



THOMAS CHAILLOU – POST-DOCTORANT EN SUÈDE

Médecine – Soutenue en 2011

Contrôle de la masse et du phénotype musculaires en hypoxie : leçons tirées de modèles de croissance du muscle squelettique chez le rongeur

Le muscle squelettique s'adapte en réponse à diverses influences en modulant sa masse et ses propriétés contractiles et métaboliques. Il est ainsi rapporté que l'hypoxie sévère a un effet délétère sur la masse et les capacités oxydatives du muscle, et pourrait ralentir la maturation du phénotype contractile au cours du développement post-natal. Cependant, les mécanismes de contrôle de cette plasticité musculaire ne sont pas clairement identifiés. Le but de ce travail était de déterminer le rôle de l'hypoxie environnementale sur le contrôle de la masse et l'adaptation du phénotype du muscle en croissance (hypertrophie de surcharge du plantaris après ablation de ses muscles agonistes et régénération du soléaire après lésions étendues induites par la notexine). L'exposition hypoxique limite transitoirement l'hypertrophie induite par la surcharge fonctionnelle, tandis qu'elle accentue la fonte musculaire en réprimant la formation et la croissance des néo-fibres au cours des étapes précoces de la régénération. Ces résultats seraient en partie expliqués par la désactivation partielle de la principale voie de protéosynthèse, la voie mTOR, par un mécanisme indépendant d'Akt. Parmi les inhibiteurs endogènes de mTOR étudiés (REDD1, BNIP-3 et l'AMPK), nous montrons que l'activation prononcée de l'AMPK en hypoxie pourrait réprimer l'activité de mTOR au cours de la régénération, alors que le mécanisme responsable de l'inhibition de mTOR n'a pas pu être identifié dans le modèle de surcharge. Le système protéolytique ubiquitine/protéasome-dépendant, évalué à partir de l'expression des atrogènes MURF1 et MAFbx, pourrait également expliquer en partie l'altération de l'hypertrophie de surcharge en hypoxie. Nos résultats soulignent par ailleurs que l'activité des cellules satellites serait réprimée au cours des premiers jours de régénération musculaire, conduisant à réduire la formation et la croissance des myotubes. Malgré cette perturbation précoce de la croissance musculaire, l'exposition prolongée en hypoxie ne limite pas l'hypertrophie de surcharge et la récupération de la masse du muscle lésé. Ceci démontre que les signaux anaboliques induits dans ces deux situations de croissance musculaire l'emportent très largement sur les signaux cataboliques de l'hypoxie. L'analyse des propriétés métaboliques et contractiles met en évidence que l'hypoxie altère les capacités oxydatives du muscle en croissance, mais les mécanismes impliqués dans cette réponse adaptative restent à identifier. Par ailleurs, l'hypoxie ne constitue pas un stimulus métabolique suffisant pour altérer la transition du phénotype contractile du muscle en surcharge et la récupération complète du phénotype contractile du muscle lésé. Elle contribue uniquement à ralentir très modérément et transitoirement l'adaptation phénotypique du muscle en surcharge, et à modifier le profil contractile du muscle durant la phase de dégénérescence musculaire.

Mise à jour le 30 octobre 2014