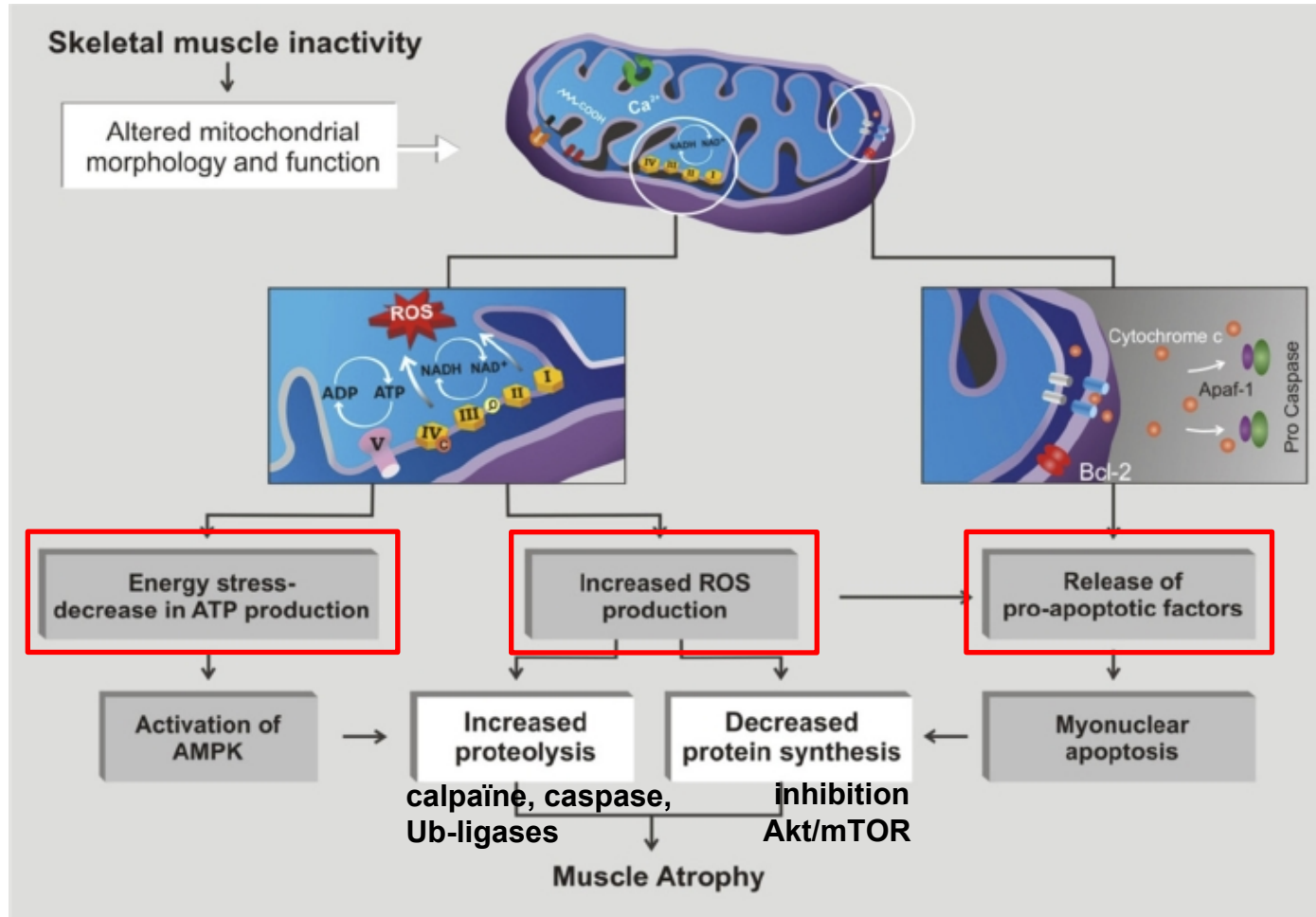
augmentation de la fission
mitochondriale,
augmentation ROS

Caractéristiques du muscle déconditionné (inactivité)

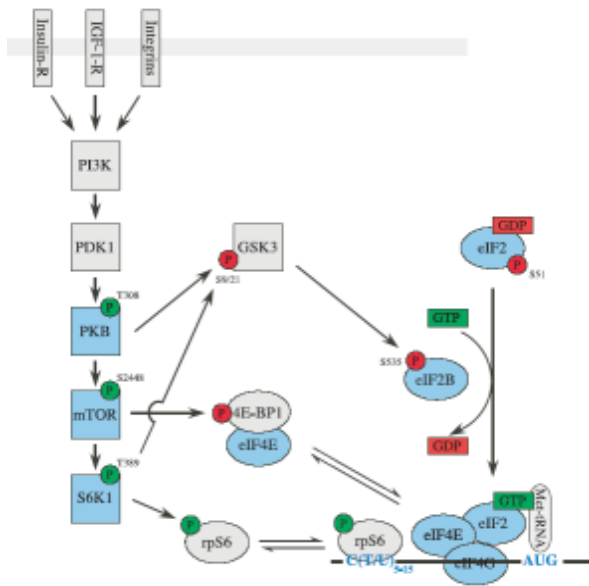
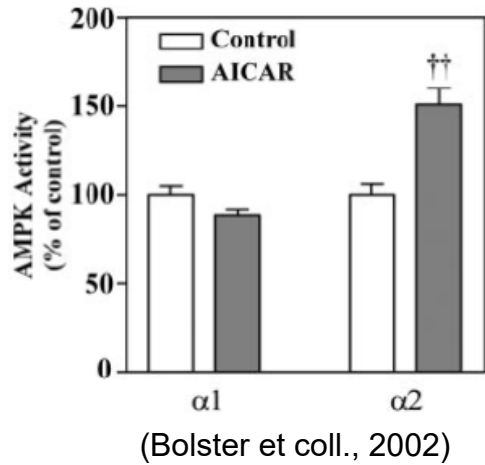
Altérations morphologiques

Altérations fonctionnelles associées

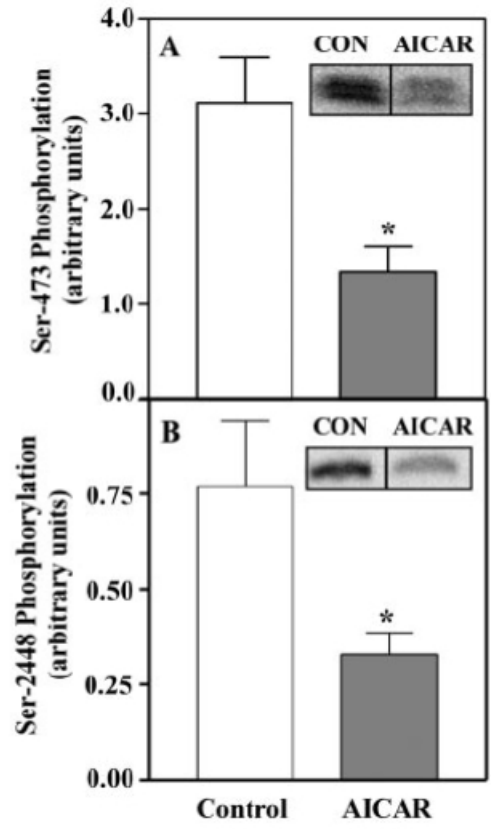
Conséquences sur la masse musculaire



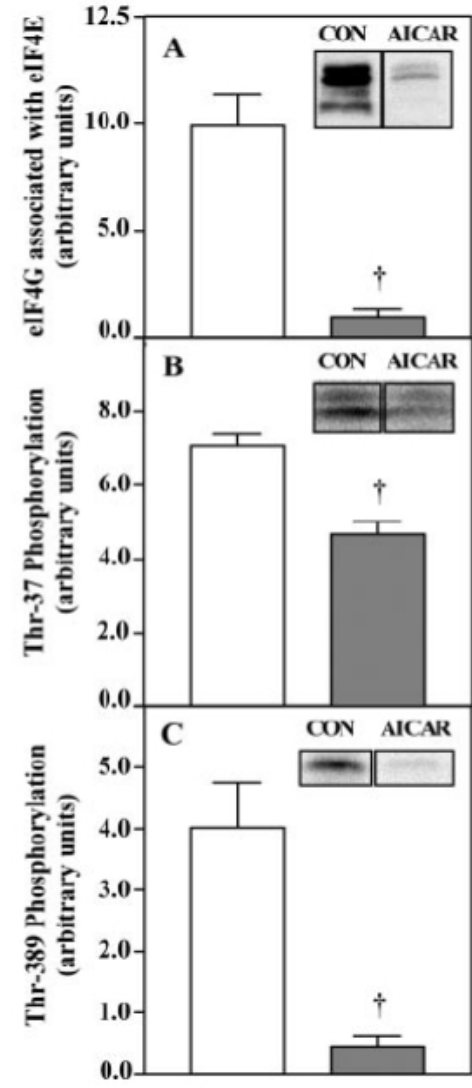
- inhibiteurs métaboliques des synthèses protéiques,
via AMPK



Synthèses protéiques



mTOR



eIF4G

4E-BP1

S6K1 (p70^{S6K})

Quelles similitudes avec la « myopathie » de la BPCO ?

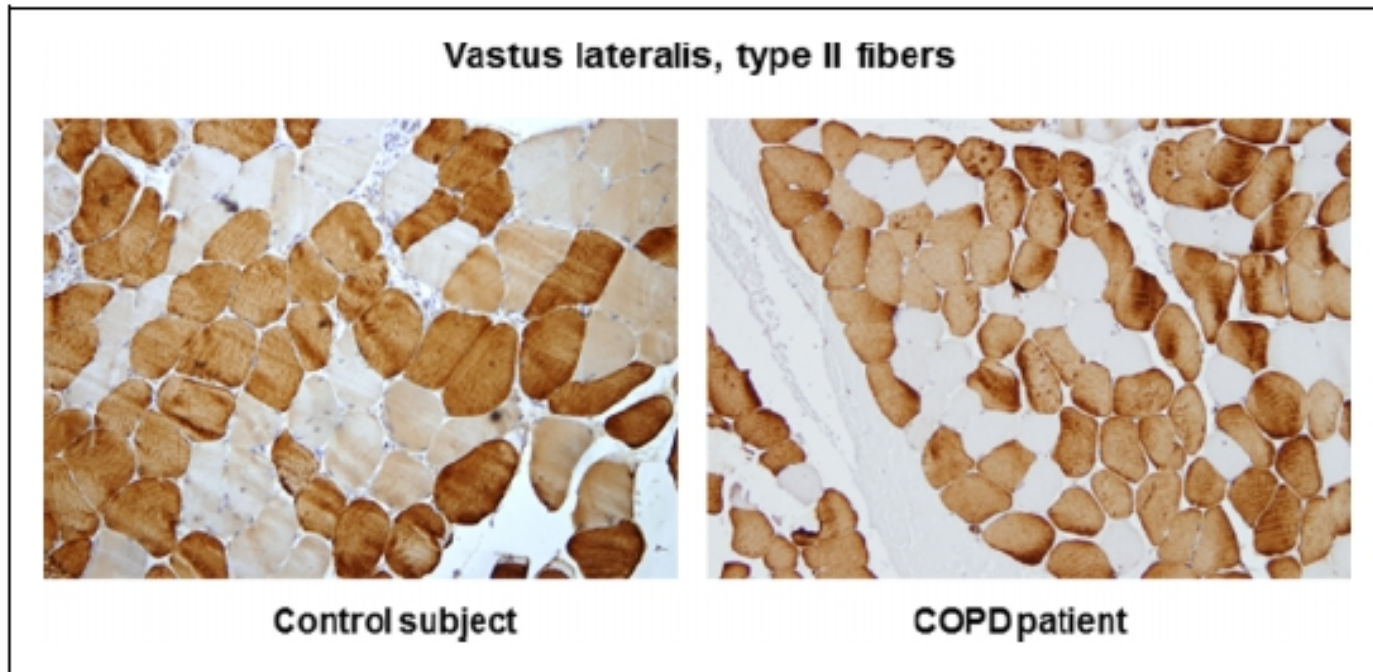
Altérations morphologiques

- amyotrophie,
- réduction du réseau capillaire.

Transition phénotype contractile,

- plus marquée que dans les cas d'inactivité expérimentale,
- ancienneté du déconditionnement,
- facteurs associés, vieillissement, fact. nutritionnels, GC

associés, etc.



Quelles similitudes avec la « myopathie » de la BPCO ?

Altérations morphologiques

- amyotrophie,
- réduction du réseau capillaire

Transition phénotype contractile,

Altérations du métabolisme énergétique.

- structure, fonction mitocho
- réduction du réseau capillaire

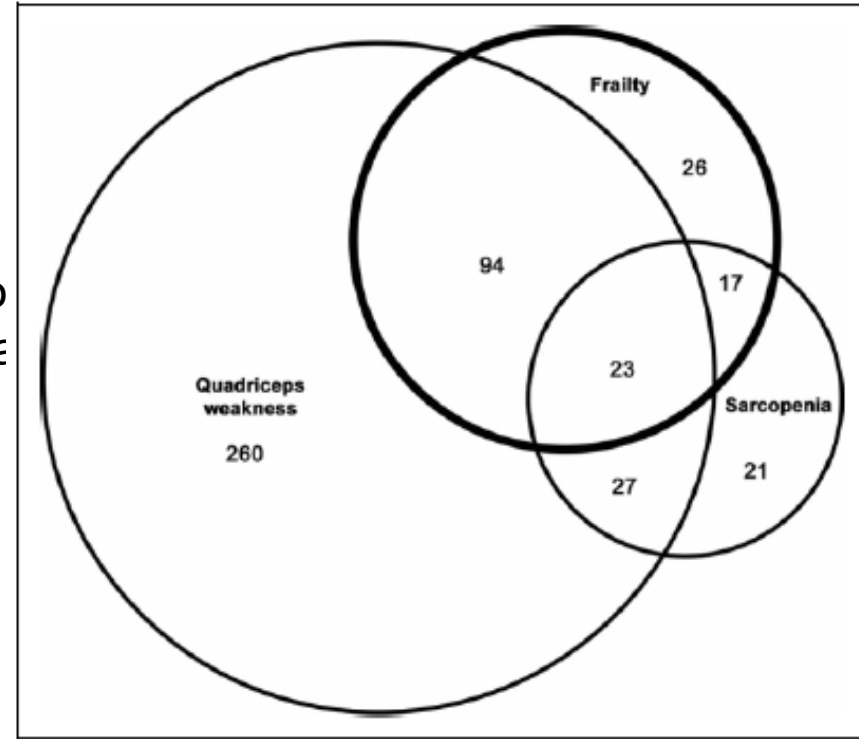


Figure 1. Relationships between frailty, sarcopenia and quadriceps weakness in patients with COPD derived from the study by Maddocks et al.²⁰ Numbers represent patients with each phenotype ($n = 707$).

Quelles similitudes avec la « myopathie » de la BPCO ?

Mécanismes évoqués,

- stress oxydant, dérégulation balance Redox,
- hypoxie chronique sectorisée,
- inflammation systémique de bas-grade,

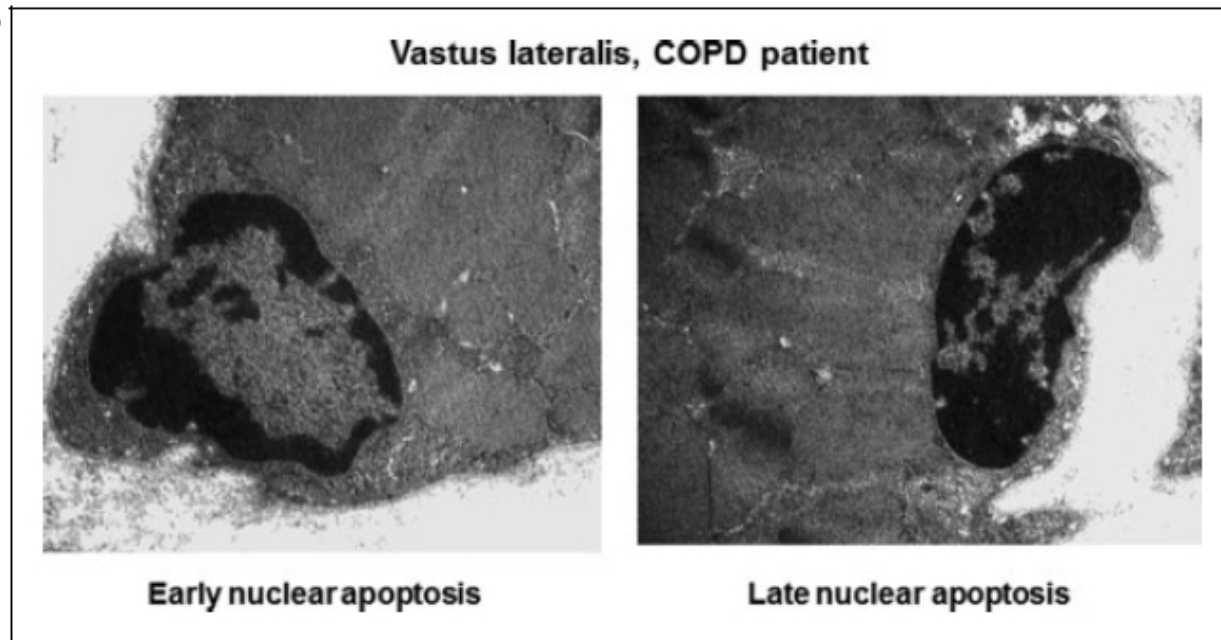
Findings show that COPD is characterized by the elevation of inflammatory factors such as IL-6, TNF- α , IL-8, and C-reactive protein. In addition, COPD patients also show evidence of elevated expression of adhesion molecules in plasma and bronchoalveolar fluids, as well as an increase in the generation of ROS¹⁸⁶. Possibly, muscle wasting in COPD results from bursts of ROS in combination with inflammatory cytokines. How downstream factors such as NF- κ B are involved in COPD-induced muscle loss remains controversial. The variable

Quelles similitudes avec la « myopathie » de la BPCO ?

Mécanismes évoqués,

- stress oxydant, dérégulation balance Redox,
- hypoxie chronique sectorisée,
- inflammation systémique de bas-grade,
- déséquilibre balance protéosynthèse-protéolyse,
 - majoration protéolyse (calpaïne, protéasome).
 - réduction des synthèses protéiques (interactions métabolisme, myostatine).

- apo



Quelles similitudes avec la « myopathie » de la BPCO ?

Mécanismes évoqués,

- stress oxydant, dérégulation balance Redox,
- hypoxie chronique sectorisée,
- inflammation systémique de bas-grade,
- déséquilibre balance protéosynthèse-protéolyse,
 - majoration protéolyse (calpaïne, protéasome).
 - réduction des synthèses protéiques (interactions métabolisme, myostatine).
- apoptose,

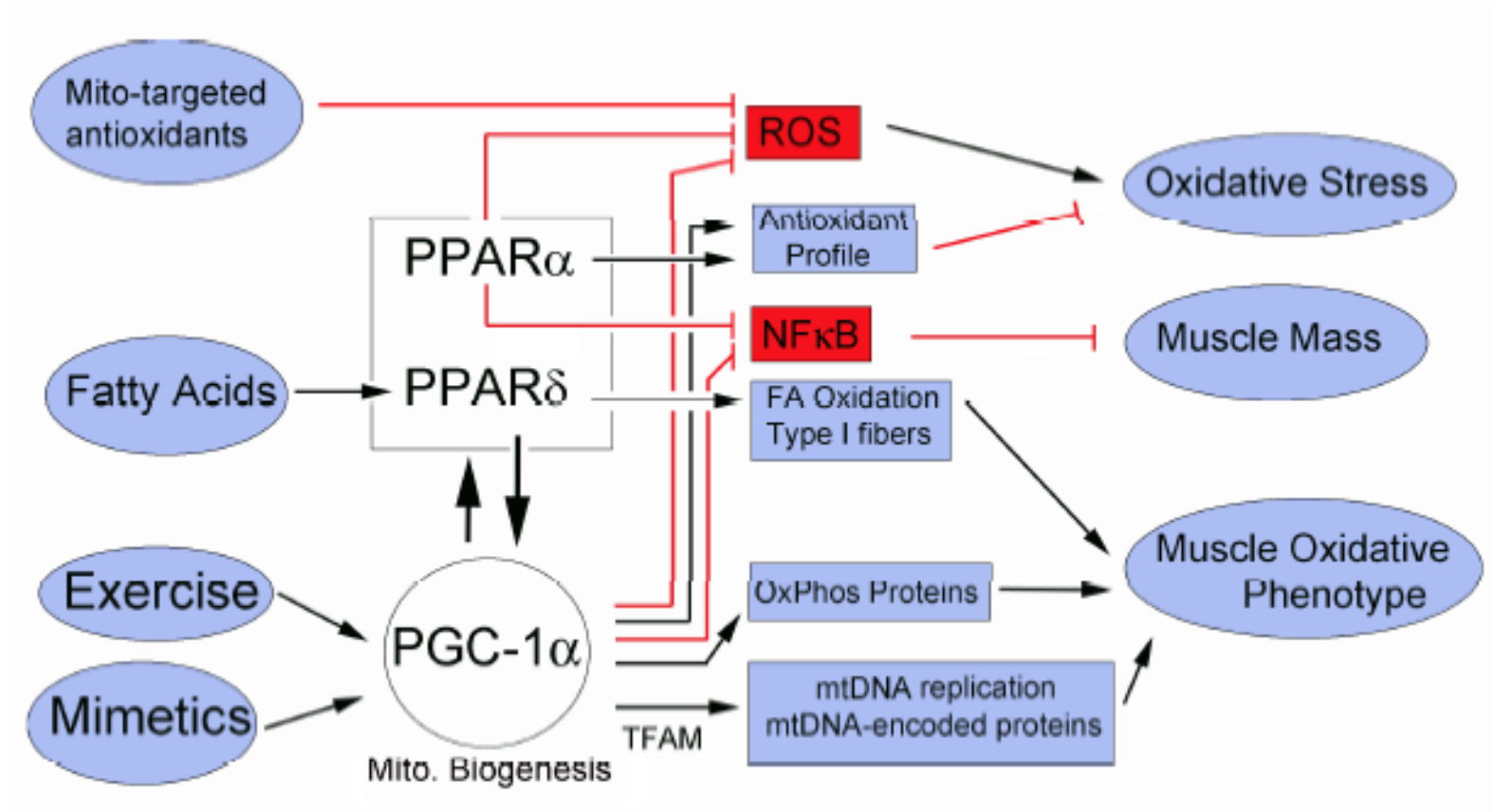
miR-1, miR-206, and miR-27a

Table 1. Epigenetic modifications in cells.

Epigenetic event	DNA methylation	Histone acetylation	Histone methylation	MicroRNAs
	Addition of a methyl group to 5' cytosine before guanine in the same chain (CpG islands)	Acetylation: acetyl group from acetyl-CoA transferred to lysine residues ⇒ euchromatin ⇒ favors transcription	Addition of methyl groups to lysine (×3) and arginine (×2) residues ⇒ may favor or block transcription	Non-coding single-stranded RNA molecules ⇒ posttranscriptional regulation of gene expression
		Deacetylation: reverses acetylation ⇒ heterochromatin ⇒ blocks transcription		Base pairing with complementary sequences in mRNA molecules ⇒ gene silencing: translational repression or target degradation

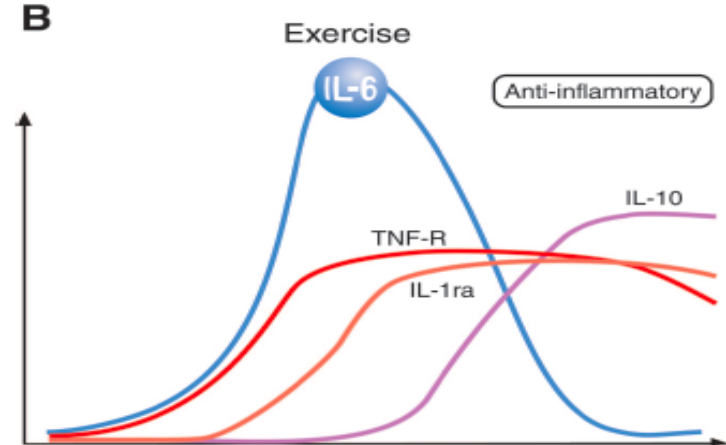
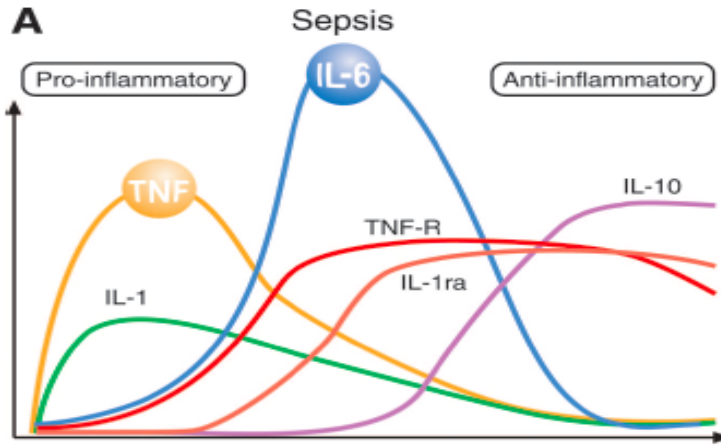
Quelles perspectives thérapeutiques ?

L'activité physique

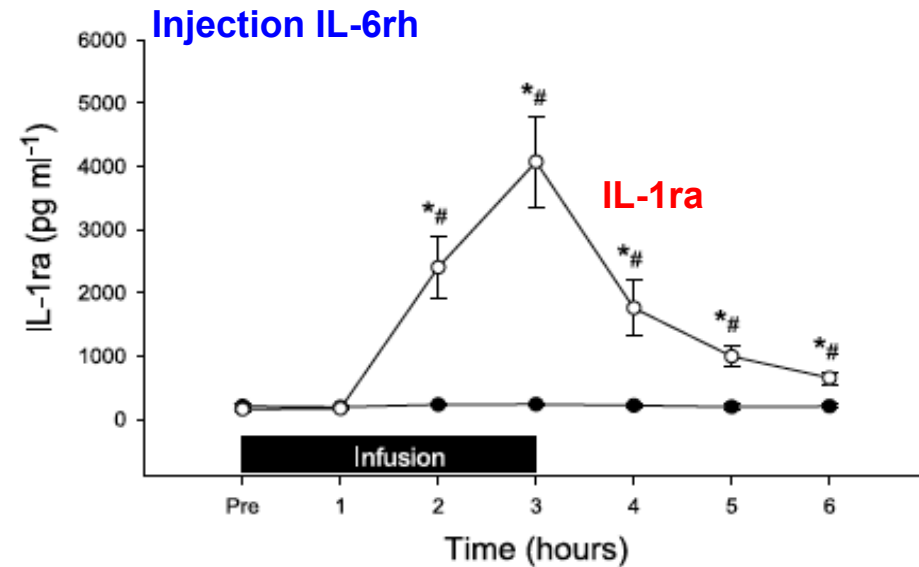
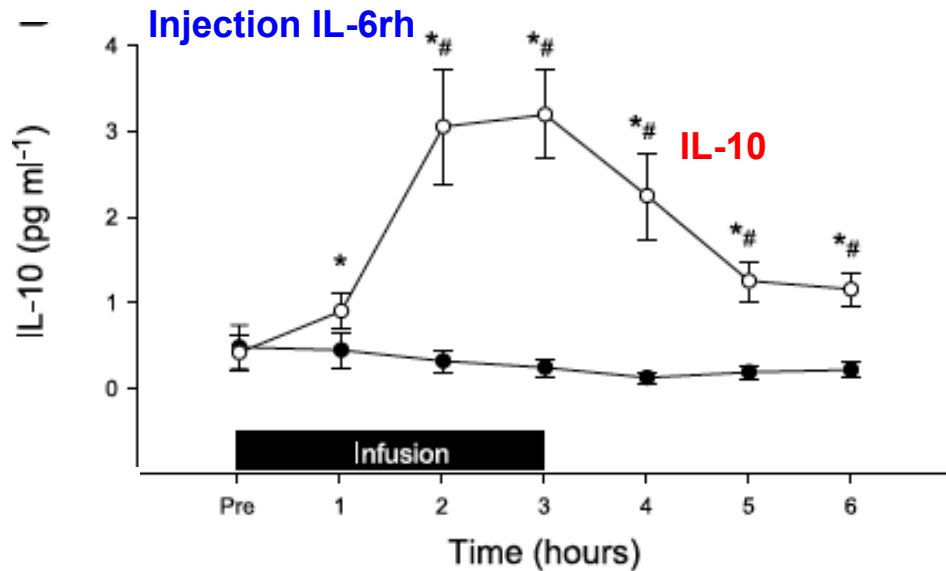


Quelles perspectives thérapeutiques ?

L'activité physique



Pedersen et Febbraio, 2008



Steensberg et coll., 2003

Conclusions

- 1) L'immobilisation, l'inactivité, induisent un état de déconditionnement musculaire caractérisé par des altérations morphologiques, contractiles, métaboliques, etc.
- 2) Le déconditionnement musculaire de la BPCO présente des spécificités propres.
- 3) La myopathie de la BPCO n'est pas qu'un état de déconditionnement musculaire lié à l'inactivité. L'origine en est beaucoup plus complexe, multifactorielle.
- 4) Les mécanismes biologiques de la myopathie de la BPCO laissent entrevoir des perspectives thérapeutiques originales.



Merci pour votre attention...

