

**UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE**

LESIONS MUSCULAIRES ET TROPONINE I

THESE DE DOCTORAT

**Ecole Doctorale
Discipline
Spécialité**

**CHIMIE BIOLOGIQUE
MEDECINE SANTE
PHYSIOLOGIE MEDECINE DU SPORT**

*présentée
et soutenue publiquement par*

PARUIT Marie Carol

le 16 Mai 2006

devant le jury ci-dessous

Président :

Pr LUSTENBERGER Patrick, Professeur, Université de Nantes

Rapporteurs :

Pr MERCIER Jacques, Professeur, Université de Montpellier

Pr POORTMANS Jacques, Professeur Emérite, Université Bruxelles

Examineurs :

Pr SOMMELET Danièle, Professeur des Universités, Nancy

Pr GINET Jean, Professeur Emérite, Université de Nantes

Directeur de thèse : Pr PAU Bernard, Université de Montpellier

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	5
STRUCTURE HISTOLOGIQUE ET MOLECULAIRE DU MUSCLE	7
LE MYOCYTE	11
1 – Sarcolemme (53)	11
2 - Sarcoplasme	14
2.1 – Noyaux	14
2.2 – Mitochondries	14
2.3 – Reticulum endoplasmique	15
2.4 – Cellules satellites	15
2.5 – Myofibrilles	17
2.5.1 – Myofilaments épais : la myosine	21
2.5.2 – Myofilaments fins : l'actine	23
2.5.3 - Troisième groupe de myofilaments ou filaments élastiques	34
LE PROCESSUS CONTRACTILE ET SON CONTROLE (101, 174)	39
LESIONS MUSCULAIRES	44
I - Définition	44
II – Formes cliniques	46
1 - Signes fonctionnels musculaires	46
2 - Les DOMS	48
3 - Rhabdomyolyse	49
III – Etiologies	50
MARQUEURS DES LESIONS MUSCULAIRES	82
I – Aspartate aminotransférase (ASAT)	82
II – Lactate déshydrogénase (LDH)	82
III – Myoglobine	82
IV – Protéines liées aux acides gras cardiaques ou fatty acid binding protein (H-FABP) ..	83
V – Anhydrase carbonique isoenzyme III (CA III)	84
VI – La créatine kinase ou créatine phosphokinase (CK)	84
VII – Les chaînes lourdes de myosine	93
VIII – Les troponines	94
IX- Les marqueurs de l'inflammation	107
TRAVAUX PERSONNELS	116
I - INTRODUCTION	116

II – TECHNIQUE EXPERIMENTALE ET METHODES ANALYTIQUES	119
Dosages des marqueurs biologiques.....	119
Etude épidémiologique	125
Evaluation des signes fonctionnels musculaires : Score de douleur	126
III – Etude sur les douleurs musculaires post-exercice et troponine I plasmatique	127
IV - EVOLUTION DE LA TROPONINE I LORS D' EPREUVES D' EFFORT DANS UNE POPULATION DE CYTOPATHIES MITOCHONDRIALES	135
V – Etude épidémiologique prospective des lésions musculaires sur 3 pôles des Pays de Loire 2000 – 2005	145
VI - Intérêt de la surveillance des signes fonctionnels musculaires et douleurs musculaires post effort à partir d'une échelle analogique et l'évolution des scores de douleurs musculaires	194
DISCUSSION GENERALE	203
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	206
ANNEXES	207
BIBLIOGRAPHIE	208

ABREVIATIONS

A	Angstroem
Aa	Acide aminé
Ac	Anticorps
AcM	Anticorps monoclonal
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADN mit	Acide désoxyribonucléique mitochondrial
ADP	Adénosine diphosphate
α F β	Isoforme tropomyosine
Ag	Antigène
AMP	Adénosine monophosphate
APAF	Apoptotic protease activating factor
ARN	Acide ribonucléique
ASAT	Aspartate amino-transférase
ATP	Adénosine triphosphate
ATPase	Adénosine triphosphatase
BB	Isoforme des CPK dans le cerveau
BGG	Bovine gamma globuline
CA	Anhydrase carbonique
CA III	Anhydrase carbonique isoenzyme III
Ca ⁺⁺	Calcium
CapZ	Acting capping protein
CK	Créatine kinase
CK-MB	Isoforme MB (muscle brain) de la créatine kinase
CO ₂	Dioxyde carbone
cTnC	Isoforme cardiaque de la troponine C
cTnI	Isoforme cardiaque de la troponine I
Da	Dalton
DHP	Déhydropyridine
DOMS	Delayed onset muscle soreness
EMG	Electromyogramme
FABP	Protéine du transport et du métabolisme des acides gras
fsTnI	Isoforme squelettique de la troponine I des fibres rapides
fTnI	Isoforme de la troponine I pour les fibres rapides
HAMA	Human anti mouse antibodies
H-FABP	Heart-FABP
HSP	heat shock protein
Hz	Herz
IDM	Infarctus du myocarde
IFN	Domaine immunoglobuline fibronectine
Ig	Immunoglobuline
IL1	interleukine 1
IL6	interleukine 6
IL8	Interleukine 8
IMC	Index de masse corporelle
kDa	Kilodalton
LDH	lactate déshydrogénase
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MB	Isoforme des CPK dans le myocarde
ME	Microscopie électronique

MG	Masse grasse
Mg ⁺⁺	Ion magnésium
MHC	Myosin heavy chain ou chaîne lourde de la myosine
MLC1	Myosin light chain ou chaîne légère de la myosine
MLC1a	Isoforme pour l'oreillette
MLC1f	Isoformes des chaînes légères de myosine pour les fibres rapides
MLC1v	Isoformes pour les chaînes légères ventriculaires
MLC2a	Isoformes pour les chaînes légères auriculaires
MLC2f	Isoformes des chaînes légères de myosine pour les fibres rapides
MLC2s	Isoformes des chaînes légères de myosine pour les fibres lentes
MLC3f	Isoformes de chaînes légères de myosine pour les fibres rapides
MM	Isoforme des CPK dans le muscle squelettique
NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduite
NAP	Neutrophil activating peptide
ND	Non dosé
NK	Cellule Natural Killer
PEVK	Segment de la titine (Proline-Glutamate-Valine-Lysine)
PHN	Plasma humain normal
Pi	Phosphate inorganique
POD	Peroxydase
RS	Reticulum sarcoplasmique
S1	Tête de myosine
scTnl	Dosage des isoformes squelettiques et cardiaques de la troponine I
SFAR	Société Française d'Anesthésie Réanimation
ssTnl	Isoforme squelettique de la troponine I des fibres lentes
sTnC	Isoforme de la troponine C pour les fibres lentes
sTnl	Isoforme squelettique de la troponine I
TGO	Transaminase glutamo oxalique
TMB	Tetraméthyl benzydine
TnC	Troponine C
TNF	Tumor necrosis factor
TnT	Troponine T
TnT	Troponine T
TnT 3f	Troponine T isoforme squelettique de fibre rapide
TnT1f	Isoforme tropomyosine
TαF2	Isoforme tropomyosine
UI	Unités Internationales

INTRODUCTION

Les lésions musculaires sont un des chapitres principaux de l'accidentologie retenue comme un thème de prévention en santé publique par la Direction Générale de la Santé dans le cadre des plans nationaux de prévention proposés par le Ministère de la Santé en 2004. Ces travaux répondent aux recommandations européennes sur la prévention de la violence et de l'accidentologie. Les études épidémiologiques signalent l'augmentation de la fréquence des lésions musculaires lors de la pratique sportive et dans les populations actives après 40 ans. D'autre part, l'activité physique et sportive est recommandée par toutes les campagnes de prévention des maladies cardiovasculaires ou de l'obésité. Selon de nombreux auteurs, la pratique d'une activité physique ou sportive inhabituelle expose à des lésions micro ou macro traumatiques de l'appareil locomoteur en particulier des muscles.

Le risque de microlésions musculaires est bien connu pour des exercices inhabituels ou intenses, ces lésions se traduisent par des douleurs post effort ou DOMS (delayed onset muscle soreness). De nombreux auteurs insistent sur « l'importance de l'impact des lésions musculaires pour tout sportif. Les lésions générées par l'exercice retentissent sur la performance, entraînent des douleurs et sont un terrain propice à la blessure ». Si les symptômes musculaires perçus sont négligés sans modification du programme d'entraînement : « cela majore le risque d'aggravation des lésions faisant courir le risque de lésions macroscopiques invalidantes ».

Pour certains sportifs ou entraîneurs, il y a une banalisation des symptômes musculaires qui ne bénéficient alors pas d'aménagement du programme d'entraînement.

Pour d'autres sportifs ou entraîneurs peu soucieux de rechercher une étiologie aux lésions musculaires récidivantes, la notion de fragilité musculaire du sportif est considérée comme seule explication en cas de répétition de blessures musculaires.

Au pire, les douleurs musculaires négligées ou la poursuite imposée de l'entraînement malgré les douleurs musculaires peuvent aggraver des lésions préexistantes et inciter le sportif obligé à poursuivre son entraînement malgré les douleurs à la consommation de substances dopantes antalgiques illicites.

Les interruptions strictes prolongées d'activité après lésions musculaires ne sont plus recommandées dans la prise en charge des lésions musculaires. La décision de date de reprise des exercices de rééducation fonctionnelle et des activités physiques et sportives à l'entraînement et en compétition engage au plus haut point la responsabilité du médecin quand il s'agit de sportifs professionnels. Il est donc important de décider la date de reprise de la rééducation et des activités physiques et sportives le plus efficacement possible sans faire courir le risque d'une récurrence précoce invalidante, d'une part, sans retarder inutilement la reprise d'autre part. En dehors, d'examen coûteux comme l'IRM, inapplicable dans le suivi courant d'une lésion musculaire, le médecin ne dispose pas de critères biologiques fiables pour documenter une reprise en compétition sans faire courir le risque de récurrence de la lésion. Le suivi échographique habituel de la lésion musculaire n'apporte pas d'informations fines sur les microlésions musculaires et les lésions peu importantes

Dans le cadre de cette thèse, nous proposons d'étudier l'intérêt des différents marqueurs musculaires dans l'évaluation des micro et macro lésions musculaires post exercice. En pratique, les créatines phosphokinases sont les marqueurs les plus

fréquemment utilisés dans le cadre du dépistage et du suivi des lésions musculaires. Leur manque de spécificité musculaire et leur cinétique d'apparition discutées par plusieurs études, nous ont incité à étudier l'intérêt du dosage d'un constituant spécifique de l'appareil myofibrillaire dans le dépistage des lésions musculaires post exercice : la troponine I squelettique et son indication dans la prise en charge des lésions musculaires liées à l'activité physique ou sportive.

La comparaison CK- sTnI sera étudiée dans plusieurs populations :

- ⇒ sur des sportifs de haut niveau présentant des lésions musculaires post exercice en phase aigue
- ⇒ sur une population de patients présentant des signes fonctionnels musculaires invalidants dans le cadre de bilan diagnostic de pathologie musculaire chronique et une population de cytopathies mitochondriales
- ⇒ Dans le cadre des bilans diagnostic de pathologies musculaires, nous avons étudié l'intérêt du dosage de ces marqueurs musculaires sur un protocole de test d'effort diagnostic en laboratoire, pour les sujets présentant des signes fonctionnels musculaires ou une cytopathie mitochondriale.

Afin de discuter les indications du dosage de la troponine I squelettique, nous avons évalué l'incidence des lésions musculaires micro et macrotraumatiques sur 3 centres de haut niveau (pole tennis, basket et tennis de table pendant 5 ans).

A partir de l'ensemble de ces résultats, nous proposerons une conduite à tenir pratique clinique et biologique pour le suivi des populations cibles présentant des signes de lésion musculaire afin de déterminer des critères objectifs de reprise des activités sportives et de la compétition.

STRUCTURE HISTOLOGIQUE ET MOLECULAIRE DU MUSCLE

La contraction des muscles squelettiques permet à tout être vivant d'entrer en relation avec le milieu environnant par des actes moteurs de complexité variable.

Le tissu musculaire représente environ du poids corporel total réparti en 245 muscles distincts permettant d'assurer des fonctions essentielles pour la vie de l'être humain telles que l'activité de l'appareil cardio circulatoire, le maintien de la posture, la production de mouvements et la thermogénèse.

Les contractions musculaires squelettiques permettent :

- la mobilisation des os et des articulations dans le cadre de mouvements volontaires
- le maintien de position staturales stables,
- la génération de chaleur concourant au maintien de la température corporelle.

Le tissu musculaire possède quatre propriétés essentielles à ses fonctions et donc au maintien de l'homéostasie (86)

1. excitabilité : propriété des cellules musculaires et des neurones, aptitude à réagir à certains stimuli par la production de signaux électriques (potentiels d'action). Dans le muscle, les stimuli qui déclenchent ces potentiels sont des neurotransmetteurs libérés par des neurones ou des hormones distribués par le sang
2. la contractilité : propriété du tissu musculaire de pouvoir se raccourcir et se contracter ce qui génère de la force en vue d'un travail, le muscle se contracte sous l'effet d'un ou plusieurs potentiels d'action.
3. L'extensibilité : propriété pour le muscle de pouvoir s'étirer sans lésion. La plupart des muscles squelettiques sont disposés en paires antagonistes
4. l'élasticité : propriété du tissu musculaire de reprendre sa forme initiale après une contraction ou une extension

D'après les structures, les propriétés contractiles et les mécanismes de régulation des muscles nous pouvons identifier trois types distincts de tissu musculaire différant entre eux par leur aspect microscopique, leur siège et la régulation qu'exercent les systèmes nerveux et endocriniens. Les tissus musculaires sont classifiés de la façon suivante (214) :

- Le tissu musculaire squelettique se rattache principalement aux os et déplace les parties du squelette ; certains muscles sont rattachés à la peau, à d'autres muscles ou aux fascia profonds. En microscopie, il présente des bandes ou stries claires et foncées en alternance d'où sa terminologie de muscle strié. C'est un tissu qualifié de volontaire puisqu'il est possible de le contracter ou de le relâcher consciemment.

- Le tissu musculaire cardiaque constitue la majeure partie du cœur ; il est strié, involontaire car sa contraction ne peut être contrôlée consciemment, il renferme un système de régulation (pacemaker) permettant l'autorhythmicité ; des modifications de la régulation peuvent être sous la dépendance des hormones et des neurotransmetteurs.

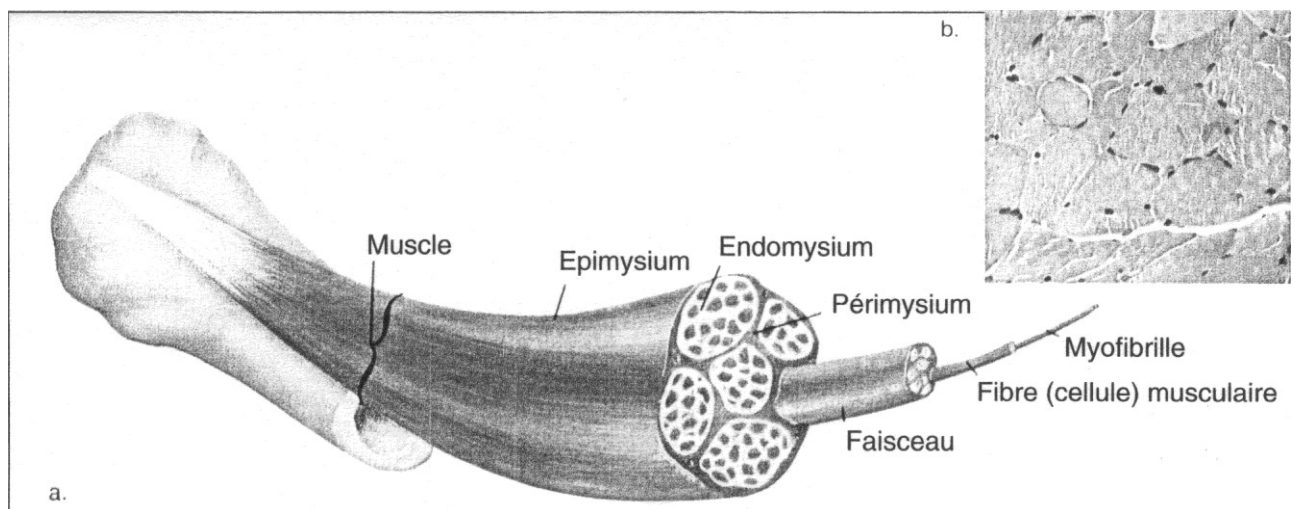
- Le tissu musculaire lisse est situé dans la paroi de structures internes creuses tels que les vaisseaux sanguins, l'estomac, les intestins, la vessie, l'utérus, les vaisseaux sanguins et les voies aériennes ainsi que la plupart des organes abdominaux. Il est également situé dans la peau, rattaché aux follicules pileux et à l'iris de l'oeil. En microscopie, ce tissu a un aspect non strié ou lisse. Il s'agit en général d'un tissu musculaire

involontaire, pourvu souvent d'autorhythmicité et influencé par neurotransmetteurs et hormones.

■ **Sur le plan anatomique**, le corps humain comprend 245 muscles classés en fonction de leur emplacement, de leur aspect microscopique et de leur régulation nerveuse.

Le muscle est fixé à l'os par des faisceaux de fibre collagène, les tendons situés à chaque extrémité du muscle. Les muscles squelettiques comprennent généralement une partie centrale le corps et des extrémités constituées d'un tendon musculaire, la jonction myotendineuse est caractérisée en microscopie par de profonde invagination de la fibre musculaire dans laquelle pénètrent des trousseaux de fibre collagène et des fibroblastes (58).

Document 1



Schémas corps musculaire et tendon

Le terme muscle désigne un groupe de fibres musculaires liées les une aux autres par du tissu conjonctif (225) Le tissu conjonctif entoure et protège le tissu musculaire. Le fascia désigne une couche ou une bande large de tissu conjonctif fibreux situé sous la peau ou autour des muscles ou d'autres organes du corps

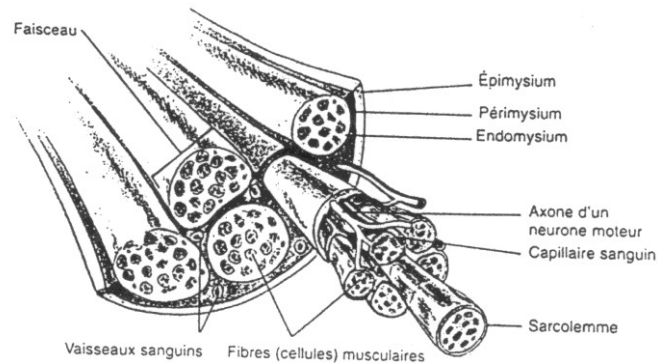
Le fascia superficiel, la couche sous cutanée se trouve directement sous la peau est composée de tissu conjonctif et de tissu adipeux aréolaire, il remplit quatre fonctions importantes (emmagasiner de l'eau et de la graisse, former une couche isolante empêchant la perte de chaleur, protéger le corps des chocs extérieurs, permettre aux nerfs et aux vaisseaux d'entrer et de sortir des muscles).

Le fascia profond est un tissu conjonctif dense irrégulier qui tapisse la paroi du corps et des membres, il maintient les muscles ensemble et les sépare en groupes fonctionnels ; il permet le libre mouvement des muscles, le passage des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques et remplit les espaces entre les muscles.

Trois couches de tissu conjonctif dense irrégulier s'étendent depuis le fascia profond afin de protéger et renforcer davantage le muscle squelettique.

Document 2

Les différents fascia d'après Tortora et Graboski, (214)



La couche extérieure qui enveloppe tout le muscle est appelée épimysium enveloppe l'ensemble de chaque muscle pour faire ainsi son unité

Le péri-mysium assemble les différentes fibres musculaires qui se regroupent pour former des faisceaux anatomiques de 10 à 100 fibres musculaires distinctes ou plus. On y trouve des fuseaux musculaires des vaisseaux sanguins, des rameaux nerveux et des cellules graisseuses.

L'endomysium pénètre à l'intérieur de chaque faisceau et entoure chaque fibre musculaire, il est essentiellement formé par la matrice extracellulaire. Les fibres de collagène qui la constituent comportent des capillaires, des fibres nerveuses motrices et des fibroblastes et des mastocytes, des histiocytes.

Après avoir traversé l'épimysium, les artérioles et les veinules qui assurent la vascularisation du muscle se situent dans le péri-mysium entre les fascicules anatomiques et donnent naissance à un fin réseau de capillaires qui gagnent l'endomysium, il vascularise chaque fibre musculaire. Les prolongements nerveux constitués de fibres myéliniques gagnent également le péri-mysium approximativement dans la région médiane de la fibre musculaire, il donne l'arborisation terminale dont les branches constituées d'un petit nombre de fibres myéliniques chacune se termineront dans la jonction myo neurale des différentes fibres musculaires qu'elles innervent.

Le tissu conjonctif formé de fibres collagènes constituant les différentes enveloppes conjonctives que sont l'épimysium, le péri-mysium et l'endomysium ont une continuité et permettent d'attacher le muscle à d'autres structures telles qu'un os ou un autre muscle. Ces enveloppes conjonctives peuvent s'étendre au delà des fibres musculaires pour former un tendon, cordon de tissu conjonctif dense qui fixe un muscle au périoste d'un os.

L'atteinte de ces zones conjonctives sont à l'origine de lésions chroniques appelées enthésopathies.

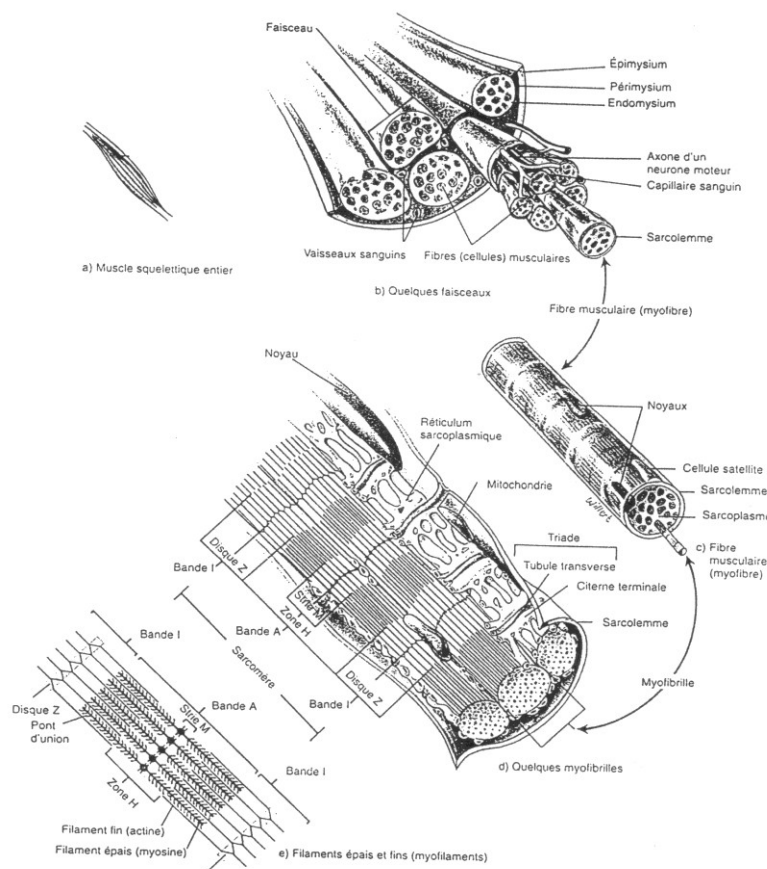
Lorsque les éléments du tissu conjonctif s'étendent en une couche large et plate, le tendon est appelé aponévrose. Cette structure se fixe également aux enveloppes d'un os ou à d'autres muscles ou la peau.

Certains tendons sont entourés d'enveloppes de tissu conjonctif fibreux appelées gaines tendineuses synoviales, leurs structures sont semblables à celle des bourses séreuses, ces gaines contiennent un film de liquide synovial et facilite le glissement d'avant en arrière des tendons.

Dans le muscle *la membrane basale ou lame basale* principale constituant de la matrice extracellulaire est étroitement liée d'une part à la membrane plasmique par des protéines réceptrices et d'autre part au fibres de collagène du tissu conjonctif lâche des espaces intercellulaires.

■ **Sur le plan histologique**, le muscle est un tissu contractile formé de cellules allongées multinucléées : les fibres musculaires ou myocytes ; chaque fibre est entourée d'une membrane le sarcolemme délimitant le cytoplasme ou sarcoplasme qui contient un appareil myofibrillaire, caractéristique fondamentale de la cellule musculaire qui constituent le support de la contraction musculaire. Chaque fibre musculaire est formée au cours du développement par la fusion d'un certain nombre de cellules non différenciées et uninucléées, les myoblastes, en une seule fibre cylindrique et multinucléée . Cette étape de différenciation musculaire est terminée au moment de la naissance, les fibres différenciées continuent de croître avec la croissance de l'enfant. Si les fibres musculaires squelettiques sont détruites par lésion après la naissance, elles ne peuvent être remplacées par la division cellulaire d'autres fibres musculaires. De nouvelles fibres pourront toutefois être formées par des cellules non différenciées, les cellules satellites situées sous le pourtour fibres musculaires. (225).

Document 3



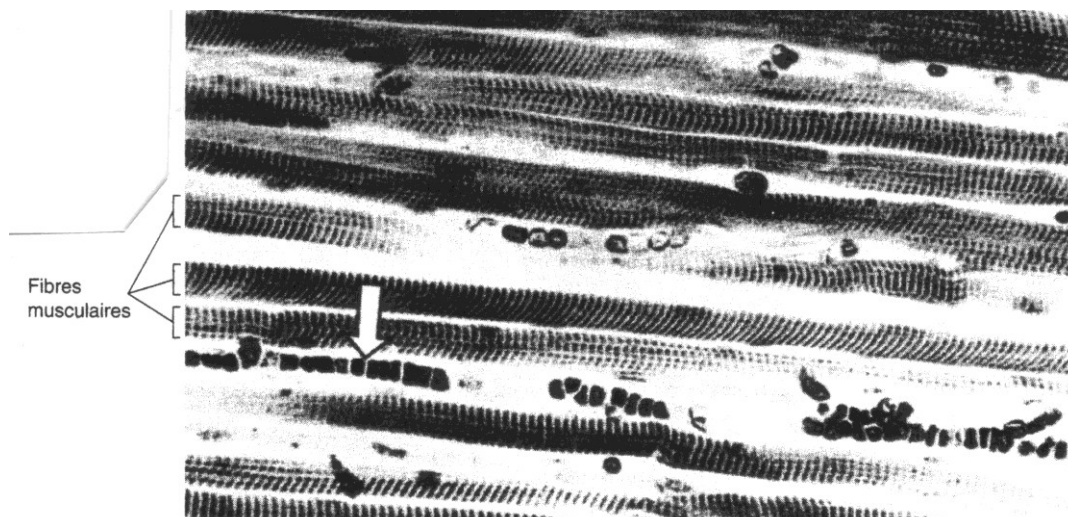
Organisation du muscle strié squelettique depuis le niveau macroscopique jusqu'au niveau moléculaire d'après Tortora et Grabowski, (214)

LE MYOCITE

Le Myocyte, cellule musculaire du muscle est l'unité histo-fonctionnelle fondamentale

Le myocyte est une cellule cylindrique allongée de diamètre important mais variable (entre 10 et 100 micromètres) et multinucléée, les noyaux étant espacés par une distance approximative égale au diamètre du myocyte. Ce syncytium d'un diamètre moyen de 40 micromètres et de longueur égale à celle du muscle (pouvant atteindre 60 cm dans le couturier) est limité par une membrane plasmique ou sarcolemme doublée extérieurement d'une basale épaisse et continue. Il comprend un rassemblement d'organelles cellulaires organisé autour de structures cytoplasmiques protéines contractiles, les myofilaments regroupés en **myofibrilles** les myofibrilles occupent le 2/3 du volume total de la cellule. En coupe transversale les myofibrilles ont un diamètre de 1 μ et occupent la presque totalité de la section de la fibre.

Document 4



*Fibres musculaires squelettiques en microscopie optique
D'après Vander (225)*

1 – Sarcolemme (53)

Le sarcolemme, membrane plasmique qui limite les contours de la fibre musculaire constituée de trois éléments en microscopie photonique après coloration on observe

- des fibrilles qui entourent la fibre musculaire (colorées à l'argent)
- une couche amorphe colorée par le PAS qui forme la membrane basale
- la membrane plasmique qui est au contact du cytoplasme

En microscopie électronique, la membrane apparaît constituée de deux grands éléments

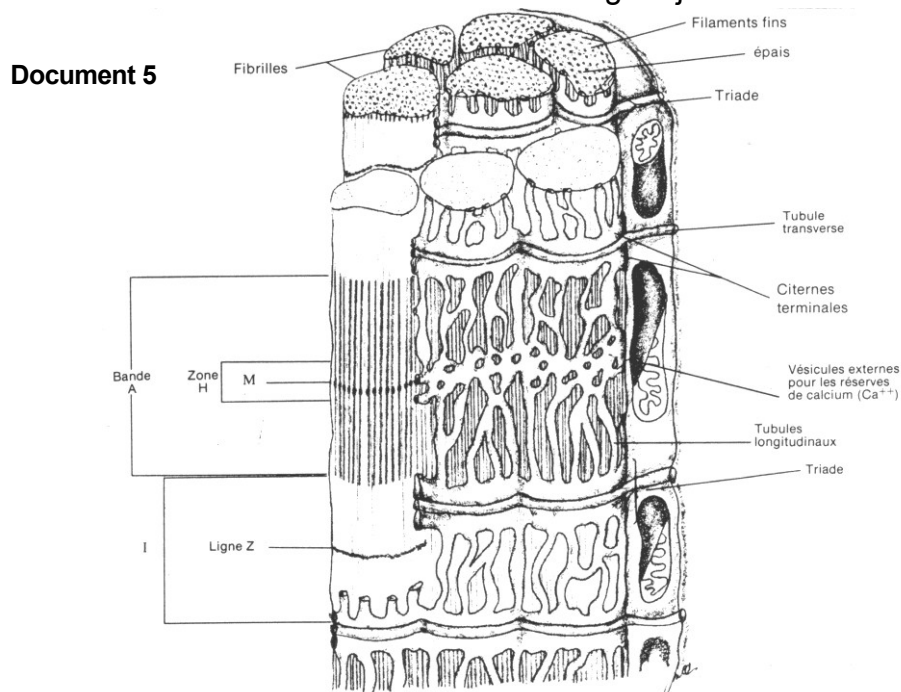
- la matrice extracellulaire constituée de collagène et dont la différenciation en membrane basale assure la stabilité du tissu musculaire et favorise les connexions intercellulaires. Cette matrice est en étroite connexion avec les fibres musculaires voisines assurant la cohésion du tissu musculaire. (53)

- La membrane plasmique désignée par le terme de sarcolemme est la véritable limite spatiale de la cellule musculaire. Elle est constituée d'une double couche de phospholipides dont les domaines hydrophiles sont en contact d'une part avec la matrice extracellulaire et d'autre part avec le sarcoplasme, leurs domaines hydrophobes constituant la partie centrale de la membrane.

Un certain nombre de différenciations de la membrane plasmique sont à l'origine de structures cellulaires dont chacune a un rôle précis : sarcolemme, tubules transverses et triades (53) :

- La membrane plasmique contient en outre un ensemble de protéines spécifiques, membranaires et transmembranaires qui interviennent dans le fonctionnement de la cellule musculaire, en particulier le complexe de la dystrophine et des protéines associées (DAP). Les unes servent d'ancrage pour le cytosquelette, fonction qui est essentielle lors de la contraction musculaire tout en assurant la cohésion avec la matrice extracellulaire dont l'un des constituants la membrane basale est un élément clef ; d'autres permettent le passage d'un certain nombre de protéines à travers la membrane, transmettant des messages spécifiques ou établissant des liens avec le réticulum sarcoplasmique par le biais des tubules transverses.(53).

- Les tubules transverses sont des invaginations de la membrane plasmique qui vont rejoindre le réticulum sarcoplasmique dont ils sont indépendants mais avec lequel ils établissent des contacts étroits en format des triades. Les tubules transverses pénètrent dans les fibres musculaires au niveau des disques Z ou ils entrent en contact étroit avec les citernes terminales du réticulum sarcoplasmique. Ces citernes stockent les ions Ca^{++} et sont en connexion avec le réseau de tubules du réticulum sarcoplasmique qui recouvre abondamment la zone H et la bande A. La région jonctionnelle est riche en canaux de



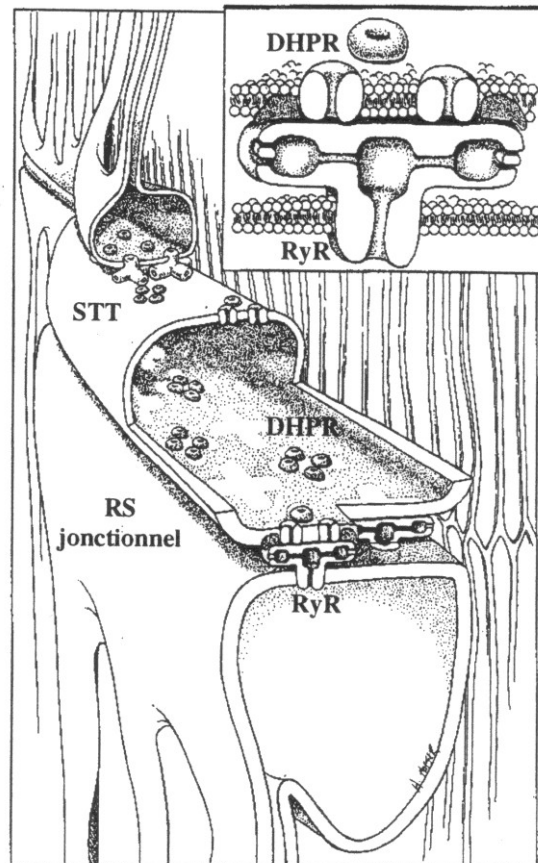
Le réticulum sarcoplasmique et les tubules transverses entourent les myofibrilles. Les sacs latéraux contiennent les ions calcium (Ca^{++}) qui sont nécessaires à la contraction. Les tubules transverses conduisent la dépolarisation à l'intérieur de chaque fibre. L'ensemble formé par les deux sacs latéraux et le tubule transverse qui les sépare porte le nom de triade.

D'après Hould, R. (96).

libération du Ca^{++} et ces deux systèmes membranaires relayent le signal de contraction à partir de la membrane plasmique de la cellule musculaire vers toutes les myofibrilles.

- Les triades : structure anatomique, véritable synapse intracellulaire établissant des liens fonctionnels étroit entre un tubule transverse (zone dense centrale) et les expansions du réticulum sarcoplasmique qui l'encadre (zones claires) (53).

Document 6 (96)



- Les tétrades dont la structure est analogue à celle des triades établissent des liens direct entre le sarcolemme et le réticulum constituant une alternative à l'action des triades lors du couplage excitation – contraction.

- Les caveolae sont des invaginations du sarcolemme qui se présentent comme des vésicules ouvertes vers l'extérieur et semblant avoir des liens étroits avec les tubules transverses. Leur rôle est incomplètement élucidé mais ils pourraient servir de réservoir au transport de molécules de petites tailles.

- Les coated pits ont une morphologie proche des caveolae mais leur face sarcoplasmique est couverte de cils périodiquement espacés. Ils interviendraient dans la sélection des macromolécules qui traversent la vésicule pour gagner l'intérieur de la cellule.

2 - Sarcoplasme

Il contient, les noyaux, les mitochondries, le reticulum endoplasmique et les cellules satellites , les myofibrilles

2.1 – Noyaux

Extrêmement nombreux (plusieurs centaines pour une seule fibre) les noyaux se situent à la périphérie de la fibre musculaire, sous le sarcolemme. L'ADN génomique y est séquestré et l'enveloppe nucléaire le délimitant constitue une région spécialisée dans le réticulum endoplasmique qui isole les processus génétiques majeurs réplication de l'ADN et synthèse des ARN du cytoplasme ou les ribosomes traduisent ensuite le message génétique en protéines (53).

2.2 – Mitochondries

Les mitochondries occupent une place centrale dans le métabolisme intermédiaire et joue un rôle important dans le fonctionnement de la cellule musculaire. Elles sont le siège de nombreuses réactions de catabolisme cellulaire : oxydation des acides gras (bêta oxydation) acides carboxyliques dérivant des sucres (cycle de Krebs) ou acides aminés. Elles contrôlent les réactions de synthèse de la cellule en fournissant de l'énergie sous forme d'ATP (53).

Les mitochondries, de forme ellipsoïdes , axes de 1 à 3 μ et de 0.5 à 1 μ , sont localisées sous la membrane plasmique et entre les myofibrilles , au voisinage de la bande I de part et d'autre de la strie Z. Elles sont constituées d'une membrane externe dont la surface est lisse et d'une membrane interne qui présente des invaginations ou crêtes.

Quatre compartiments sont délimités : la membrane externe, l'espace inter membranaire, la membrane interne, et la matrice interne.

La membrane interne contient de nombreux complexes protéiques intra membranaires dont certains fonctionnent comme transporteurs d'électrons, d'autres assurent le transport du cytosol à la matrice de molécule comme l'ADP, le phosphate ou de la matrice au cytosol comme l'ATP ; un lipide, la cardiolipine ou diphosphatidylglycérol concentré dans la membrane interne module la perméabilité de la couche bi lipidique au protons. La membrane interne et l'espace matriciel sont le siège des réactions impliquées dans la chaîne respiratoire et dans la phosphorylation oxydative (oxydation du pyruvate et des acides gras en CO₂ et H₂O, synthèse couplée de l'ATP à partir de l'ADP et du Pi. Les dernières étapes mettent en jeu des complexes multi protéiques qui sont orientés de façon asymétrique dans la membrane interne dont les crêtes augmentent considérablement la surface multipliant leur capacité à générer de l'ATP. Les mitochondries des muscles cardiaques et squelettiques contiennent trois fois plus de crêtes que celle du foie, en accord avec la grande exigence ATP des cellules musculaires.

Le génome indépendant permet aux mitochondries de se reproduire dans le cytoplasme de façon continue durant l'interface du cycle cellulaire, les cellules filles recevant à la mitose approximativement la même quantité de mitochondries sans que cette répartition soit strictement régulée. Le génome mitochondrial est une molécule circulaire bi caténaire de 16560 paires de base localisées dans la matrice mitochondriale, c'est un ADN extrêmement compact qui a l'exception de la région entourant l'origine de réplication est

saturé de gènes dépourvus d'introns. Ces gènes codent pour les ARN ribosomiques et de transfert nécessaire à l'expression du génome mitochondrial pour les 13 protéines de la chaîne respiratoire.

Chaque mitochondrie contient plusieurs copies d'ADNmt. Des mutations touchant des gènes nucléaires codant pour des protéines de la chaîne respiratoire peuvent également être à l'origine de maladies mitochondriales.

2.3 – Réticulum endoplasmique

Le réticulum endoplasmique lisse et le système tubulaire tranverse sont des structures hautement différenciées dans le tissu musculaire strié (86).

Le réticulum endoplasmique lisse ou réticulum sarcoplasmique est une structure intracellulaire dépendant de la membrane plasmique. Il constitue un réseau de canalicules et de saccules anastomosés entre eux qui entourent chaque myofibrille dans le sens longitudinal et se termine en formant une citerne connectée au système tubulaire. Il comprend deux domaines :

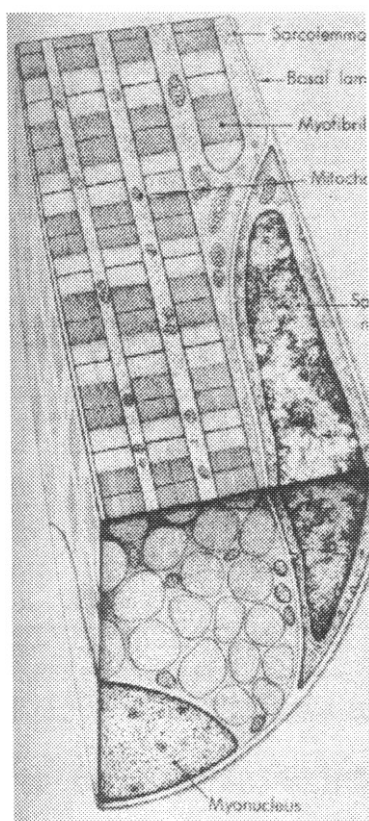
- le réticulum sarcoplasmique lisse, occupé par des oligomères de la calcium- ATP ase, qui pompe le calcium à partir de l'espace myofibrillaire, en utilisant l'ATP comme source d'énergie ; on y trouve également la calséquestrine qui a une faible affinité pour le calcium, une forte affinité pour la protéine liée au calcium ce qui augmente encore sa capacité de stockage du calcium
- la région jonctionnelle occupée par les canaux de relargage du calcium qui sont les récepteurs à la ryanodine.

Ainsi une des fonctions importantes du réticulum sarcoplasmique est de pomper les ions Ca^{++} à travers sa membrane grâce à la Ca^{++} ATP ase pour s'opposer à la survenue d'un pic élevé de calcium dans le cytosol, ce qui lui permet d'y maintenir une concentration interne relativement stable ; inversement il peut relâcher cet ion rapidement sur commande grâce aux récepteurs à la ryanodine.

2.4 – Cellules satellites

Hawkes (90) en 2005 fait le point sur l'évolution des connaissances sur les cellules satellites responsables des remarquables possibilités de régénération des cellules squelettiques musculaires adultes après myotrauma. Leur dénomination provient de leur situation à l'état quiescent entre le sarcolemme et la lame basale, elles sont physiquement distinctes des myofibrilles adultes.

Document 7 : Cellule satellite



*Représentation schématique montrant la disposition périphérique de la cellule.
D'après Carlson et Faulkner, (34).*

En dehors des épisodes de croissance musculaire et de régénération, ces cellules restent quiescentes ; en réponse à un stimuli tel qu'un myotrauma, les cellules satellites s'activent, prolifèrent et expriment des marqueurs myogéniques et fusionnent pour donner de nouvelles myofibrilles pendant la régénération d'une lésion musculaire squelettique. Hawkes insiste sur la remarquable capacité de régénération des muscles et aussi la possible contribution de ces cellules dans les projets de traitement de dystrophies musculaires. Un myotrauma induit par un exercice engage une réponse immunitaire résultant d'un afflux de macrophage au niveau de la région endommagée. Cet influx de macrophage est maximum à 48 heures. Le rôle des macrophages ne se limite pas à la digestion des fibres nécrotiques mais sont essentiels dans les processus de réparation par la sécrétion de facteurs stimulant et de cytokines. En l'absence de macrophages, la régénération musculaire est absente ; en présence de macrophage activé les facteurs inflammatoires et cytokines associés sont essentiels pour une réponse normale des cellules satellite à une blessure. Plusieurs modèles de régénération du muscle blessé ont été décrits : écrasement, congélation des tissus, lésions induites par agents chimiques notamment venin de cobra. Après injection de cardiotoxines, les cellules s'activent dans les 6 heures suivant la blessure à partir des myotubes lésés et des macrophages, les cellules satellite prolifèrent pendant deux à trois jours ; cinq jours après la lésion, les cellules satellites se retirent ou forment des cellules différenciées contenant un noyau central. L'architecture du muscle lésé prend un aspect normal après dix jours après la blessure. Les cellules satellites ont des précurseurs susceptibles d'induire des phénomènes d'autorégénération.

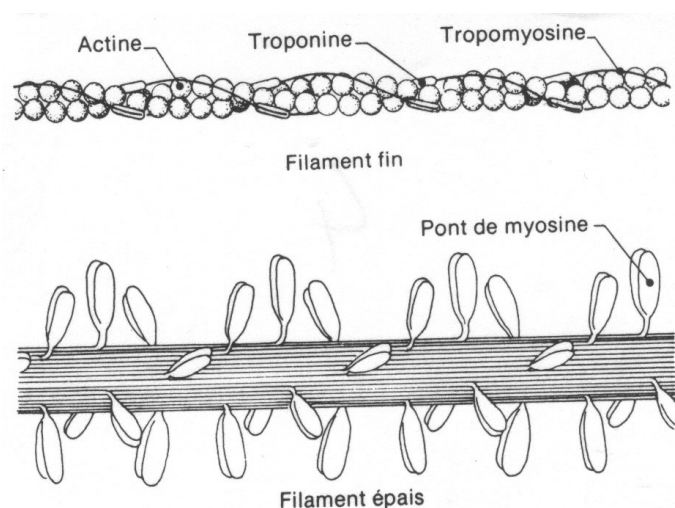
2.5 – Myofibrilles

Les fibres musculaires squelettiques comme les fibres musculaires cardiaques contrairement aux muscles lisses présentent un aspect strié caractéristique en microscopie optique qui est à l'origine de la dénomination "muscles striés".

Cette striation dans le sens longitudinal témoigne de la présence dans le cytoplasme d'un grand nombre de filaments fins et épais arrangés en faisceaux plus ou moins cylindriques de 1 à 2 μm de diamètre : les myofibrilles qui occupent la majeure partie du sarcoplasme. L'aspect hétérogène des myofibrilles s'explique par la structure filamentaire. Elle sont constituées essentiellement de deux types de filaments : les filaments épais ou filaments primaires, les autres fins ou filaments secondaires. (53, 226)

Les filaments épais sont entièrement composés d'une protéine contractile la myosine, les filaments fins d'une épaisseur plus faible de 50 % par rapport au filament épais contient une protéine contractile, l'actine et deux autres protéines la tropomyosine et le complexe des troponines jouant un rôle important dans la régulation de la contraction.

Document 8

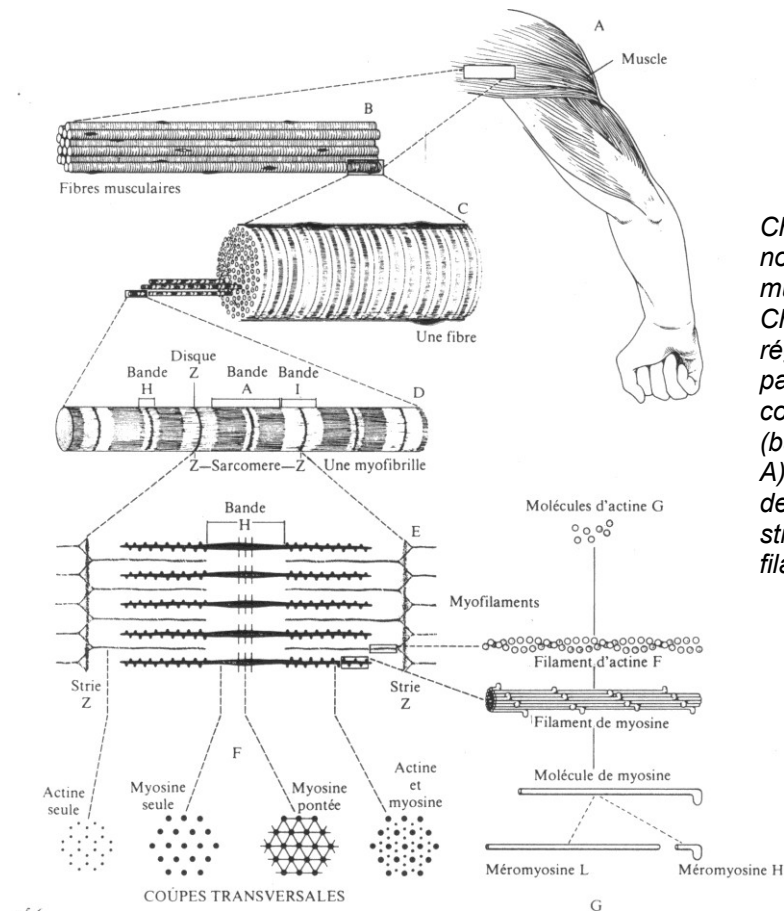


Structure des filaments d'actine (filaments fins) et de myosine (filaments épais). Le filament d'actine contient deux types de protéines nécessaires à la contraction : les troponines et la tropomyosine. Les protubérances du filament de myosine portent le nom de pont d'union. (53).

Chaque myofibrille s'étend d'une extrémité à l'autre de la fibre et est composée de myofilaments fins et épais distribués régulièrement sur toute la longueur de la myofibrille. Chaque unité faite de l'alternance régulière de disques sombres et clairs, configuration répétitive, porte le nom de sarcomère (du grec sarkos "muscle" et mere "petit") Une myofibrille contient une chaîne de sarcomère d'environ 2 μm chacun dans le muscle au repos lors de la contraction musculaire, les sarcomères n'ont plus que 70% de leur longueur initiale.

Les filaments épais se disposent en parallèle au centre du sarcomère prenant un aspect de disques sombres anisotropes formant la bande A qui est elle-même divisée en deux par une bande plus claire la bande H centrée par la bande M.

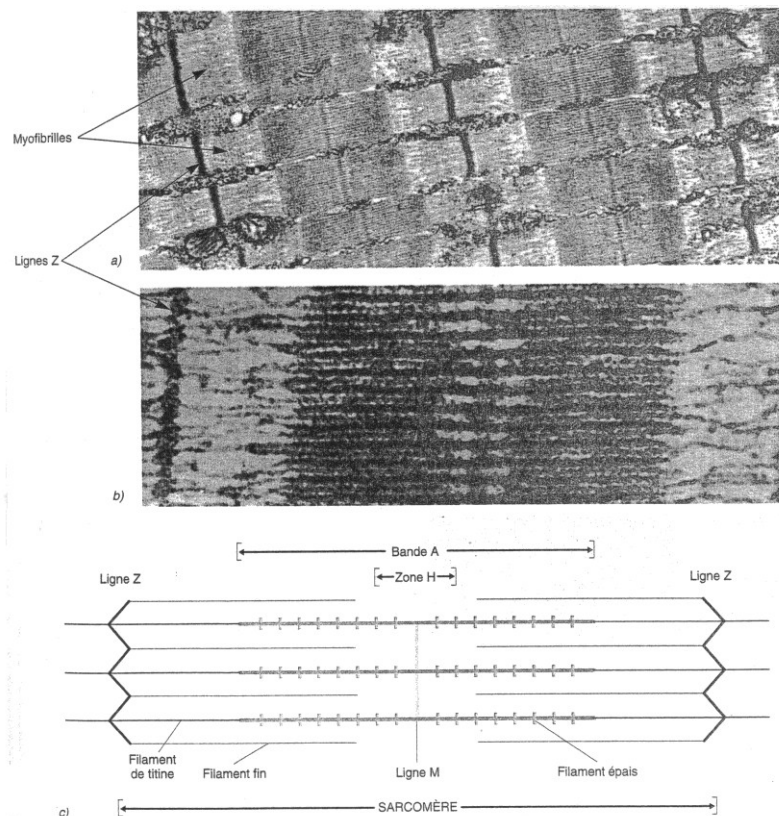
Document 9



Chaque muscle (A) est composé de très nombreuses cellules musculaires ou fibres musculaires, regroupées en faisceaux (B). Chaque fibre (C) apparaît striée de façon régulière et ceci est dû à la structure particulière des myofibrilles (D) qu'elle contient, où alternent des zones claires (bande H) et des zones plus foncées (bande A). la portion de la myofibrille comprise entre deux lignes Z est le sarcomère (E), dont la structure est due à l'arrangement des filaments d'actine et de myosine (F et G).

D'après Hould, R (96).

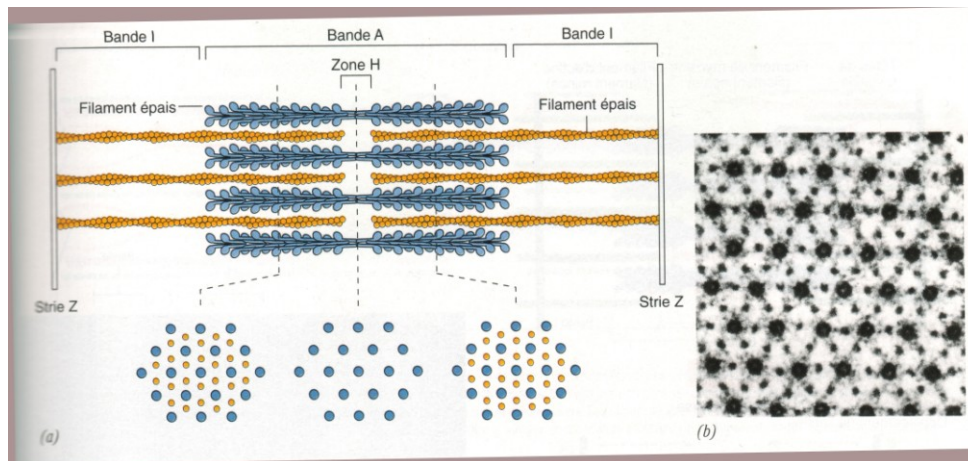
Chaque sarcomère contient deux groupes de filaments fins un à chaque extrémité prenant l'aspect de disques clairs isotropes formant la bande I. Une extrémité de chaque filament fin dans un groupe est ancrée à un réseau de protéines la ligne Z représentant une bande sombre qui divise la bande I. La partie de la myofibrille située entre deux stries Z constitue un sarcomère, unité structurale et fonctionnelle du muscle squelettique.



Document 10

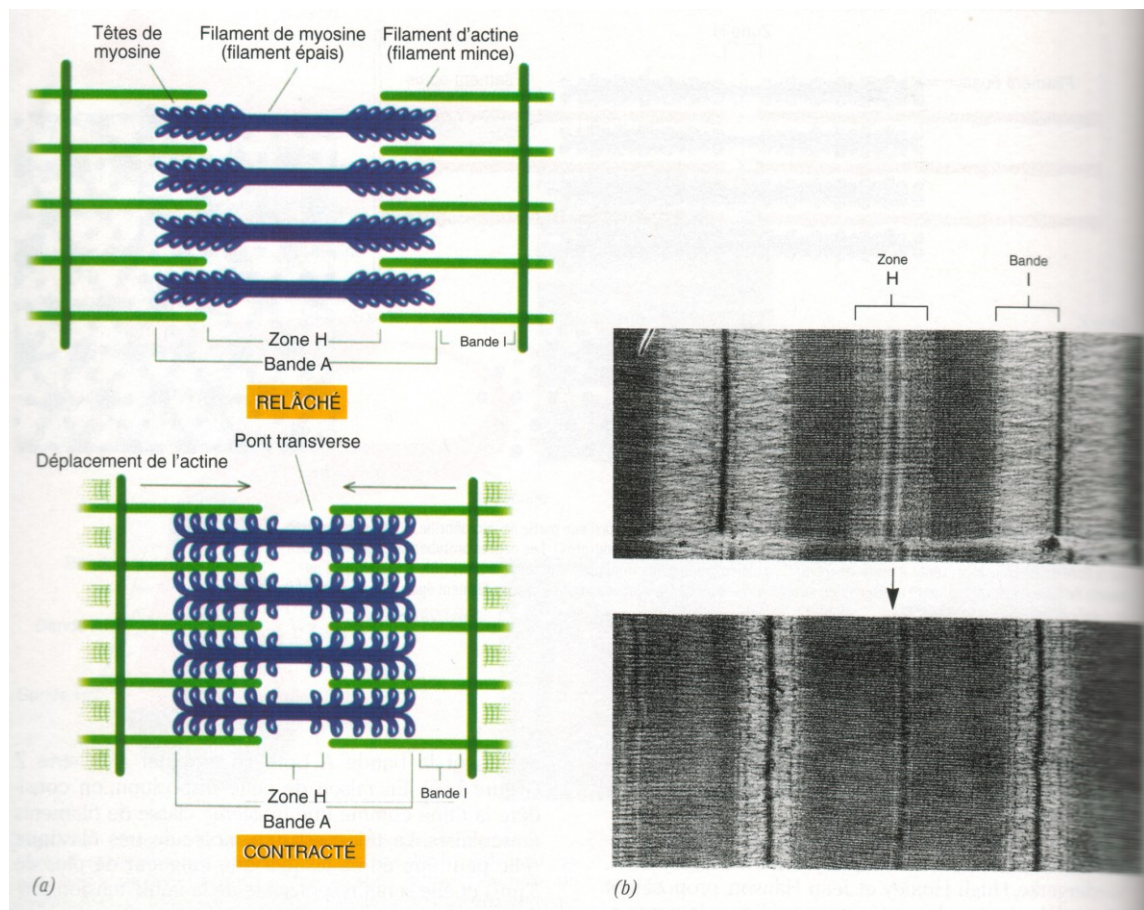
La strie Z est une structure particulièrement complexe qui a la fois sépare et uni deux sarcomères voisins. La disposition des myofilaments dans la myofibrille est parfaitement régulière, les filaments primaires qui forment la bande A se disposent de façon hexagonale par rapport aux autres. Au milieu du sarcomère, ils sont associés à des protéines et constituent la bande M. Les filaments secondaires s'accrochent à la strie Z forment la bande I et pénètrent dans la bande A entre les filaments primaires. Ils sont disposés de telle sorte que chaque filament secondaire est équidistant de 3 filaments primaires. Les filaments secondaires n'atteignent pas le milieu du sarcomère, la partie médiane de la bande A constituée uniquement de filaments primaires est plus claire : c'est la bande H (53, 226)

L'espace entre les filaments fins et épais voisins est traversé par des ponts transversaux, des portions de molécule de myosine qui s'étendent depuis la surface des filaments épais jusqu'aux filaments fins. Au cours de la contraction musculaire, ces ponts transversaux établissent des contacts avec des filaments fins et exercent une force sur eux. Ainsi, les ponts transversaux constituent les structures génératrices de forces dans les cellules musculaires.



Document 11

Mécanisme de contraction d'un sarcomère Karp (103)



Document 12

Racourcissement du sarcomère pendant la contraction musculaire. Karp,(103)

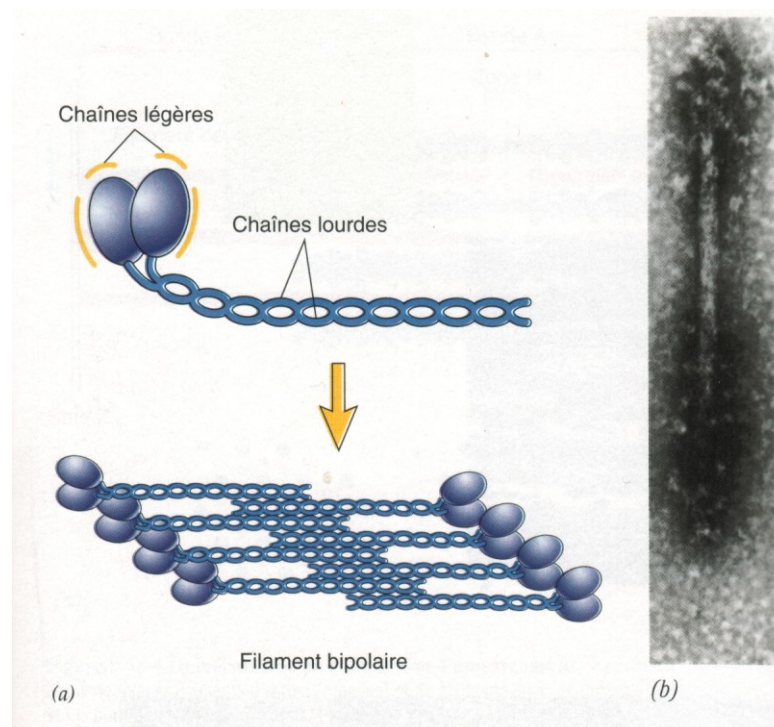
Les filaments épais et fins sont les éléments constitutifs essentiels du sarcomère mais d'autres filaments de découverte plus récente leurs sont associés et jouent un rôle considérable dans la myogenèse et dans le maintien de la cohésion du tissu musculaire au cours de la contraction musculaire. (53)

Après avoir décrit le sarcomère et la disposition des filaments dans le sarcomère nous décrivons pour chaque myofilament la structure, les isoformes, les gènes avant de développer les interactions des différents myofilaments au cours de la contraction musculaire.

2.5.1 – Myofilaments épais : la myosine

La myosine est le composant majoritaire du filament épais du sarcomère. Les filaments épais, de 100 Å de diamètre, s'étendent sur toute la longueur de la bande A, ils sont constitués de myosine dont la masse moléculaire est de 470 kDa et qui, en microscopie électronique apparaît comme une longue molécule en forme de bâtonnet portant deux têtes globulaires. (53, 180)

Document 13



*Structure d'un filament bipolaire de myosine.
Karp,(103)*

Structure

Chaque molécule de myosine peut être dissociée en 6 chaînes polypeptidiques : deux chaînes lourdes identiques de 200 kDa chacune et deux paires de chaînes légères d'environ 20 et 16 kDa chacune. Chaque chaîne lourde consiste en une longue région en hélice α attachée à une partie globulaire. Dans la molécule native de myosine, les hélices α des deux chaînes lourdes enroulées l'une autour de l'autre pour former le segment en bâtonnet d'où se projettent deux têtes. Chacune de ces deux têtes globulaires est constituée d'un complexe comprenant l'extrémité globulaire d'une chaîne lourde et une

molécule de chaque type de chaîne légère, les molécules de myosine s'associent par leur région en bâtonnets ou queues ; les filaments épais sont ainsi composés de plusieurs centaines de ces bâtonnets enroulés entre eux de façon régulière de façon que les têtes de myosine se projettent dans le sarcoplasme en une hélice dont le pas est de 429 Å.

2.5.1.1. – Les chaînes légères (180)

Structure :

Chaque MHC est attachée à une chaîne légère MLC1 (MLC 1f et MLC 3f) et a une MLC2 (MLC2s et MLC2f). Dans le muscle humain, les isoformes lentes des MLC sont associées aux fibres rapides (IIB-MHC) et les isoformes MLC des fibres rapides associées aux isoformes I-MHC des fibres lentes (88)

Fonction :

Les MLC régulent l'activité contractile, elles ne peuvent se dissocier facilement des MHC (134). Si l'on supprime la MLC, la fonction de la myosine est altérée (perte de vitesse biochimique et perte de force mécanique) au cours de la contraction musculaire et l'activité ATPase ne peut être régulée sans la présence de la MLC (135)

L'analyse fine de la structure tridimensionnelle de la tête de myosine suggère que les chaînes légères, fixées sur la partie C-Terminale du segment 20kDa de la chaîne lourde pourrait assurer la rigidité du domaine de transmission dans la tête de myosine. Une telle rigidité est sans doute nécessaire à la transmission efficace de la force produite dans la partie globulaire de la tête vers la partie myofibrillaire de la myosine.

Irving a montré en 1995 que les variations d'orientations des MLC étaient synchronisées au mouvement de bascule de la tête de myosine, les chaînes légères jouent un rôle direct dans le mécanisme de motilité et non dans le mécanisme d'hydrolyse de l'ATP (180).

Isoformes cardiaques et squelettiques

Les 4 MLC (2MLC 1 ou ELC et 2 MLC2 ou RLC) sont associées avec les deux têtes de la myosine. Une MLC 1 et une MLC 2 s'associent avec une tête globulaire de la myosine. La MLC 1 et la MLC 2 des fibres lentes apparaissent similaires aux MLC1 et 2 du myocarde (140)

Tableau I

TABLEAU DES ISOFORMES DES CHAINES LEGERES

	Fibres rapides	Fibres lentes	Ventricule	Atrium
MLC 1	MLC 1f	MLC 1s	MLC 1v	MLC 1a
	MLC 3f			
MLC2	MLC 2f	MLC 2s	MLC 2v	MLC 2a

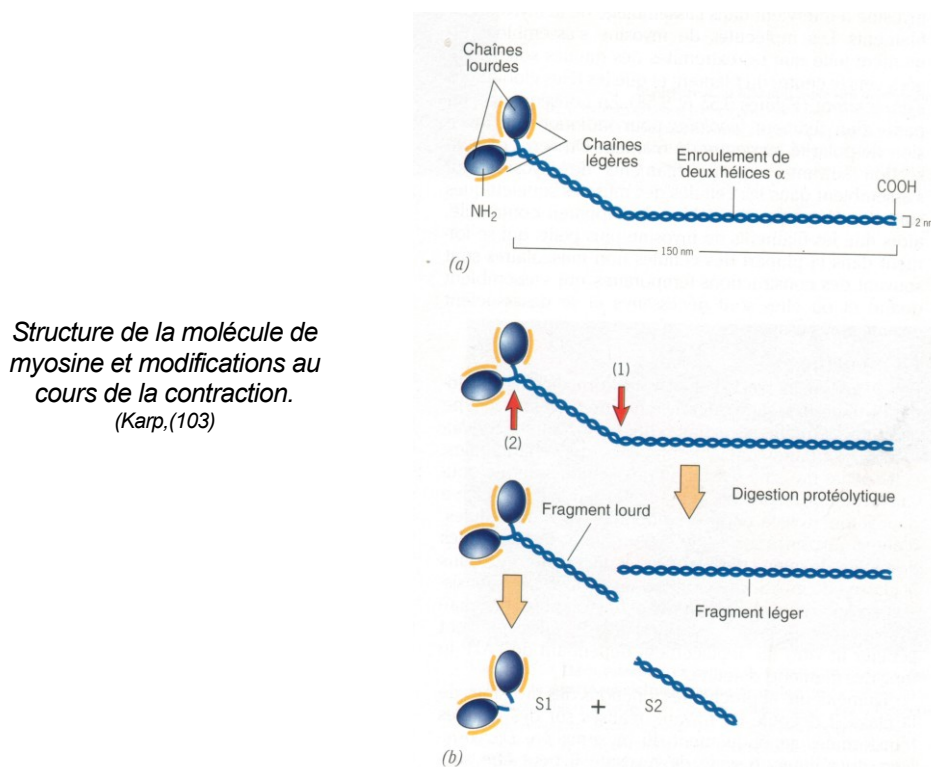
Trois isoformes ont été identifiées dans les fibres squelettiques rapides deux MLC1 (MLC1f MLC3f) et une MLC2 (MLC2f) mais seulement deux isoformes des fibres squelettiques lentes une MLC1 (MLC1s) et une MLC2 (MLC2s), deux isoformes

ventriculaires cardiaques (MLC1v, MLC2v) et deux de l'oreillette (MLC1a, MLC2a) ont été identifiées (182).

2.5.1.2 – Chaînes lourdes (53)

La structure des filaments épais est bipolaire, avec une région centrale dénudée d'où provient deux lots de molécules de myosine, orientées de façon opposée, la partie centrale correspondant aux régions en hélice α (queues). Les têtes globulaires des molécules de myosine interagissent avec l'actine, établissant des liens avec les filaments fins, liens qui sont la base de leur contraction musculaire.

Document 14



In vitro, l'utilisation d'enzymes protéolytiques a montré que c'est au niveau de la tête globulaire de la molécule de myosine que se produisent la fixation de l'actine et l'hydrolyse de l'ATP. Le site de fixation de l'actine est situé à l'extrémité de la tête alors que le site de fixation de l'ATP se situe à l'opposé à 3,5 nm ce qui représente une distance importante dans la structure moléculaire d'une protéine. La présence de ces deux sites entraîne de façon évidente un mécanisme capable de générer des mouvements d'une certaine amplitude de la tête globulaire et de la myosine

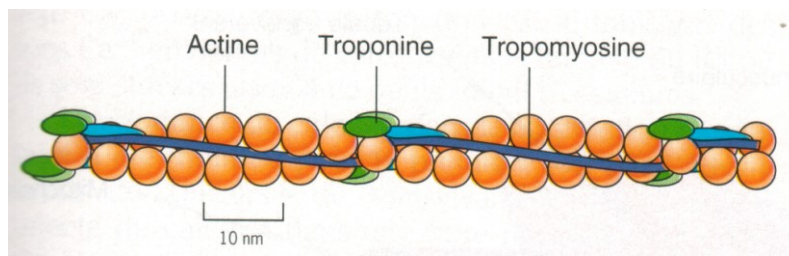
2.5.2 – Myofilaments fins : l'actine (77,149)

L'**actine** représente 25 % des protéines musculaires.

L'actine du muscle squelettique ne représente que l'un des six différents types d'actine synthétisés dans les cellules des vertébrés. Toutes les espèces eucaryotes possèdent des multiples gènes d'actine codant pour des protéines légèrement différentes, exprimées dans différents tissus ou à différents stades du développement. Les gènes d'actine sont très conservés dans les espèces et les différences entre les

protéines sont si infimes que les molécules d'actine d'origines différentes sont fonctionnellement interchangeables.

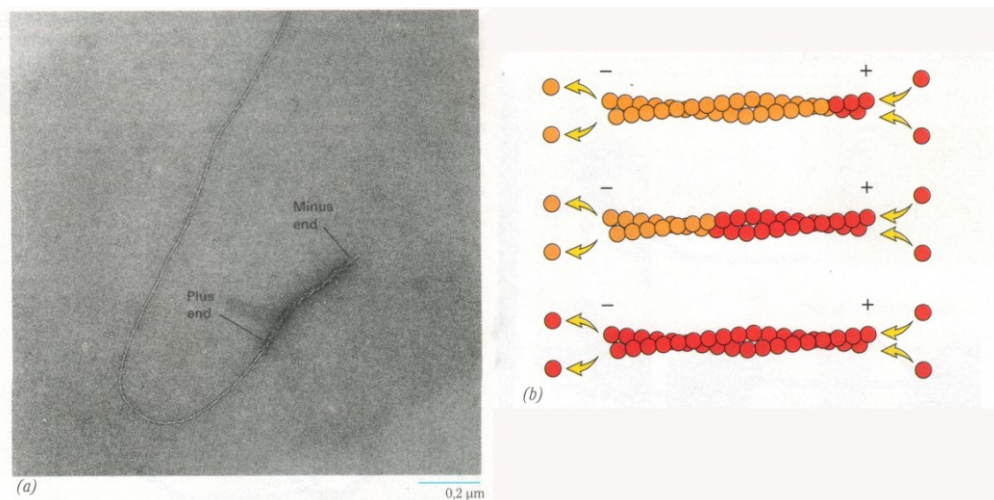
Document 15



*Organisation moléculaire
d'un filament mince.
Karp, (103)*

Les filaments fins sont constitués d' α -actine, de tropomyosine et du complexe ternaire des troponines. La distribution stoechiométrique est de sept monomères d'actine pour une molécule de tropomyosine et pour un complexe de troponine TnI, TnT et TnC. Le filament d'actine est formé de 2 brins torsadés polarisés de molécules globulaires, réalisant une hélice dont le pas est de 700 Å. Les filaments d'actine sont constitués de sous-unités globulaires, elle-même composées d'un monomère de 46,8 kDa appelée actine globulaire ou actine G.

Document 16



*Assemblage de l'actine in vitro.
Karp, (103)*

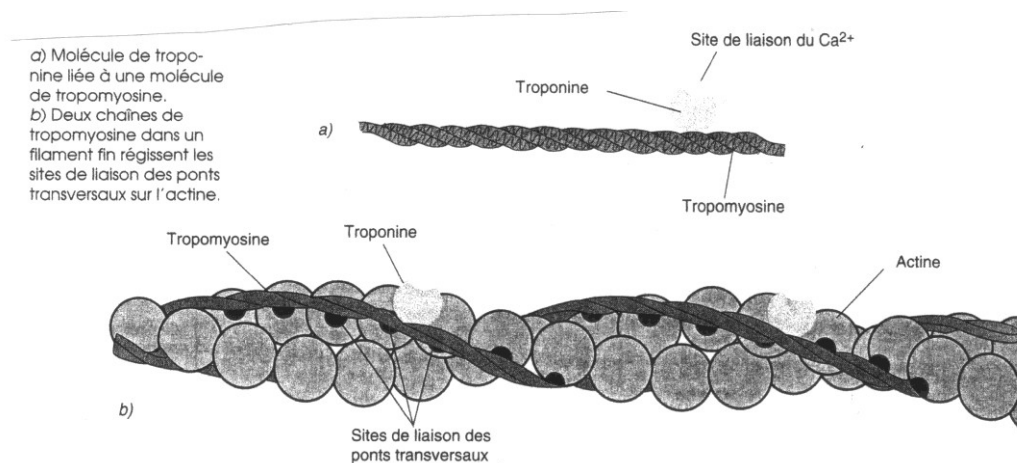
2.5.2.1. - *L' α -actine* est la plus abondante, c'est protéine globulaire d'une masse moléculaire de 41 daltons, de 55 Å de diamètre se présente en solution aqueuse sous forme dispersée (actine G) ; chaque molécule est fortement liée à une molécule de calcium Ca^{++} qui stabilise la structure globulaire et de façon non covalente à une molécule d'ATP. Celle-ci est hydrolysée lorsque l'actine G polymérise pour donner des filaments d'actine ou actine F. (53).

Les filaments d'actine F sont constitués de 2 chaînes de molécules globulaires d'environ 4nm de diamètre enroulées en une seule hélice qui contient 13.5 molécules par tour, ces filaments ont été identifiés comme principaux composants des filaments fins du muscle striés.

La polarité de l'hélice d'actine est toujours orientée du disque Z extrémité (+) vers le centre du sarcomère extrémité. Les filaments d'actine situés de chaque côté d'une strie Z ont une polarité inverse. Les extrémités des filaments d'actine sont coiffées par deux protéines : la CAPZ et la tropomoduline qui stabilisent les filaments fins et empêchent leur dépolymérisation. La protéine CAPZ située dans la strie Z protège l'extrémité (+) des filaments d'actine et facilite leur accrochage aux autres protéines de la strie Z. La tropomoduline siège à l'extrémité (-) du filament d'actine le protège de la dépolymérisation (53).

Deux actines sarcomériques ont été identifiées : les isoformes α -squelettiques et α -cardiaques. L'homologie entre ces deux isoformes est très élevée puisque leurs séquences ne diffèrent que de 4 acides aminés terminaux (19). Les deux isoformes actine α cardiaque et α squelettiques sont exprimées indifféremment dans les muscles cardiaques et squelettiques.

Document 17 (103)



2.5.2.2. – La tropomyosine

Dans le sarcomère les tropomyosines se présentent sous forme d'un filament provenant de la polymérisation tête à queue d'un dimère assemblé à partir de deux sous unités identiques ou différentes de 284 acides aminés chacune. La double hélice super enroulée de tropomyosine polymérisée occupe le sillon de l'hélice α actine polymérisée actine F, le dimère de tropomyosine est en contact avec 7 molécules d'actine. L'analyse des séquences peptidiques des sous-unités connues de tropomyosine de muscle strié fait apparaître un motif répété de 7 acides aminés représentant environ deux tours d'hélice 3,62 acides aminés par tour d'hélice.

Le premier acide aminé a du motif et le quatrième d sont toujours des acides aminés hydrophobes, ils interagissent avec les acides aminés correspondant d' et a' de la deuxième sous unité, ces interactions sont à l'origine de la structure en double hélice, cette double hélice est également stabilisée par des interactions salines entre les acides aminés qui se trouvent le plus fréquemment en position 5e et 7g du motif répété. Les autres acides aminés sont peu ou pas impliqués dans la formation de la double hélice et sont de ce fait disponibles pour interagir avec d'autres molécules du filament fin comme l'actine ou la troponine (126).

Isoformes

Les tropomyosines natives du muscle squelettique sont constituées de deux sous unités différentes de 284 acides aminés classés α ou β en fonction de leur mobilité électrophorétique et de leur carte peptidique assemblées sous forme d'homo dimères ou d'hétéro dimères. Dans les fibres classées lentes ou rapides en fonction de l'activité ATPasique du complexe actomyosine qu'elle contiennent sont exprimées des sous unités différentes de tropomyosine α F et β dans toutes fibres musculaires rapides, α s et β dans les fibres lentes. Dans des fibres rapides différentes des complexes spécifiques sont formés entre les dimères de tropomyosine et des isoformes de troponine T α F 2 / TnT 3 F et α F β / TnT 1 f. Il a été montré que dans des conditions isométriques et pour une même concentration en calcium ces différentes fibres produisent des tensions différentes en fonction des complexes tropomyosine troponine T qu'elles contiennent. Les sous unités α et β de la tropomyosine ont des propriétés fonctionnelles différentes en ce qui concerne les isoformes de la tropomyosine exprimé dans le muscle cardiaque des mammifères, elles sont identiques à celles du muscle rapide α F et β chez les grands mammifères (homme et mouton) α F chez les petits mammifères (rat, souris). En l'absence de troponine dans les muscles lisses, le rôle des tropomyosine serait de contribuer à la régulation de la réponse du filament fin au calcium en relation avec d'autres protéines liant le calcium comme la caldesmone.

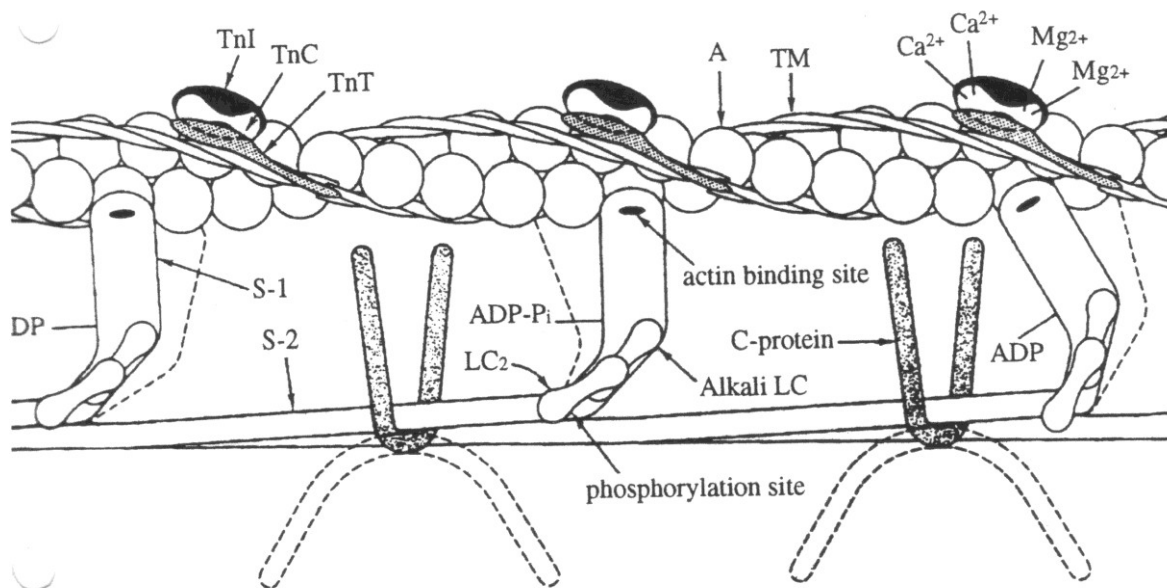
Les molécules de tropomyosine, disposées bout à bout se logent dans les sillons formés par les deux brins torsadés en hélice de l'actine et chaque molécule de tropomyosine entre ainsi en contact avec sept molécules de l'un des brins de l'actine et une molécule de troponine (53). Les variations induites par la fixation du calcium sur le complexe troponine sont présumées se propager le long du filament fin via la tropomyosine facilitant ainsi l'interaction entre les têtes de myosine et d'actine (208).

Le déplacement entre les molécules d'actine entraîne une modification de la position de la tropomyosine ce qui libère un site d'accrochage de 20 kDa de la tête et permet une régulation de la contraction musculaire (86).

2.5.2.3. - Les troponines du muscle squelettique sont composées de deux sous-unités différentes de 284 Aa classées $\alpha\beta$ en fonction de leurs mobilités électrophorétiques et assemblées sous forme de d'homodimères $\alpha\alpha$ - et $\beta\beta$ - ou d'hétérodimères $\alpha\beta$. L'homodimère $\alpha\alpha$ a une prédominance dans le muscle squelettique rapide, l'hétérodimère $\alpha\beta$ est présent dans le muscle squelettique lent (47). La comparaison des acides aminés des composantes α et β révèle une forte homologie des fréquences.

Le complexe **troponine** est une molécule de la masse moléculaire de 80 000 daltons qui est formée de 3 chaînes polypeptidiques globulaires différentes T, I et C. Les molécules de troponine sont également logées en profondeur dans les sillons de la molécule d'actine ou chacune d'elle disposée tous les 400 Å s'accolle à l'une des extrémités d'une molécule de tropomyosine. La troponine a la particularité de fixer fortement le Ca^{++} ce qui lui confère un rôle important dans le déclenchement de la contraction musculaire.

Document 18



Représentation des myofilaments et des troponines.
D'après Moss, (154)

En 1966 EBASHI et KODAMA (60) démontrent que l'activité ATPasique de l'actomyosine ne peut se produire sans la présence de calcium, de tropomyosine (TM) et d'une autre protéine qu'ils appelèrent troponine.

Cette protéine fut isolée en 1968 par HARTSHORNE et MUELLER (89). Ils observent que la TnI est elle-même composée de deux sous unités qui furent appelées troponine A et B. SCHAUB et PERRY en 1972 (192) mirent en évidence la propriété d'inhiber l'activité ATPasique de l'actomyosine, elle fut initialement appelée troponine B ou facteur inhibiteur. Il a ensuite été démontré que ce facteur était hétérogène et constitué de deux protéines distinctes de 37 kDa et 24 kDa (237).

En 1973, ces deux auteurs prouvent que la fonction inhibitrice est portée par la sous -unité de 24 kDa qu'ils appelèrent troponine I (TnI). Le gène de la troponine TNN11 est localisé en 1q32.

2.5.2.3.1 - La troponine T (180)

La TnT est la sous-unité du complexe des Tn qui fixe ce complexe au filament de tropomyosine TM par un unique site de liaison reliant ainsi le complexe Tm-Tn. Il s'agit de la plus importante des sous-unités puisqu'elle se compose d'une chaîne polypeptidique de 259 Aa et d'un poids moléculaire de 30.5kDa (124).

Structure

La TnT (37 kDa) est une protéine allongée de structure asymétrique contenant deux sites de fixation distincts.

Le premier site appelé TnT-1 se situe sur le domaine N-terminal de la TnT (Aa 1 à 158) et serait fortement fixé à la TM en formant un triple brin torsadé. La fixation de la TnT-1 avec la tropomyosine ne requiert pas la présence d'ions Ca^{++} .

Le second site TnT-2 est situé sur le domaine C-terminal de la TnT (Aa 159 à 259) et fixe la troponine I (TnI) et l'hélice centrale de la troponine C squelettique (82).

Dans le muscle cardiaque 6% de la TnT se trouve sous forme cytosolique qui devrait servir de pool précurseur à la synthèse du complexe des Tn (140).

Fonction

La fonction principale de la TnI est d'accrocher le complexe TnI TnC sur le filament fin via les interactions de la TnT sur TnI TnC et TnT-TM. L'activation par le calcium de l'activité ATPasique de la myosine ne peut se réaliser qu'en présence de TnT un nouveau rôle de la TnT a été discuté (180) dans la régulation par le calcium Ca^{++} de la contraction et un double rôle de la TnC. Au repos la TnI est fixée à l'actine et inhibe l'activation de l'actomyosine ATP ase et le domaine C terminal de la TnT se fixe à la tropomyosine.

Pendant la contraction musculaire, la TnC interagit avec la TnI (dissociation de la troponine de l'actine) levant ainsi l'inhibition sur l'actomyosine ATPase. Simultanément, la TnC interagit avec le C-terminal de la TnT et contribue à la dissociation ou à l'affaiblissement de l'interaction TnT-TM altérant ainsi probablement la conformation de l'interaction actine-myosine.

Isoformes de la TnT

La TnT existe sous trois isoformes : deux isoformes squelettiques (fibres musculaires rapides et lentes) et une isoforme cardiaque. Ces trois isoformes présentent 90% d'homologie des séquences avec une différence de six à onze Aa (140).

2.5.2.3.2 – La troponine C (180)

La TnC (18kDa) est la composante du complexe des troponines qui fixe le calcium. Le calcium est relargué suite à une stimulation nerveuse par les pompes à calcium ATP dépendantes du RS et se fixe sur la troponine C Cet événement est l'étape initiale de la régulation dans les processus en cascade qui aboutissent à la contraction musculaire.

Structure

La structure cristalline de la TnC du muscle squelettique de dinde a été élaborée par Herzberg et James en 1986 (180), la molécule se présente comme une structure en haltère allongée mesurant 75 Å et présentant deux domaines globulaires séparés par une longue hélice de 33 Aa. Deux sites de fixation des ions calcium, chacun organisé en hélice-boucle-hélice, sont présents dans chacun des domaines globulaires N et C terminaux de la protéine. Cette structure cristalline a fourni des bases structurales pour l'établissement d'un modèle de la contraction musculaire appelé le modèle d'Herzberg, Moulton où modèle HMJ (Herzberg Moulton James).

Fonction et Sites de fixation du calcium

La TnC possède dans sa structure 4 sites de fixation des ions calcium.

Les deux premiers sites de fixation calcique situés dans le domaine N terminal de la TnC et appelés site 1 et site 2 sont spécifiques des ions Ca^{++} et ont une faible affinité ($K_a = 10^5 - 10^6 M^{-1}$)(131).

La cTnC se différencie de la sTnC par le site 1 rendu inactif par la présence de 8 Aa supplémentaires (26).

Les sites 1 et 2 du domaine N-terminal de la TnC ont une fonction régulatrice dans la mesure où ils sont responsables de l'événement initiateur déclenchant de la contraction musculaire. La fixation du calcium sur ces sites augmenterait l'interaction de la TnC avec la TnI (65, 205).

En 1994, FINDLAY (70) décrit un processus séquentiel de la fixation des ions Ca^{++} sur le site 2 puis le site 1 sans différence significative d'affinité calcique (70, 130).

Les deux autres sites de fixation calcique présents dans le domaine C-terminal (sites 3 et 4) présentent une haute affinité pour les ions Ca^{++} ($K_a = 10^{-7} M^{-1}$) et sont capables de fixer aussi les ions Mg^{++} ($K_a = 10^{-3} M^{-1}$).

In vivo, les sites de fixation 3 et 4 sont toujours indifféremment occupés soit par les ions Ca^{++} ou Mg^{++} . Le domaine C-terminal de la molécule a une fonction de maintien de la structure protéique de la TnC (178).

Isoformes

L'analyse de la séquence polypeptidique révèle l'existence de 2 isoformes de la TnC :

- Une isoforme squelettique pour les fibres rapides (160 Aa) exprimée uniquement dans le muscle squelettique rapide des mammifères
- Une isoforme squelettique lente ou cardiaque cTnC qui est une protéine de 161 Aa exprimée dans le muscle cardiaque et dans les fibres lentes et rapides du nouveau-né. Chez l'adulte, l'expression de l'isoforme cardiaque est habituellement limitée au muscle squelettique lent et au myocarde.

2.5.2.3.3. - Troponine I

La troponine I (TnI) est une des protéines du muscle squelettique associée aux filaments fins (180). Elle est encodée par trois gènes différents qui sont exprimés différemment par les différents tissus musculaires correspondant aux fibres musculaires rapides et lentes et aux isoformes cardiaques de la cTnI (180).

La troponine I cardiaque (cTnI) est uniquement spécifique du myocarde ; les 31 acides aminés de son N terminal forme une séquence spécifique qui est absente de la TnI du muscle squelettique. Environ 40 % de la séquence d'acides aminés de la cTnI est différente des troponines squelettiques (236). La masse moléculaire de la cTnI humaine est de 24 kDa.

H²N-Ala-Asp-Gly-Ser-Ser-Asp-Ala-Ala-Arg-Glu-Pro-Arg-Pro-Ala-Pro-Ileu--Arg-Arg-Arg-Ser-Ser-Asn-Tyr-Arg-Ala-Tyr-Ala-Tré-Glu-OH ;

Ce peptide est l'équivalent du terminal aminé de la cTnI humaine mis en évidence par Vallins en 1990 (220).

Isoformes

La troponine I existe sous trois isoformes : muscle squelettique [fibre lentes (sTnI slow) et rapides (fast sTnI)] et muscle cardiaque (236) caractérisé par un N terminal de trente et un acides aminés supplémentaires (220).

Ces trois isoformes de la TnI sont codés par trois gènes distincts, les séquences d'acides aminés de ces deux squelettiques et cardiaques de troponine sTnI et cTnI montrent une différence de que 40 % (236). La cTnI humaine a 31 acides aminés supplémentaires résidus sur le N terminal qui ne sont pas présent dans la forme squelettique. Le développement des isoformes de la TnI a été décrit chez l'animal (189, 190) et dans le cœur humain, la transition de l'isoforme foétale à l'adulte se situe à la fin du 9^e mois de grossesse (241).

Tableau II

Séquences homologues des troponines I cardiaques et squelettiques pour les sites de l'anticorps I et anticorps II, liés à l'isoforme rapide de la troponine I (RAMA, 1996)

Isoform	MAb 1 Epitope	Position in TnI séquence	MAb 2 Epitope	Position in TnI séquence
Fast sTnI	AMLKALL	121-127	DWRKNIE	160-166
Slow sTnI	AMLRALL	122-128	DWRKNVE	160-166
cTnI	AMMQALL	157-162	DWRKNID	194-200

Tableau III

**Séquences des acides aminés synthétisés dans la troponine squelettique humaine
(fibres rapides) (180)**

Spot	Peptide sequence	Aminoacid	Sport	Peptide sequence	Aminoacid
A71	Ac-MGDEEKRNRRA	1-9	B4	Ac-KTSKELEDMN	88-97
A72	Ac-EEKRNRRAITA	4-13	B5	Ac-KELEDMNQKL	91-100
A73	Ac-RNRRAITARRQ	7-16	B6	Ac-EDMNQKLFDL	94-103
A74	Ac-AITARRQHLLK	10-19	B7	Ac-NQKLFDLRLGK	97-106
A75	Ac-ARRQHLLKSVM	13-22	B8	Ac-LFDLRLGKFKR	100-109
A76	Ac-QHLLKSVMQLI	16-25	B9	Ac-LRGKFKRPPL	103-112
A77	Ac-KSVMQLIAAT	19-28	B10	Ac-KFKRPPLRRV	106-115
A78	Ac-MLQIAATELE	22-31	B11	Ac-RPPLRRVRMS	109-118
A79	Ac-IAATELEKEE	25-34	B12	Ac-LRRVRMSADA	112-121
A80	Ac-TELEKEESRR	28-37	B13	Ac-VRMSADAMLK	115-124
A81	Ac-EKESRREAE	31-40	B14	Ac-SADAMLKALL	118-127
A82	Ac-ESRREAEKQN	34-43	B15	Ac-AMLKALLGSK	121-130
A83	Ac-REAEKQNYLA	37-46	B16	Ac-KALLGSKHKV	124-133
A84	Ac-EKQNYLAEHC	40-49	B17	Ac-LGSKHKVCMD	127-136
A85	Ac-NYLAEHCPPL	43-52	B18	Ac-KHKVCMDLRA	130-139
A86	Ac-AEHCPPLHIP	46-55	B19	Ac-VCMDLRANLK	133-142
A87	Ac-CPPLHIPGSM	49-58	B20	Ac-DLRANLKQVK	136-145
A88	Ac-LHIPGSMSEV	52-61	B21	Ac-ANLKQVKKED	139-148
A89	Ac-PGSMSEVQEL	55-64	B22	Ac-KQVKKEDTEK	142-151
A90	Ac-MSEVQELCKQ	58-67	B23	Ac-KKEDTEKERD	145-154
A91	Ac-VQELCKQLHA	61-70	B24	Ac-DTEKERDLRD	148-157
A92	Ac-LCKQLHAKID	64-73	B25	Ac-KERDLRDVGD	151-160
A93	Ac-QLHAKIDAAE	67-76	B26	Ac-DLRDVGDWK	154-163
A94	Ac-AKIDAAEEEEK	70-79	B27	Ac-DVGDWKRNIE	157-166
A95	Ac-DAAEEEEKYDM	73-82	B28	Ac-DWRKNIEEKS	160-169
A96	Ac-EEEEKYDMEVR	76-85	B29	Ac-KNIEEKSME	163-172
B1	Ac-KYDMEVRVQK	79-88	B30	Ac-EEKSMEGRK	166-175
B2	Ac-MEVRVQKTSK	82-91	B31	Ac-SGMEGRKKMF	169-178
B3	Ac-REVQKTSKELE	85-94	B32	Ac-EGRKKMFESE	172-181

Interactions des troponines

Dans le complexe des troponines, la TnT interagit avec la TnI et la TnC. L'étape majeure dans le processus régulateur est une variation de conformation dans l'interaction TnI TnC lorsque le Ca^{++} se fixe sur les sites de fixation du calcium de la TnC.

L'interaction TnI TnC serait plus forte selon certains auteurs en présence de Ca^{++} plutôt qu'en présence de Mg^{++} (168) d'autres auteurs n'ont pas noté de différence significative. L'équipe de ZHAO (240) a effectué des mesures des distances entre différentes sondes placées sur les molécules TnT, TnC et TnI en présence de Ca^{++} ou de Mg^{++} dans un complexe TnI, T et C de lapin. Il observe une augmentation des distances entre TnT et TnC et entre TnT et la TnI lorsque le Ca^{++} se fixe sur la TnC révélant un changement de conformation de l'ensemble des complexes troponine. La fixation du Mg^{++} sur la TnC induit uniquement un changement de conformation du domaine C-terminal de la TnC (240). Ces résultats suggèrent que ces complexes ternaires des troponines I, T, C sont relativement rigide dans le muscle relâché et deviennent beaucoup plus flexibles lorsque le calcium se fixe sur la TnC. Cette augmentation de flexibilité peut se propager à l'ensemble du filament fin.

Interactions de la TnC avec la TnI

Trois zones distinctes de la molécule de sTnC sont en contact étroit avec la TnI :

- Le premier segment de la sTnC (Aa 126 à 140) interagit avec la TnI indépendamment de la présence ou de l'absence de Ca^{2+} (205).
- Le second segment sTnC (Aa 89 à 100) de la sTnC qui fixe le segment TnI (Aa 96 à 116) décrit par de nombreux auteurs (49, 127, 128, 234). Cette fixation implique que les sites de haute affinité 3 et 4 de la sTnC soient occupés indifféremment par les ions Ca^{++} ou Mg^{++} . Cette zone (la Cys 98) de la TnC fixerait aussi le segment Aa 175 à 178 de la TnT de manière non compétitive (129). L'action isolée du segment TnC (Aa 89 à 100) n'est pas suffisante pour stopper l'activité inhibitrice de la TnI et demande l'implication du troisième segment de la TnC (129).
- La troisième zone est le segment 50-60 de la sTnC qui fixe aussi le peptide inhibiteur (Aa 104 à 115) de la TnI et plus spécifiquement la lys 105 et lys 107 de la TnI (129) Cette fixation implique que les sites 1 et 2 de la sTnI fixent le Ca^{2+} .

Domaine N-terminal de la TnC

Le segment TnC (Aa 48 à 78) interagit avec le peptide inhibiteur de la TnI (Aa 96 à 116), il y aurait une extension du site d'interaction dépassant ce segment vers le segment TnI (Aa 122 à 152) (129). Le segment TnC (89 à 100) interagit avec la TnI (Aa 96 à 116), mais il apparaît que l'action isolée du segment TnC (Aa 89 à 100) n'est pas suffisante pour stopper l'activité inhibitrice de la TnI et demande l'implication du segment (Aa 48 à 78) de la TnC (129).

Action simultanée des domaines N et C terminaux de la TnC sur le segment inhibiteur de la TnI.

Le segment inhibiteur de la TnI adopte une structure étendue de 30 à 40 Å entre les deux domaines de la TnC calculée à partir de données cristallographiques (107).

Une structure compacte de ce segment suggérée par RMN implique que les deux domaines de la TnC doivent être plus proches dans le complexe TnI-TnC que dans la structure cristalline de la TnC (27), étude confirmée par celle de HEIDORN et TREWHELLA (92) montrant par diffraction des rayons X que la structure de la TnC est plus compacte dans le complexe binaire TnI-TnC.

Certains auteurs ont émis l'hypothèse que la TnC lorsqu'elle est complexée avec la TnI (Aa 96 à 116) adopterait une structure beaucoup plus compacte en solution que dans le cristal de la TnC. Ces études l'ont démontré :

- par de techniques de diffraction des rayons X (37, 92),
- par des techniques de transfert d'énergie par fluorescence (83, 228, 239).

Ces études suggèrent que les deux domaines N et C terminaux de la TnC sont très proches lorsqu'ils sont en étroit contact avec l'Ip (peptide 96-116) de la TnI qui possède la fonction inhibitrice dans la régulation (228, 229).

Il a été montré par spectrophotométrie IRM qu'en présence de calcium la région inhibitrice de la TnI fixe à la fois les deux domaines N et C terminaux de la TnC et stabilise

la structure du domaine N terminal de la TnC. En présence de Mg^{++} , la région inhibitrice de la TnI se fixe seulement sur le domaine C terminal de la TnC et ne stabilise pas le domaine N terminal de la TnC (219,233).

Dans le muscle au repos, seul le domaine C terminal de la TnC interagirait avec la TnI (Aa de 96 à 116), la contraction musculaire étant alors inhibée.

SWENSSON et FREDERIKSEN (205) ont montré par une technique de fluorescence intrinsèque que l'Ip contenant une troponine en N-terminal se fixe avec un rapport stoechiométrique 1/1 à la TnC et ses fragments (Aa 1 à 97 sites 1 et 2 en N-terminal et Aa 98 à 159 sites 3 et 4 en C terminal). D'autres auteurs ont suggéré que la fixation de l'Ip est peut être plus complexe qu'une simple étude d'interaction initiale et qu'il n'existerait qu'un seul site de fixation entre le N terminal et le C terminal de la TnC (38, 92, 128,129, 221,222). De plus la localisation du peptide régulateur (1-40) de la TnI impliquerait un segment de taille plus importante que le segment 49-61 TnC si les deux domaines de la TnC étaient proches l'un de l'autre.

Les liaisons ioniques des Tn sont effectrices en présence de Ca^{++} et de Mg^{++} et l'interaction maximale entre sTnI et TnC requiert la présence de 2 ions Ca^{++} et Mg^{++} (180). Si seul le Mg^{++} est présent ou l'un des deux cations absent l'interaction entre sTnC et sTnI est significative réduite. VAN EYCK et HODGES (221, 222) ont suggère que les sites Ca^{2++}/Mg^{2++} sont responsables de l'augmentation de l'interaction entre la région inhibitrice de la TnI et la Tm-A pendant le relâchement musculaire au repos (221, 222).

Implication dans la contraction musculaire

Le modèle HMJ postule que la fixation du Ca^{++} sur le domaine N terminal de la TnC serait accompagnée d'un changement de la position relative des hélices et montrerait une structure similaire à celle du domaine C-terminal créant ainsi une poche hydrophobique à la surface de la TnC et permettant ainsi de fixer la TnI.

La TnC adopterait une structure appelée compacte, limitant la TnC à deux configurations possibles appelées complexées et non complexées. Depuis de nombreux auteurs ont montré que la TnC adopterait une structure beaucoup plus flexible et se présenterait sous une multitude de conformations en fonction des conditions de saturation de sites calciques (240) des interactions possibles avec d'autres protéines régulatrices (106, 130) ou bien enfin sous l'effet désorganisateur des ponts acto myosine sur la structure de la TnC (81).

En résumé la fixation des Ca^{2++} par les sites 1 et 2 est responsable de l'événement inhibiteur déclenchant la contraction musculaire ; en effet la fixation du Ca^{2++} sur les sites 1 et 2 induit un changement de conformation de l'ensemble du complexe des troponines. Cet événement via l'interaction du complexe troponine avec la tropomyosine autorise l'interaction du filament fin d'actine avec le filament épais de myosine (164,242).

2.5.3 - Troisième groupe de myofilaments ou filaments élastiques

Ces protéines correspondent approximativement à 3% du total des protéines myofibrillaires jouent un rôle de protéines matrice ou "ruler" en ordonnant la structure du sarcomère (216).

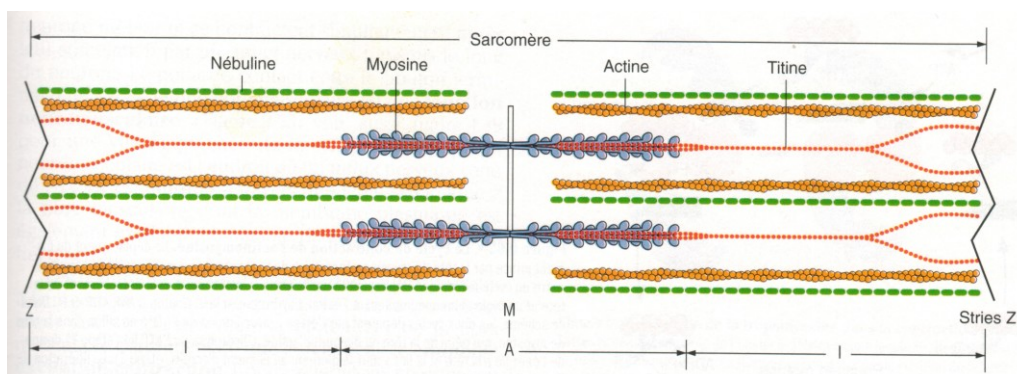
Associés à l'actine et à la myosine, ces filaments sont formés de protéines très longues dont la fonction est de centrer les filaments fins et épais entre deux bandes Z, ils organisent donc la disposition tridimensionnelle des filaments fins et épais. Cette disposition est très importante pour le maintien de l'alignement axial des filaments épais et des filaments fins dans le sarcomère afin d'assurer un développement équilibré des forces mécaniques. Les filaments élastiques sont responsables de l'élasticité inhérente au tissu musculaire, ils permettent le maintien de la position des filaments d'actine et de myosine lors de la contraction et de la relaxation ainsi que sa réorganisation lors d'effort supérieur au fonctionnement physiologique lorsque des forces supérieures au fonctionnement physiologique ont été appliquées au muscle (53).

Ces protéines de structures jouent un rôle majeur dans la stabilité du sarcomère, elles comprennent la titine, la nébuline, la desmine, la dystrophine. (53, 101, 180).

- **La titine ou connectine**

La titine (3MDa) est formée des plus grands polypeptides retrouvés dans la nature (363 hexons estimés sur le gène humain de la titine correspondant à un polypeptide comportant plus de 38 138 acides aminés. Elle est constituée de plus de 300 motifs en tandem qui représentent des domaines des super familles d'immunoglobuline C2 et de fibronectine de type 3 composés d'une centaine d'acides aminés chacun. La structure immunoglobuline de la titine présente la forme d'un bêta sandwich caractéristique de la super famille des immunoglobulines, avec deux feuillets connectés par un pont disulfure spécifique

Document 19



*Disposition des molécules de titine dans le sarcomère
D'après Karp, (103)*

La titine est ancrée d'une part dans la strie Z parcourt la bande I puis se prolonge jusqu'au centre de la bande M en longeant les filaments de la myosine. Le long de la bande A, la protéine C unit la titine à la portion en hélice α de la myosine. L'extrémité C terminale de chaque molécule de titine est connectée à la bande M par l'intermédiaire de protéines associées tandis que son extrémité Tn terminale est accrochée à la strie Z ou d'autres protéines interviennent également. Par ailleurs, tout au long de son trajet, la titine peut s'associer latéralement au filament voisin : filament fin dans la bande I, filament épais dans la bande A. (53)

Le N terminal est situé au niveau de la ligne Z du sarcomère et le C terminal est dans la ligne M au centre du sarcomère. Plus de la moitié de la molécule, au niveau de la bande A, est formée par l'immunoglobuline et le domaine Fn3 ; la partie de la titine au niveau de la bande I forme une connexion élastique entre la fin du filament fin et la ligne Z qui se modifie quand le muscle se contracte ou s'allonge. Au niveau de la ligne M, le segment distal est constitué de l'immunoglobuline IgM5 et Ig127 et le segment proximal constitué de l'immunoglobuline Ig I1.

La région de la bande A de la titine est partie intégrante du filament fin, deux principaux partenaires myosine et C protéine ont été trouvés corrélés de manière régulière avec la structure périodique du filament fin.

Les interactions de la titine et de la région Z et ligne M ont deux rôles : d'une part ; elles peuvent contribuer à l'intégrité structurale de ces régions du sarcomère et d'autre part,elles peuvent fournir des liens de sites spécifiques avec les sites de régulation. Au niveau de la bande élastique I de la titine située entre la ligne Z et le filament fin, la plupart des interactions apparaissent être concentrée dans la région N2-PEVK au niveau des protéines cytosoliques des différents systèmes (218). Cette région de 1000 résidus est appelée PEVK en raison de la nature des acides aminés qui la compose pro, glu, val, lys.

La titine se présente comme une plate forme moléculaire de taille importante avec des centaines de domaines immunoglobuline et Fn3, elle est capable de lier différents ligands en fonction d'une configuration spatiale stricte. Parmi les premiers ligands identifiés de la titine : le filament fin, la myosine, la C protéine. Maintenant beaucoup d'autres partenaires potentiels ont été décrits. Ceci suggère que la titine est une structure essentielle dans le maintien de la plupart des protéines structurelles du sarcomères.

Entre cette région et la strie Z se trouve le domaine Ig constitué d'immunoglobulines C2 tandis que entre cette région et la bande M se trouve le domaine Ig /Fn composé d'immunoglobuline et de fibronectine.

Rôle

La titine stabiliserait la structure hautement ordonnée du sarcomère en contrôlant l'architecture des myofibrilles ; son cation centrerait le filament épais des molécules de myosine dans la structure sarcomérique pendant le développement de la force musculaire (232). Elle serait aussi un facteur déterminant dans la tension de repos du sarcomère

La titine (dans le sarcomère joue un rôle clé dans l'assemblage et l'élasticité des muscles striés des vertébrés. Elle interagit avec la majorité des protéines du sarcomère et a aussi pour rôle de lier les variétés de molécules cytoplasmiques, les immunoglobulines et le domaine Fn3. L'immunoglobuline Ig et la fibronectine 3 Fn3 sont des blocs communs de beaucoup de protéines extracellulaires impliquées dans la reconnaissance des ligands et de l'adhésion des cellules. L'immunoglobuline et le domaine Fn3 sont aussi les principaux composants d'un groupe de protéines intracellulaire associés à l'appareil contractile des

muscles (218). Elles ont des interactions importantes dans la titine pour lequel le niveau de mobilité et la stabilité structurale sont corrélés directement aux fonctions mécaniques ; la titine et les autres protéines Fn3 des muscles semblent avoir la même origine.

Document 20 D'après Tskhovrebova L et Trinick J, (218)

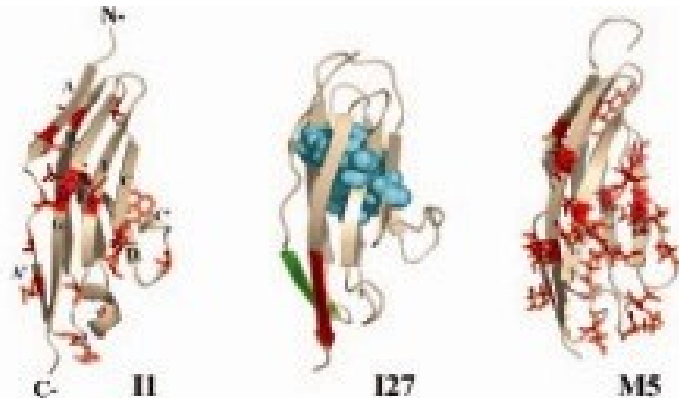


FIG. 2. Structures of titin Ig domains solved by the x-ray crystallography and NMR. These domains are representative for the constitutive proximal Ig segment, I1 (Protein Data Bank entry 1GIC), the distal Ig segment, I27 (Protein Data Bank entry 1TIT), and the M-line region, M5 (Protein Data Bank 1TNM). The N and C termini are on opposite sides of the domains. The domains differ in size and conformation of the loops and overall shape. Positions of the conserved residues specific for the domain subfamilies are shown in red sticks (I1 and M5). These residues are likely to control surface properties of the domains and thus to define their interactions at interfaces and binding to other proteins. The network of interactions centered at the A'-G pair of strands (I27, green and red, respectively) defines kinetic stability in both chemically and mechanically induced unfolding. The four core residues essential for nucleation of the Ig-fold are shown as cyan-colored spheres (I27). Within the molecule, the domains are arranged in a linear array in a C to N terminus manner. The figure was created using Pymol.

Document 21 D'après Tskhovrebova L et Trinick J, (218)

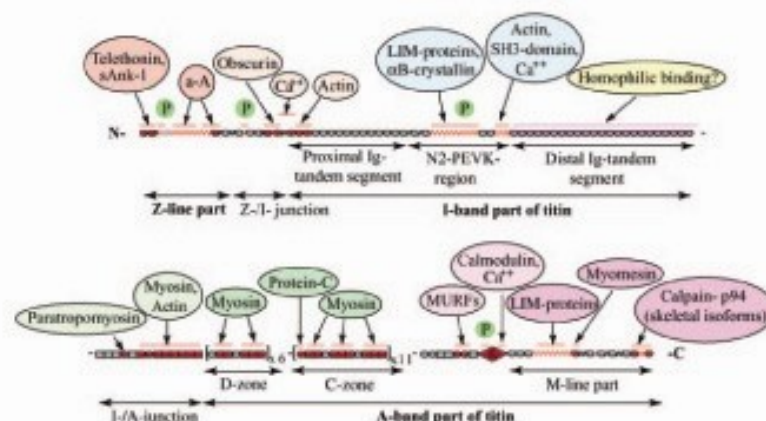


FIG. 3. Scheme for the structure of titin. The shortest cardiac isoform is shown. There are several distinct regions with differing domain arrangements. The Z- and M-line parts contain Ig domains alternating with unique sequences. The I-band part contains two tandem Ig segments, proximal and distal to the Z-line. These are separated by the N2-PEVK region formed mainly by unique sequences. The A-band part contains Ig and Fn3 domains arranged into super-repeat patterns. The 11-domain super-repeats are located in the C-zone *in situ*, and the 7-domain super-repeats are located in the D-zone (see Fig. 1). Potential ligands, indicated by *in vitro* studies, are shown. The Z-line and M-line domains can bind to structural proteins of the respective sarcomere regions, as well as to cytoplasmic signaling molecules. A-band modules bind to major thick filament proteins. The unique sequences of the I-band part may also bind signaling molecules. The letter P indicates location of the phosphorylation sites.

La mobilité des domaines semble être la principale source de flexibilité de la titine, flexibilité spécialement importante au niveau de la bande I connecté au filament fin de la ligne Z ; cette région est importante pour son rôle mécanique et est à l'origine de l'élasticité dans les sarcomères relâchés. Le maintien de la position centrale du filament fin dans le sarcomère assure une balance des forces entre eux deux dans le cycle contractile ; comme le sarcomère change de longueur pendant la contraction musculaire ou l'extension passive, la titine au niveau de la bande I change sa conformation s'allongeant ou se rétrécissant.

Les forces étudiées au niveau du domaine Fn3 de la titine dans la région 100- 200 suggèrent que ce domaine est plus faible que celui de l'immunoglobuline. Les études des domaines homologues de la tenascine et de la fibronectine ont aussi montré une force mécanique plus basse. Les domaines sont protégés par les limites de l'extension normale du muscle et par la haute compliance de la région N2-PEVK de la titine ; l'extension excessive du muscle peut entraîner un déploiement réversible du domaine qui peut protéger la titine et les structures du sarcomère d'une lésion permanente (218).

- **La desmine**

Protéine de 53 kDa codée par un gène localisé en 2q35 est présente dans les muscles squelettiques et cardiaques intervenant dans l'accrochage du sarcomère à la membrane plasmique. La desmine forme autour du sarcomère un véritable réseau constitué :

- d'une bande de filament qui entoure la strie Z, la connectant à la membrane plasmique et aux stries Z des fibrilles avoisinantes via différentes protéines, en particulier la sinémine ;
- d'autres filaments qui unissent longitudinalement les stries Z d'une même myofibrille.

Ces deux réseaux permettent la formation de faisceau dans le muscle. Le treillis ainsi formé est étroitement lié d'une part au sarcolemme, d'autre part aux sarcomères grâce à ces interactions de myosine médiées au niveau de la bande M par la skélémine (48).

- **La téléthonine**

Une nouvelle protéine musculaire appelée téléthonine de masse moléculaire de 19 kDa a été mise en évidence dans le muscle squelettique et dans le myocarde. (53, 180) Elle interagit dans la titine et jouera un rôle dans la régulation de sa phosphorylation au cours de la myogenèse (155).

Durant la contraction musculaire, la titine s'oppose aux forces contractiles produites par les filaments de myosine, leur permettant de rester centré sur le sarcomère. Au cours de l'étirement du sarcomère, la titine s'oppose à la force développée en fonction de son importance. Deux phases peuvent être distinguées : une première correspondant aux tensions de faible intensité, une deuxième phase survient *pour des tensions extrêmes non physiologiques*

- **La nébuline**

Les filaments fins conservent leur organisation régulière même lorsque les filaments épais ont été extraits par des traitements salins ce qui suggère que d'autres structures que la titine maintiennent en place les filaments d'actine. Une autre protéine de grande taille la nébuline joue ce rôle. Cette protéine d'une masse moléculaire de 700 kDa est abondante

dans les protéines squelettiques (3% des protéines du muscle) et forme de longs filaments dépourvus d'élasticité qui s'étendent le long des chaînes d'actine de part et d'autres des stries Z. Chaque filament de nébuline a la longueur exacte du filament d'actine adjacent. Il semble donc que la nébuline régule le nombre de monomères d'actine qui polymérise pour donner des filaments fins au cours de la maturation des filaments musculaires. La molécule de nébuline est accrochée à son C-terminal à la strie Z, elle contient environ 200 répétitions d'un domaine de 35 acides aminés interagissant avec les monomères d'actine. Ce domaine s'organise en 7 super domaines reflétant un alignement structurel analogue à celui des tropomyosines dont chacune recouvre 7 molécules d'actine.

L'ADN codant la nébuline du muscle squelettique humain (20.8 kDa) code pour une protéine constituée de 185 copies d'un module de 35 acides aminés (115). In vivo, les hélices de nébuline forment un complexe avec le filament fin d'actine (171), le rôle de la nébuline serait lié au maintien du filament d'actine ; dans le muscle cardiaque ou la nébuline est absente les filaments fins varient en longueur de plus ou moins 30 % (180).

- **La protéine C**

La fonction de la protéine C résiderait dans le maintien structural du filament de myosine, l'extrémité de la protéine C dans une fibre du muscle strié squelettique augmente à la fois la vitesse de raccourcissement des fibres (94) et la force de contraction isométrique; la protéine C semble impliquée dans une fonction de régulation de la contractilité musculaire (180).

- **La dystrophine**

Protéine squelettique allongée de 425 kDa jouant un rôle important dans le maintien de l'intégrité de la membrane cytoplasmique du sarcomère. Sa fonction est d'ancrer l'appareil contractile à la membrane de surface (93, 101). Grâce à des liaisons avec d'autres protéines comme le dystroglycane, le sarcoglycane et la laminine, elle attache l'appareil contractile à la membrane basale. L'absence ou le défaut de ces protéines est responsables de myopathies regroupées sous le terme de dystrophinopathies. D'après Jones (102), ces complexes du cytosquelette sont également associés à des protéines de signal et à la synthétase du monoxyde d'azote qui peuvent être impliquées dans le « ressenti » de l'activité mécanique (longueur du muscle) conduisant à des adaptations fonctionnelles.

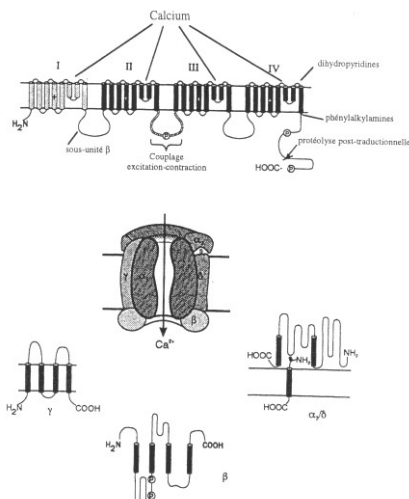
LE PROCESSUS CONTRACTILE ET SON CONTROLE (101, 174)

La jonction neuro synaptique est la connexion synaptique entre la branche axonale d'un motoneurone et la fibre musculaire. Il y a seulement une jonction par fibre et à ce niveau le sarcolemme présente des replis très irréguliers, il a souvent des noyaux et une accumulation de glycogène et de mitochondrie juste sous la jonction. Dans la terminaison pré synaptique les vésicules stockent l'acétylcholine, l'ATP et une hormone peptidique. Les potentiels d'action qui arrivent au niveau de la terminaison axonale ouvre les canaux calciques voltage dépendant et l'afflux de calcium provoque la fusion des vésicules pré synaptique avec la membrane nerveuse pré synaptique et leur libération dans l'espace synaptique. Cette libération est donc dépendante de calcium à l'extérieur et est ralenti par une concentration élevée de magnésium. La membrane post synaptique de la fibre musculaire contient des récepteurs à l'acétylcholine qui sont situés sur les crêtes des plis.

La cholinestérase, enzyme qui hydrolyse l'acétylcholine est synthétisée par la fibre musculaire et sécrétée dans l'espace synaptique ou elle se lie à la lame basale qui remplit l'espace synaptique. La liaison de l'acétylcholine aux récepteurs post synaptiques entraîne une dépolarisation de la membrane de la fibre musculaire. La membrane post synaptique est riche en canaux sodium. S'il y a assez de quanta d'acétylcholine libérés en même temps, une dépolarisation suffisamment importante peu se produire pour déclencher un potentiel d'action. Celui-ci va se déclencher au niveau de la surface et des membranes des cellules T de la fibre. A l'intérieur de la fibre musculaire, la membrane du tubule T se trouve dépolarisée alors que la membrane de surface se repolarise. Quand l'onde de dépolarisation traverse les tubules T, l'interaction produite avec le réticulum sarcoplasmique (RS) entraîne la libération de calcium initiant l'interaction entre l'actine et la myosine et la contraction musculaire. Ce processus est nommé couplage excitation contraction. A la jonction entre les tubules T et le RS, les deux membranes se trouvent face à face, bien qu'elles soient séparées. Il existe des régions plus sombres en microscopie électronique appelées pieds de condensation qui enjambe l'espace. Les structures membranaires du tubule T peuvent fixer les dihydropyridines (DHP) qui sont des inhibiteurs des canaux calciques ; on les appelle récepteurs DHP. Les structures de la membrane du RS se lient avec un colorant appelé ryanodine et sont appelés récepteurs à la ryanodine.

Les deux types de récepteurs sont composés de quatre sous unités et se font face, il y a deux fois moins de récepteurs DHP que de récepteurs ryanodine.

Document 22



*Structure du canal calcique - récepteur dihydropyridine.
D'après Hoffman, (94)*

Le calcium est stocké dans le RS et relâché par le biais d'un récepteur à la ryanodine dans la fente étroite entre le RS et la membrane du tubule et diffuse à l'intérieur de la fibre, se lie à la troponine C sur les filaments fins

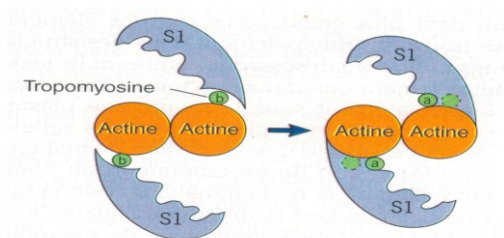
Plusieurs modèles ont été proposés concernant les ponts d'union entre l'actine et la myosine. La molécule de myosine comporte une tête qui tourne et met en tension la portion compliant. La tête de myosine peut se lier à l'actine et la rotation consécutive de la tête étend la portion compliant de la molécule de myosine qui produit la force.

Le rôle précis de deux têtes S1 demeure hypothétique d'après Poortmans (174). Il soutient la thèse décrite par Huxley en 1993 avec l'existence d'un relais entre les deux têtes, dès que la première se détache de l'actine, la seconde prend le relais sur les molécules d'actine voisines. Cette hypothèse de progression de proche en proche « main sur main » des têtes S1 sur l'actine semble se confirmer avec les nouvelles techniques analytiques.

D'après Jones (101), en dehors des étapes transitoires très brèves, le modèle peut être réduit à un modèle à deux états dans lequel les ponts sont soit attachés soit détachés

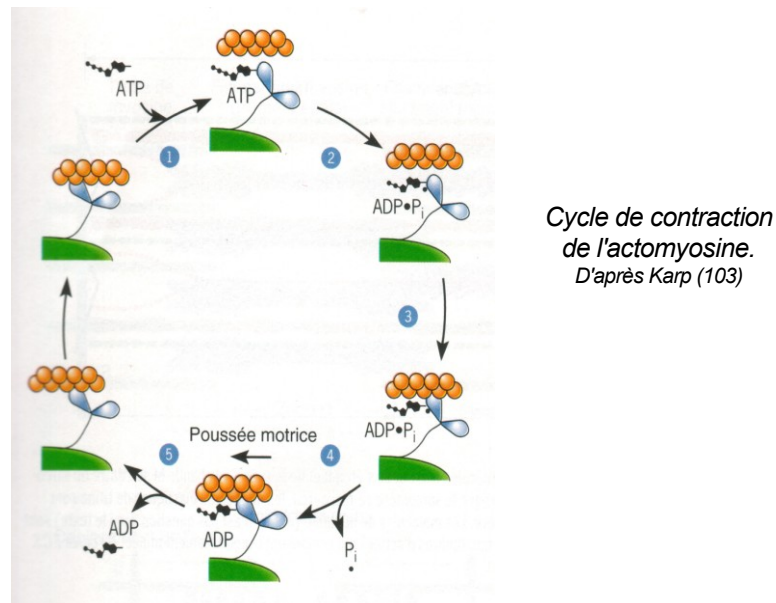
L'interaction entre l'actine et la myosine dans le muscle squelettique de mammifère régulé par la tropomyosine et le complexe troponine. Le mécanisme généralement accepté pour cette régulation est le modèle de blocage stérique.

Document 23



*Rôle de la troponine dans la contraction musculaire.
D'après Karp, (103)*

Document 24



Au repos, la tropomyosine est positionnée du côté du complexe troponine de telle façon qu'elle recouvre les sites de liaison de la myosine sur les monomères d'actine empêchant la formation des ponts d'union. La liaison du calcium à la troponine C provoque un changement de conformation qui déplace la tropomyosine de telle façon que les sites de liaison à l'actine sont découverts et que les ponts peuvent se former et la force se développer. La tropomyosine court sur 7 monomères d'actine et le complexe troponine est chargé du contrôle de l'activité de 7 sous unités. La haute densité des pompes situées sur le RS permet au calcium cytosolique de tomber rapidement à une très faible concentration, le calcium est ainsi dissocié de la troponine ce qui permet la relaxation. Le calcium s'accumule dans la partie centrale du RS et est stocké dans des citernes terminales en association avec une protéine de transport nommée calséquestrine. La vitesse de libération du calcium ainsi que la facilité avec laquelle il se lie à la troponine modifie la forme et la taille de la « secousse » caractéristique de la contraction musculaire. D'autres facteurs interviennent : vitesse à laquelle la tête de la myosine se lie avec l'actine et compliance du système. Plus l'élasticité est grande, plus il faut de temps pour étirer ses éléments jusqu'à l'apparition d'une force appréciable.

Les interactions de l'actine et de la myosine engendrent une force contractile dont l'énergie vient de l'hydrolyse de l'ATP en ADP et phosphate inorganique (P_i). Le taux d'ATP dans le muscle varie peu grâce à un système extrêmement efficace de régénération. Le tissu musculaire contient des taux élevés de phosphocréatine qui sous l'action de la créatine kinase permet de réactiver l'ADP en ATP. La phosphocréatine joue un rôle de stockage pour l'énergie nécessaire à la contraction musculaire. L'hydrolyse de l'ATP est une conséquence directe de l'interaction de la myosine avec l'actine. La myosine purifiée n'est pas par elle-même une ATPase active. L'étape limitante de la réaction n'est pas la fixation initiale de l'ATP à la myosine ni l'hydrolyse de l'ATP elle-même mais le relargage de l'ADP et du P_i produit qui reste fortement lié à la myosine prévenant la fixation et l'hydrolyse ultérieure d'une autre molécule d'ATP. En présence d'actine en revanche, chaque molécule de myosine est capable d'hydrolyser 5 à 10 molécules d'ATP par seconde ce qui est comparable au taux mesuré dans un muscle au cours de sa contraction. L'étape d'hydrolyse n'est pas affectée, c'est le relargage de l'ADP et du P_i qui est activé permettant

à la myosine de fixer une nouvelle molécule d'ATP et de recommencer la réaction de façon cyclique.

En l'absence d'ATP la myosine est fortement reliée à l'actine (dans un état qui correspond à la rigidité cadavérique). Lorsque une molécule d'ATP se fixe à la myosine elle entraîne l'ouverture du site de fixation à l'actine permettant le détachement de la tête de myosine du filament d'actine. L'ATP peut alors être hydrolysé entraînant une courbure de la tête de la myosine qui dans cette nouvelle conformation peut se fixer à une nouvelle molécule du filament d'actine. L'étape suivante se produit pendant que la myosine est fixée à l'actine, le relargage essentiel du P_i et de l'ADP est couplé à un nouveau changement de conformation qui restaure la conformation initiale de la tête de la myosine, fortement liée à l'actine, comme dans le rigor mortis. Cette étape est appelée temps moteur ou power stroke car c'est elle qui produit toute la force mécanique qui déplace le filament d'actine tout en préparant la myosine à un nouveau cycle. Ainsi la myosine marche le long des filaments d'actine, le mouvement qui résulte de leur interaction dépend de la façon dont les deux molécules sont ancrées : l'actine au disque Z, la myosine à la bande M au centre du sarcomère. Les têtes de myosine ont une polarité opposée dans les deux moitiés d'un filament épais, leur interaction avec les filaments d'actine va donc les faire glisser vers le milieu du filament épais tandis que celui-ci reste immobile.

Régulation de la contraction musculaire (173, 174)

Lorsque la contraction du calcium intracellulaire augmente la fixation du calcium sur la troponine C entraînerait un changement de conformation du complexe des troponines, le contact tropomyosine troponine se limiterait à la seule interaction indépendante de la concentration en calcium dans le domaine de recouvrement de deux dimères successifs de tropomyosine. La tropomyosine se déplacerait à l'intérieur du sillon de l'hélice d'actine polymérisée état potentialisé, cette nouvelle conformation du filament fin permet l'interaction des têtes de myosine S1 avec l'actine, cette interaction renforcerait également par un effet coopératif le déplacement de la tropomyosine dans le sillon de l'actine, c'est dans cet état actif qu'intervienne l'hydrolyse de l'ATP.

L'analyse de la diffraction des rayons X par des cristaux de la protéine seule ou associée in vitro à une des protéines du filament fin a montré que la tropomyosine pourrait adopter plusieurs étapes transconformationnelle à l'intérieur du sillon d'actine : pour des concentrations en calcium faible inférieures à 10^{-8} M la tropomyosine est associée au complexe des troponines et en particulier à la troponine T par deux domaines. Le premier domaine d'interaction se trouve dans la zone de recouvrement de deux sous unités successives, recouvrement qui assure la polymérisation de la tropomyosine, cette interaction tropomyosine- troponine T ne dépendrait pas de la concentration de calcium. Le deuxième domaine d'interaction est trouvé dans la région de la tropomyosine proche de la cystéine en position 190 : cette interaction dépendrait de la concentration en calcium et serait forte en l'absence de saturation de la troponine T par le calcium. Dans cette configuration la tropomyosine serait maintenue au bord du sillon de l'actine polymérisée c'est l'état inactif.

La phase de relaxation lors de la secousse est également affectée par divers facteurs

- vitesse à laquelle le calcium est repompé dans le réticulum sarcoplasmique
- fréquence avec laquelle les ponts sont rompus.

La compliance des éléments en série affecte la vitesse de diminution de la force. La durée et l'amplitude de la secousse d'un grand nombre de facteurs et de la cinétique des ponts d'union, du mouvement du calcium ainsi que la libération aussi bien que le recaptage.

La typologie des différentes fibres musculaires (58,174)

Le nombre de fibres musculaires associé à un seul motoneurone (unité motrice) permet de différencier certains types de muscle. Les muscles développant une tension musculaire élevée sont innervés par des motoneurones pouvant communiquer avec un grand nombre de fibre. Les données histochimiques permettent de déterminer plusieurs grandes catégories de fibres musculaires regroupées en classification basée sur des caractéristiques contractiles et métaboliques. Chez l'homme, la composition des muscles est hétérogène composée de différents type de fibre La terminologie la plus usité chez l'homme comportant des fibres I, IIa, IIb, IIc :

⇒ Fibres de type I :

- potentiel oxydatif élevé, potentiel glycolytique plus faible, fonctionnement de type aérobie, capillaires sanguins très denses, mitochondries nombreuses. Substrats glycogène et acide gras.

⇒ Fibres de type II : subdivisées en sous groupes

- fibres IIa relativement bien capillarisées, nombre important de mitochondries. Capacité oxydative moins élevée. Ce sont des fibres intermédiaires

- fibres IIb : peu capillarisées, mitochondries limités , potentiel glycolytique de ces fibres est très élevé ; substrat presque exclusif le glycogène, le rendement énergétique des fibres II est très élevé avec un seuil de fatigabilité bas.

- fibres II c : elles ont les caractéristiques métaboliques des fibres I et IIb mais sont en faible pourcentage.

Une nouvelle nomenclature est en discussion chez l'homme reposant sur la composition de la chaîne lourde de la myosine HMM qui peut former une trentaine d'isomères. Les fibres II x sont intermédiaires entre les fibres IIa et IIb en ce qui concerne leur activité enzymatique oxydative, leur vitesse de contraction, leur résistance à la fatigue. Les fibres II x humaines sont très proches des fibres IIb observées chez les animaux (174).

LESIONS MUSCULAIRES

I - Définition

Une lésion se définit comme la conséquence d'une atteinte d'un tissu. Pour les dictionnaires médicaux (75) elle constitue un changement, appréciable à nos moyens d'investigation des caractères anatomiques et biologiques d'un organe sous l'influence d'une cause morbide.

Dans la terminologie anglo saxonne, les lésions musculaires traduites par injury ou damage se définissent comme « any pathological or traumatic discontinuity of tissu and loss of function ». Cette définition inclut donc la notion d'atteinte de l'intégrité des tissus qu'elle qu'en soit l'étiologie, associée à une réduction fonctionnelle donc diminution de force.

Les lésions musculaires peuvent être consécutives à de très nombreux mécanismes : **physiques** (traumatismes mécaniques, exercice, températures extrêmes, ischémie), **toxiques, infectieux, immunologiques, génétiques, métaboliques**. D'autres classifications des lésions musculaires sont basées sur les atteintes lésionnelles, mais les mécanismes n'étant pas complètement élucidés pour l'ensemble des atteintes musculaires, cela rend difficile leur utilisation diagnostique (53).

Dans l'Encyclopédie Médico Chirurgicale le thème des lésions musculaires est tellement vaste qu'il est réparti en plusieurs chapitres découpés en pathologies des muscles striés pour les atteintes génétiques (194), pathologie traumatique du muscle strié du sportif (111) ce chapitre se limitant aux lésions musculaires proprement dites à l'exclusion des enthésopathies et lésions tendineuses même si pour Kouvalchouk (111) « cela peut paraître schématique, tant il apparaît quelque peu artificiel de dissocier l'ensemble physiologique que représente la chaîne os-tendon-muscle ». Sont également exclues de son chapitre les pathologies dites « médicales liées aux désordres enzymatiques ou métaboliques ou celles liées aux troubles vasculaires ». Demarais (55) introduit dans l'EMC un autre chapitre sur les lésions musculaires en précisant que la pratique d'une activité sportive expose aux lésions micro ou macrotraumatiques. Bigard (15) traitant des lésions musculaires induites par l'exercice ne considère dans sa publication que les microlésions musculaires et exclu toute la pathologie musculaire aiguë liée à la pratique sportive (élongations, claquage, déchirures) alors que pour nombre d'auteurs les lésions microscopiques peuvent être insidieuses par des micro déchirures et faire courir le risque de lésions macroscopiques invalidantes (160, 181, 186).

Les lésions musculaires sont des accidents fréquemment observés au cours de la pratique sportive et constituent un thème médical majeur chez le sportif et en terme de santé publique. Elles concernent des millions de pratiquants et revêtent une importance toute particulière chez les joueurs professionnels. Les lésions musculaires ont un impact extrêmement important sur la pratique des activités physiques et sportives car les lésions générées par l'exercice ont un retentissement sur la performance, entraînent des douleurs et sont un terrain propice à la blessure. La pathologie traumatique du muscle strié chez le sportif est une question vedette de la traumatologie sportive et peut être responsable de séquelles sévères sur le plan sportif (111). D'autre part, si les symptômes musculaires sont perçus et négligés sans modification du programme d'entraînement, survient un risque de majoration et d'aggravation des lésions musculaires faisant courir le risque de lésions

macroscopiques invalidantes avant que ne survienne la récupération. La lésion musculaire peut être insidieuse par des micro déchirures (181). Ceci impose donc un diagnostic précis et fait discuter la place des marqueurs musculaires dans le diagnostic et dans l'aide décisionnelle (111, 186).

A l'exercice, les lésions musculaires peuvent être la conséquence de mécanismes physiques mécaniques (lésions évoquées par les auteurs dans le cadre de la traumatologie aiguë pour des lésions microscopiques ou macroscopiques) , mais également désordre métaboliques pouvant survenir à l'effort lors de déshydratation sévère ou de pratique sportive dans des conditions thermiques extrêmes (froid, ambiance chaude) ainsi qu'en cas d'anomalie enzymatiques vasculaires ou génétiques provoquant les tableaux d'hyperthermie maligne d'effort et de rhabdomyolyse. Un certain nombre de myotoxiques responsables de désordres métaboliques ou de dysfonctionnement musculaires entraînant des signes fonctionnels similaires à toutes les étiologies. La réunion de consensus de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) (3) insiste sur :

- les déséquilibres répétés entre apports et besoins en nutriments lors d'exercices musculaires intenses parfois à l'origine d'atteintes musculaires,
- la prise de stéroïdes anabolisants ayant un rôle favorisant sur les lésions musculaires induites.

Enfin, à l'effort plusieurs causes peuvent se trouver intriquées majorant alors le tableau clinique des lésions musculaires.

La définition médicale de lésion musculaire à l'effort n'est pas univoque selon les auteurs et la spécialité médicale. Sous le terme de lésions musculaires survenant à l'effort, certains auteurs évoquent des lésions macroscopiques d'autres des lésions moléculaires consécutives à l'exercice effectué dans des circonstances particulières (exercice excentrique, effort inhabituel) (41,61, 198).

D'après Kouvalchouk (111), la gravité des lésions musculaires est variable et les termes consacrés par l'usage méritent d'être conservés dans la mesure où ils correspondent bien à une réalité anatomopathologique clinique ou pronostique respectant une gravité croissante : contracture, élévation, claquage, déchirure, rupture. Aucun de ces termes ne faisant l'objet de définition dans les dictionnaires médicaux (75).

Pour d'autres auteurs comme Bigard (15) , les lésions musculaires d'exercice excluent les pathologies aiguës – **contracture, claquage et déchirure** – et représentent le développement de lésions musculaires à l'exercice caractérisées par des douleurs isolées dans le temps avec raideur musculaire, limitation des mouvements, baisse de performance, augmentation des enzymes musculaires correspondant à la définition des DOMS (Delay Onset Muscle Soreness) décrites par de nombreux auteurs (6, 7, 41, 42, 72, 102) et traduites comme des douleurs d'apparition retardée appelées communément « courbatures » (45).

II – Formes cliniques

1 - Signes fonctionnels musculaires

Les signes fonctionnels associés à des lésions musculaires sont communs pour la majorité des mécanismes étiologiques :

- douleurs musculaires (pain) , myalgies (de mys muscle et algos douleur) (myalgia) ;la notion de douleur musculaire lors de la palpation est un signe clinique important
- courbatures endolorissement (soreness)
- raideur, manque d'élasticité de souplesse (stiffness)
- atteinte fonctionnelle. Ces signes cliniques correspondent à la définition évoquée plus haut incluant des lésions tissulaires entraînant une diminution fonctionnelle musculaire (diminution de force)

En clinique, la terminologie n'est pas toujours univoque selon les auteurs et la spécialité médicale : douleurs musculaires (pain) des traumatologues, myalgies (myalgia) pour les neurologues, courbatures pour les sportifs correspondant aux DOMS des physiologistes américains.

Douleurs musculaires : beaucoup d'auteurs ne précisent pas l'intensité de cette douleur, l'utilisation d'échelles de cotation ou score de la douleur est peu courante en traumatologie ou en médecine du sport.

Courbatures sont définies par les dictionnaires médicaux comme des sensations de douleur et de fatigue musculaire après un effort physique ou lors d'états fébriles. Pour DANOWSKI (50) I, ce sont des douleurs musculaires diffuses disséminées à plusieurs groupes musculaires survenant 12 à 24 heures après l'effort et qui disparaissent en 5 à 7 jours. L'examen des muscles diffusément douloureux montre une induration et la palpation peu appuyée révèle une **douleur** et perçoit une **tension** à la palpation. Les courbatures s'observent à la reprise de l'entraînement et en début de saison sportive lors d'efforts inhabituels et sont dus d'après DANOWSKI (50) à des exercices d'étirements trop poussés.

Ces douleurs musculaires ou courbatures sont appelées douleurs post effort par Coudreuse (45). Elles correspondent à une entité clinique que les anglosaxons appellent DOMS (delayed onset muscle soreness) et comprennent douleurs post exercice, impression de lourdeur et de raideur correspondant aux classiques courbatures connues des sportifs mais correspondant sur le plan physiologique à des microlésions ayant fait l'objet de descriptions histologiques et physiologiques précises anciennes.

Crampes : alcrampen (« retrousser » en allemand), contractions involontaires, douloureuses et transitoires d'un muscle ou d'un groupe musculaire. D'après DANOWSKI (50), elles sont de durée brève, quelques minutes. Pour SERRATRICE (194), voire définition.

Contractures :

(du verbe latin contra here) contractions prolongées et involontaires d'un ou plusieurs muscles sans lésion de la fibre musculaire (75). Suivant DANOWSKI (50), c'est une contraction involontaire prolongée, inconsciente et douloureuse et permanente liée à un muscle sur tout ou partie de son trajet ou l'un de ses faisceau et ne cédant pas spontanément au repos La contracture peut apparaître progressivement sur un muscle

fatigué et se traduit par une douleur progressive comme une crampe ou sensibilité du muscle pouvant survenir seulement le lendemain d'une compétition dans certains cas (50)

- Pour Kouvaltchouk (111), c'est la forme la plus bénigne sans lésion anatomique vraie, conséquence d'une accumulation d'effort sans période de récupération suffisante ayant entraîné des troubles du métabolisme musculaire. Le spasme musculaire est important. Certaines contractures peuvent être des contractures de défense reflétant ou accompagnant un dysfonctionnement ostéo articulaire induit par la pratique du sport - entorse, torticolis ou lumbago. Il ne s'agit plus à proprement parler d'une pathologie musculaire mais d'une contraction réflexe de défense.
- clinique : la palpation retrouve un faisceau musculaire induré et douloureux, nettement plus dur que les muscles adjacents. Etirements et contractions résistées reproduisent la douleur.
- mécanisme : les contractures sont dues à une « surutilisation » du muscle lors d'activités intenses localisées pour un exercice répété de façon importante. Le mécanisme rejoint celui des courbatures mais la douleur est très localisée (50).
- durée : de 5 à 10 jours.

Elongation (muscle strain) : terme non précisé dans les dictionnaires médicaux. Suivant les auteurs, on ne retrouve pas de description anatomo pathologique comparable.

Pour DANOWSKI (50), ce stade de lésion musculaire correspond à la déchirure de myofibrilles qui sont « effilochées ». Pour KOUVALTCHOUK (111), il n'y a pas de lésion anatomique macroscopique des fibre musculaires. Les anomalies histochimiques existent, modifications métaboliques intra cytoplasmiques, désorganisation intra fibrillaire, lésions mitochondriales.

Clinique : L'élongation se traduit par une douleur vive, d'apparition brutale, qui n'empêche généralement pas la poursuite de la compétition bien que le sujet soit gêné (50). Pour KOUVALTCHOUK (111), les signes fonctionnels sont mineurs mais les tests musculaires reproduisent la gêne douloureuse sans qu'il y ait tuméfaction ni ecchymose La contraction isométrique contre résistance ne réveille qu'une douleur modérée (50).

Mécanisme

Les auteurs évoquent une mise en tension brutale ou une sollicitation excessive d'un muscle préalablement étiré lors d'un démarrage ou d'un changement de direction.

Echographie : micro déchirures donnant à l'échographie des images hypo écho gènes essentiellement en périphérie du faisceau musculaire.

Claquage : Pour DANOWSKI (50), le terme de claquage d'origine journalistique peut s'appliquer à différentes lésions anatomiques car il correspond à des situations différentes qui associent une sensation de claquement, une douleur brutale, un coup de fouet, qui impose l'arrêt de l'effort. KOUVALTCHOUK (111) évoque un véritable coup de poignard accompagné d'un claquement parfois précédé de sensations de tiraillement. Pour cet auteur, claquages ou déchirures musculaires représente à eux seuls 50% des accidents musculaires. Il existe une lésion anatomique réelle sous forme de rupture d'un nombre plus ou moins important de fibres musculaires. Une classification en stades rend compte de la gravité de la lésion donc du traitement envisagé et des séquelles à craindre.

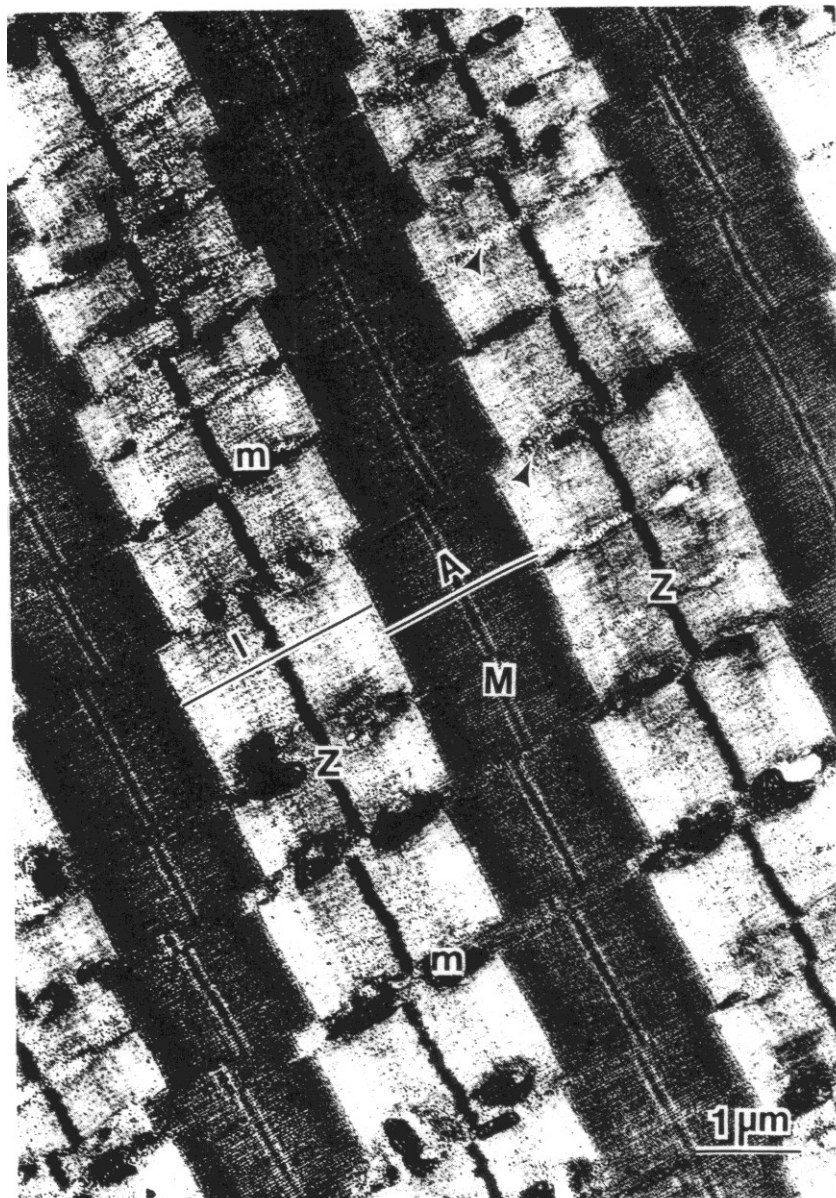
Clinique : On peut constater la tuméfaction du muscle ou une encoche, des ecchymoses, un point douloureux très précis. Le testing musculaire est difficile en raison de

la douleur. L'intensité des signes permet de classer la déchirure en trois stades (stade I, stade II, stade III). Mécanisme survenu de la lésion avec blocage sur place lors d'un mouvement brusque et violent, KOUVALTCHOUK (111).

2 - Les DOMS

Sjostrom et Friden (198) ont décrit un tableau de symptômes musculaires variable incluant douleur, faiblesse musculaire, fatigue, oedème et raideur et étudie l'aspect biopsique de ces tableau de signes fonctionnels musculaires après des distances de course épuisantes. Il décrit une désorganisation des sarcomères au niveau des stries Z.

Document 25



Ces observations ont été reprises par Clarkson (42) sur le membre supérieur. Cet auteur a décrit les DOMS terminologie reprise ensuite dans toutes les études suivantes. Elle décrit également la régénération musculaire 3 semaines après les premières mesures évoquant pour la première fois l'effet positif des exercices excentriques par l'élimination de fibres endommagées.

En 2004, Yu (239) remet en question les descriptions admises par l'ensemble des auteurs depuis 1984 ; l'auteur utilise des techniques immunocytochimiques de haute résolution et étudie sur des biopsies à des temps différents la desmine, la Factine et l'alpha actinine, la titine, la nébuline. Les résultats des biopsies montrent d'après lui, que ni la nécrose des fibres, ni les signes aigus de la lésion ne sont survenus après exercice. Par contre, il confirme dans les biopsies effectuées 2 à 3 jours après exercice et 7 à 8 jours des lésions myofibrillaires qu'il divise en deux groupes. Un défaut focal de titine, de nébuline, et d'alpha actinine qui corrobore l'hypothèse de lésions musculaires post exercice excentrique. D'autre part, il décrit un marquage positif à la desmine et à l'actine reflétant l'augmentation de synthèse des protéines. D'après cet auteur, les changements ultrastructuraux au lieu de refléter une lésion musculaire suggèrent une adaptation en remodelant les nouveaux sarcomères après élongation des myofibrilles.

Plus récemment, Proske (176) reconnaît l'implication admise par tous des exercices excentriques dans la survenue des Doms mais propose une explication du mécanisme de ces lésions. L'origine de ce mécanisme serait la zone d'instabilité liée à la courbe tension longueur du sarcomère. La rupture partielle du sarcomère secondaire au stress mécanique ouvrirait un canal cationique activé par l'étirement, ce qui conduirait à des mouvements Na^+ et Ca^{++} dans le sarcoplasme et stimulerait la protéolyse associée aux modifications et à la réparation des fibres musculaires.

3 - Rhabdomyolyse

Une rhabdomyolyse est une destruction aiguë du muscle squelettique strié (3).

Le terme de rhabdomyolyse est caractérisé par la rupture de l'intégrité de la cellule musculaire striée, avec libération dans le sang de la myoglobine, d'enzymes (créatine phosphate CPK, transaminase glutamique oxaloacétique TGO, lactate deshydrogénase LDH, aldolase, d'électrolytes (potassium, phosphore) et de purines. Les critères de Gabow (73) servent de référence et le diagnostic est retenu pour un taux de CPK supérieur à 500 UI /l en l'absence de nécrose myocardique ou d'accident vasculaire cérébral récent (98).

Le syndrome musculaire comporte myalgies, faiblesse ou fatigabilité, crampes spontanées ou à l'effort. L'impotence fonctionnelle est d'intensité variable. L'examen clinique retrouve des douleurs à la palpation : les muscles sont tendus, durs et sensibles. L'apparition d'un myoedème est caractéristique et se traduit par un gonflement douloureux localisé ou généralisé à tout le muscle ou groupe musculaire.

Les signes biologiques permettent le diagnostic de rhabdomyolyse avec la mise en évidence dans la circulation générale des composants de la cellule musculaire : enzymes musculaires (CPK) et myoglobine. Cette libération peut être due soit à la lyse cellulaire soit à des altérations des membranes de la cellule musculaire.

Une augmentation de la quantité de myoglobine dans le sang et les urines prouve la rhabdomyolyse.

L'élévation de la concentration sérique de créatine phosphokinase (fraction MM des CPK) suffit à affirmer le diagnostic si elle est 5 fois supérieure à la normale. Il existe un parallélisme entre l'intensité de la lyse cellulaire et le niveau des CPK. La concentration sérique maximale est atteinte à la 24^{ème} heure dans 70 % des cas et à la 48^{ème} heure dans 30 % des cas. Le pourcentage de diminution sérique est de l'ordre de 35 % par 24 heures. Les concentrations d'autres enzymes musculaires peuvent également être élevées : lactico déshydrogénase (LDH) et aspartate aminotransférase (ASAT) et aldolases.

La myoglobinurie caractérise le syndrome urinaire ; une myoglobinurie urinaire de plus de 250µg/m L correspond à la destruction de plus de 100 g de muscle.

III – Etiologies

Nous aborderons, en premier lieu, les différentes atteintes musculaires liées à :

1. des mécanismes physiques
 - traumatiques
 - a) lésions musculaires secondaires à l'exercice (micro-lésions),
 - b) lésions macro-traumatiques aiguës
 - non traumatiques
 - a) liés à la température
 - b) liés à l'ischémie
2. lésions musculaires secondaires à un myotoxiques
3. lésions musculaires secondaires à une atteinte infectieuse
4. lésions musculaires secondaires à une atteinte immunologique
5. lésions musculaires secondaires a une atteinte génétique

1 - Lésions musculaires secondaires à un mécanisme physique

Pour les lésions musculaires à l'exercice, nous reprendrons les deux principaux thèmes : d'une part les microlésions, d'autre part les lésions macroscopiques décrites en traumatologie et correspondant à des atteintes variables du tissu musculaire et du tissu conjonctif

➤Traumatiques

a - Microlésions musculaires secondaires à l'exercice

Dès 1956, ASMUSSEN (8) décrit des signes musculaires associé au travail excentrique pour lesquels il met en cause le stress mécanique sur le muscle. En 1974, KOMI (109) explique les douleurs musculaires ressenties plusieurs jours après exercice excentriques par l'existence de lésions musculaires auxquelles viennent s'associer des lésions du tissu conjonctif pour ABRAHAM (1977) (2). VIHKO (1978) (227) observe les changements morphologiques du muscle squelettique par atteinte du disque Z au décours d'exercices intensifs.

ARMSTRONG, OGILVY et SWCHANN en 1983 (7) observent, chez le rat, des lésions musculaires retardées à type de nécrose des fibres musculaires et d'infiltrations des muscles par les macrophages, lors d'exercices en descente sur tapis roulant incliné.

En 1984, SJOSTROM et FRIDEN (198), reprennent le concept des douleurs musculaires à l'exercice (muscle soreness) déjà évoqué par ASMUSSEN en 1956 (8) et KOMI (109). D'après les auteurs ces douleurs musculaires sont bien connues des sujets soumis à un entraînement inhabituel épuisant. Ils décrivent les symptômes secondaires à l'étirement musculaire incluant raideur, douleur, fatigue, faiblesse et crampes. Ils évoquent également la variabilité de ces symptômes et leur évolution dans le temps après exercice :

- de 1 à 3 heures : douleurs crampes importantes
- de 1 à 3 jours : raideurs, faiblesse et douleurs au mouvement
- de 1 à 3 semaines : endolorissement, œdème et douleur en fonction de l'activité

Afin de vérifier l'existence d'une nécrose ischémique, des fibres musculaires ou un mécanisme de rupture des fibres lors d'exercices excentriques (descente d'escalier) réputés comme un des types d'exercice à l'origine des douleurs musculaires retardées, SJÖSTRÖM et FRIDEN (198) étudient les biopsies sur un groupe de 5 hommes descendant 10 fois 10 étages. Au décours de l'exercice, les douleurs musculaires persistent pendant la semaine, et sont spécialement aiguës de 2 à 3 jours après l'exercice.

Dans certains cas, une seule des bandes Z d'une des myofibrilles est atteinte, les myofilaments des sarcomères adjacents ont un aspect anormalement contractés et désorganisés. SJÖSTRÖM et FRIDEN (198) évoquent l'hypothèse d'une rupture mécanique au niveau des disques Z entraînant une faiblesse de la chaîne contractile myofibrillaire, ceci pouvant entraîner un relargage des protéines intracellulaire entraînant lui-même un œdème qui augmente les douleurs post exercice. FRIDEN (72) cite également l'hypothèse de KOMI (109) concernant la libération des enzymes lysosomiales et l'élévation du taux de calcium causé par l'atteinte du disque Z.

Ils étudient ensuite les biopsies effectuées sur 6 hommes après un cross country épuisant. Tous les sujets présentent des symptômes musculaires 1 à 3 heures après la course : crampes, douleurs et difficulté à la marche. La biopsie montre que certaines fibres ont une déplétion complète en glycogène alors que d'autres paraissent avoir un taux glycogénique bas. Les fibres de type 2 ont une diminution discrète en glycogène.

Les auteurs évoquent une tension myofibrillaire élevée, développée pendant l'activation du système contractile entraînant des ruptures mécaniques des disques Z. Ces disques Z constituent un lien faible dans le système myofibrillaire et la rupture de ces myofibrilles entraîne le relargage de protéines avec œdèmes responsable des douleurs musculaires (138, 198).

Afin d'observer les modifications musculaires entre 1 et 3 semaines après un exercice épuisant SJÖSTRÖM (198) étudie la biopsie d'un homme de 44 ans qui a couru en 7 jours 3529 kilomètres à raison de 70 Km par jour (ce qui équivaut à 1,7 marathons par jour). La biopsie effectuée sur cet homme après ce périple ne retrouvait pas de signes de lésions musculaires par contre il était observé des modifications neuro musculaires pathologiques sévères. Les fibres musculaires ont changé de taille et de forme et on note une augmentation du tissu conjonctif entre certaines fibres avec augmentation des noyaux centraux, fibres nécrotiques associées à une phagocytose et des fibres régénératives. Ce

tableau évoque un processus dégénératif de longue durée associé à un processus régénératif dans les muscles de ce coureur.

Les auteurs expliquent que lorsqu'une fibre perd le contact avec la fibre nerveuse, il y a une dénervation qui peut être secondaire à une cause ischémique ou traumatique. Le volume de la fibre diminue rapidement. La fibre peut alors être réinnervée par le biais de la croissance de l'extrémité proximale de l'axone qui était précédemment en contact avec les fibres. Les fibres nécrosées sont éliminées en quelques jours, remplacées par des groupes cellulaires, cellules satellites et myoblastes fusionnant ensemble pendant la semaine suivant la lésion.

SJOSTROM (198) rapproche cette observation de dégénérescences neuromusculaires consécutives à des exercices sur des longues distances, de celles observées dans les insuffisances artérielles périphériques décrites dans certaines claudications intermittentes (198). Des processus similaires dégénératifs- régénératifs, de dénervation - réinnervation ont été décrits par le même auteur (198) lors de traumatismes musculaires en hockey sur glace et dans les sports de contact.

JONES en 1986 (102) a comparé l'étude des biopsies de muscles soumis à des exercices excentriques du biceps pendant 20 minutes avec le taux de CK et l'aspect scintigraphique des surfaces lésées par scintigraphie au technétium. Il note que les douleurs dans le biceps sont maximales de 24 à 48 heures après exercice ; la gêne s'étend à l'avant bras. Tous les sujets ont une augmentation des CK avec un pic maximum observé entre 4 à 6 jours ; chez trois sujets des mesures scintigraphiques au technétium ont été répétées pendant l'élévation maximum des CK, les zones de forte positivité au technétium sont observées au niveau du biceps à J3 et J4.

La première biopsie effectuée au moment du pic de CK montre un aspect normal. La biopsie effectuée une semaine après retrouve des modifications minimales comportant une petite zone de lésion et quelques cellules dégénératives associée à une augmentation d'activité acide phosphatase indiquant une activité lysosomiale. Dans cinq cas, la biopsie montre des changements plus extensifs avec des infiltrations cellulaires mononucléaires particulièrement dans les zones péri fasciculaires et une augmentation intra et extra cellulaire d'activité d'acide phosphatase.

L'infiltration cellulaire la plus importante est observée sur la seconde biopsie toujours après le pic enzymatique. Initialement, l'atteinte était limitée au corps musculaire, plus tard (à J5, J6) elle est étendue aux extrémités du muscle.

On observe une variabilité importante des symptômes suivant les sujets : deux sujets développent des douleurs importantes des mollets maximum à J2 après exercice, un autre sujet a été atteint de façon très sévère, au 3^e et 4^e jour après l'exercice au point d'avoir des difficultés pour marcher sans aide ; la douleur a complètement disparu à J4 et à J8 pour deux autres sujets.

Cette variabilité d'un sujet à l'autre est également observée au niveau enzymatique : Le premier sujet ne présente pas d'augmentation des CK, le second à une augmentation des CK à 80000 UI / L après le 6^e jour post exercice.

Pour l'ensemble de ces auteurs, les lésions musculaires mises en évidence sur le plan histologique ont un aspect d'atteinte microscopique focale des myofibrilles et du cytosquelette. Les changements ultra- structuraux sont suivis d'une réponse inflammatoire

et d'une réponse régénérative. Le surmenage musculaire ou les lésions musculaires sont la plupart du temps d'intensité moyenne et limitées au DOMS et à l'augmentation des enzymes musculaires. Cependant KUIPERS (114) insiste sur le risque de lésions étendues avec myoglobinurie constituant un tableau de rhabdomyolyse pouvant occasionnellement être observées après un exercice intense. La déshydratation augmente le risque de développer une rhabdomyolyse à l'effort ; cela a été montré également chez l'animal (11, 114).

Etiologies des lésions musculaires à l'exercice

Différents mécanismes ont été évoqués pour expliquer les lésions initiales micro circulatoires, métaboliques ou mécaniques,

- Hypothèse sur les anomalies de la microcirculation

FRIDEN, 1988 (72) et PEEZE BINKHORST (169) ont étudié les changements histologiques musculaires à l'exercice et les modifications microcirculatoires chez le rat. L'hypothèse d'un œdème des fibres musculaires au cours de l'activité musculaire pouvant entraîner une augmentation des tissus et induire une perturbation de la microcirculation n'a pas été vérifiée. En fait les auteurs n'ont pas retrouvé de blocage de la microcirculation mais observe une vasodilatation ; ces données suggèrent que les anomalies observées au niveau de la microcirculation ne sont pas la cause primaire des lésions musculaires, mais sont secondaires aux altérations des myofibrilles.

- Hypothèse métabolique

- les radicaux libres

En cas d'anomalie de la microcirculation les changements métaboliques peuvent induire la formation de radicaux libres qui peuvent activer les enzymes protéolytiques.

L'augmentation de production de radicaux libres à l'exercice a également été décrit (15) : l'augmentation de consommation d'oxygène à l'exercice se traduit par l'augmentation de la production d'espèces réactives comme l'oxygène réactif ou radical libre ou super oxyde. Dans les conditions normales, les radicaux libres sont inactivés par des systèmes enzymatiques tels que la superoxyde dismutase et la glutathion peroxydase. L'ion super oxyde résulte d'une augmentation de la fuite de protons au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale. La réaction de l'ion super oxyde avec des phospholipides et des protéines va entraîner la formation d'autres espèces réactives comme peroxyde d'hydrogène ou les radicaux hydroxyles.

Lorsque les systèmes de défense contre les radicaux libres sont dépassés et les espèces réactives instables risquent de réagir avec les grosses molécules de structure (les lipides membranaires ou certaines protéines) (15) Les radicaux libres dérivés de l'oxygène altèrent les membranes du sarcolemme et des mitochondries par un processus de peroxydation lipidique (JENKINS, HELLSTEIN 1996). La perméabilisation rompt les gradients ioniques compatibles avec le fonctionnement cellulaire ; l'augmentation de calcium intracellulaire va activer le système des protéases calcium-dépendantes. D'après BIGARD (15), ces perturbations de l'homéostasie calcique intracellulaire peuvent facilement expliquer l'altération des performances musculaires observées à l'état de fatigue musculaire mais compte tenu des biais techniques cette hypothèse n'a pas été clairement confirmée à ce jour (15).

Le rôle des espèces réactives de l'oxygène est essentiel puisque la production de radicaux libres intervient aussi directement dans la réponse inflammatoire précoce qui suit la lésion musculaire.

- dysfonctionnement des pompes ATP dépendantes

Des lésions musculaires peuvent être également observées après ischémie et chez des patients présentant des anomalies métaboliques, ces facteurs métaboliques contribuant à induire la lésion musculaire. Des myopathies métaboliques peuvent entraîner une incapacité à la régénération de l'ATP. Il est possible d'après KUIPERS (114) que la diminution de régénération ATP ou la défaillance des processus oxydatifs puissent induire une vulnérabilité mécanique.

L'exercice de longue durée, se traduit pas une altération de la fonction mitochondriale qui aurait pour conséquence d'induire une défaillance des pompes ioniques ATP dépendantes du réticulum sarcoplasmique et un défaut de repompage du calcium intra cellulaire. L'élévation du calcium intracellulaire serait ainsi à l'origine des lésions structurales, probablement par l'activation de protéines calcium dépendantes (13, 59). D'après BIGARD (15), des arguments vont à l'encontre de cette hypothèse en particulier par le fait que les lésions les plus importantes et les plus étendues soient retrouvées au cours d'exercices de type excentriques qui sont les moins coûteux en énergie.

Exercice et apoptose

D'après FADEEL (64) l'apoptose est un processus hautement régulé de la déléition cellulaire qui joue un rôle fondamental dans la maintenance de l'homéostasie du tissu dans un organisme adulte, c'est un programme constitutif de suicide exprimé dans la plupart des cellules et qui peut être déclenché par une variété de signaux intrinsèques et extrinsèques.

Mécanismes moléculaires de l'apoptose : on remarque sur les cellules mourantes des condensations nucléaires cytoplasmiques avec une modification de la membrane cytoplasmique et éventuellement une rupture dans des particules entourées de membrane contenant des organites intacts (apoptotics bodies) aussi bien que des portions de noyaux. Ces corps apoptotiques sont rapidement reconnus, ingérés et dégradés par des phagocytes ou des cellules de voisinage. L'apoptose n'induit pas d'inflammation des tissus, elle joue un rôle dans le turn over des cellules pendant l'embryogénèse et dans les tissus adulte. Elle diffère des nécroses, mode de mort cellulaire pathologique ou accidentelle caractérisé par un gonflement irréversible du cytoplasme et une distorsion des organelles incluant les mitochondries. Eventuellement, il y a une perte de l'intégrité de la membrane cellulaire au cours de la rupture cellulaire qui relargue le contenu cellulaire. Les nécroses surviennent sur des cellules soumises à des stimuli toxiques tels que hyperthermie, poisons métaboliques et traumatismes directs. Certaines conditions pathologiques combinant nécrose et apoptose peuvent survenir. Des lésions ischémiques se caractérisent par un corps de lésions cellulaires nécrotiques endommagés, une « penumbra » de cellules qui conduit à une mort apoptotique. Le type de mort cellulaire par nécrose ou apoptose dépend largement de l'importance de la lésion. Des concentrations cellulaires d'ATP seraient un facteur crucial dans l'influence de mort cellulaire.

Plusieurs marqueurs importants d'apoptose ont été identifiés incluant la fragmentation de l'ADN nucléaire, l'activation des protéases aspartate spécifiques connues comme les caspases et l'externalisation des phosphatidyl sérine à la surface de la cellule, cependant d'autres auteurs ont constaté des morts cellulaires en l'absence de caspases.

La caractéristique morphologique qui définit l'apoptose dépend de l'activation des caspases et du clivage des protéines spécifiques ou des substrats mort avec la cellule,

l'apoptose peut être observé en terme biochimique comme une forme de médiation par les caspases de la mort cellulaire.

La mort cellulaire est programmée : initialement deux gènes *cde3* et *cde4* cell death abnormal ont été trouvés nécessaires pour toutes les morts cellulaires somatiques chez les nématodes tandis que le gène *ced 9* un homologue du *bcl2* est nécessaire pour prévenir la mort cellulaire. Les études ont identifié un 4^e gène *egg 1* defective qui sert d'initiateur à la mort cellulaire. Ces gènes forment une core death machinery qui est observée au cours de l'évolution et conservée dans les espèces. Le gène *ced3* encode une protéine qui sert à définir les membres des caspases cystéines dépendantes ou aspartases spécifiques, famille de protéases (64).

Les caspases sont exprimées comme des proenzymes qui entrent dans un processus protéolytique pour devenir actives. Les caspases connues comme initiateur et responsables d'activations autocatalytiques ; la fin du résultat de cette cascade intracellulaire d'activité protéolytique aboutit au démantèlement de la cellule et l'utilisation des corps apoptotiques par les phagocytes du voisinage.

La voie extrinsèque

Deux principales voies de mort cellulaire médiée ont été décrites chez l'animal :

- la voie extrinsèque ou death receptor mediated pathway joue un rôle fondamental de l'homéostasie des tissus, spécialement dans le système immunitaire

- la voie intrinsèque dépendant des mitochondries est utilisée dans la voie extracellulaire et interne tels que les lésions ADN.

Les récepteurs de mort cellulaire

Le lien des death receptors est suivi de la formation d'un signal death inducing complex DISC qui résulte de l'activation des pro-caspases 8. Une haute concentration de pro-caspase 8 mène à une activation autocatalytique. Dans certaines cellules de type 2, l'amplification mitochondriale est requise, le clivage avec le BID pro-apoptotique entraîne une translocation de la mitochondrie du cytochrome c et génère une activité caspase suffisante pour tuer la cellule.

En plus des deux voies intrinsèques et extrinsèques de l'activation des caspases, d'autres voies de l'activation de l'apoptose ont été décrites : les cellules T cytotoxiques et les NK (natural killer) déclenchent une apoptose dans les cellules susceptibles par l'intermédiaire d'un ligand.

Une autre voie implique une protéine formant un pore : la perforine et une sérine protéase Granzyme B qui injectée dans le cytoplasme des cellules cibles peut directement cliver et activer la pro-caspase 3 c'est-à-dire initier la cascade apoptotique dans la cellule cible. Ces voies opératoires peuvent être principalement retrouvées dans les systèmes de défense viraux ou dans la surveillance immunitaire contre le cancer.

La famille des caspases des mammifères comprend 14 membres, la plupart d'eux participe à l'apoptose et participent à des processus inflammatoires cytokines. Plus de 250 substrats cellulaires pour les caspases ont été décrits.

Caspase activation

Le clivage de la BCL2 résulte du changement du N-terminal NH₄ qui conduit à la perte de la fonction anti-apoptotique et conduit aussi cette protéine en une molécule pro-

apoptotique. La condensation et les fragmentations des noyaux est un signe de l'apoptose. Le clivage médié par les caspases et l'activation d'une phospholipase A2 indépendante du calcium est la conséquence de la sécrétion par les macrophages d'un signal d'attraction lipidique pour assurer une activation efficace de la mort cellulaire.

Toutes les caspases ne sont pas des enzymes killer.

Caspase 1 le premier membre de la famille des caspase est à l'origine connue comme étant l'interleukine 1 β converting enzyme ICICE, dont l'intervention est importante au cours de l'inflammation. La caspase 1 n'apparaît pas être l'essentiel dans l'apoptose (64).

La caspase 2 est une caspase qui est activée par les lésions sur l'ADN. Un thème commun au signalment apoptotique est le recrutement des inhibiteurs de la caspase de poids moléculaire complexe élevé tel que le DISC, l'inflammosome et le PIDDosome et peut être un stressosome. Ceci permet le processus autocatalytique des caspases à travers l'induction des molécules procaspases de proximité.

Durant l'apoptose de la mitochondrie, l'activation des protéases apoptotiques (facteur 1 APAF 1) est responsable de l'activation de la caspase 9.

Caspase 12 apparaît jouer un rôle dans le reticulum endoplasmique dans les toxicités amyloïde B. Il n'y a pas d'effet significatif sur la sensibilité des cellules à l'apoptose. Les caspases 1 et 12 appartiennent au sous groupe des caspases appelées caspases inflammatoires et des travaux récents montrent que les caspases sont activées parmi le groupe de protéines complexes appelées inflammasomes.

Caspase inhibition

Les caspases sont l'objet de régulation par une famille de protéines appelées inhibiteurs des protéines apoptotiques IAPs qui portent toutes une ou plusieurs vacuovirus IAP repeated BIR domains. L'ensemble IAPs est contrôlé par la dégradation médiée par l'ubiquitine suggérant un complexe et une balance des contrôles de l'activation caspase et de l'apoptose

Les mitochondries ne sont pas seulement réquisitionnées pour la production de l'ATP mais aussi jouent un rôle central de l'apoptose en agissant comme une coupe poison cellulaire qui relargue de nombreuses protéines pro apoptotiques dans le cytosol pendant l'apoptose intrinsèque mitochondriale dépendante.

L'apoptose intrinsèque peut aussi opérer par des voies indépendantes c'est-à-dire par relargage de la mitochondrie et des facteurs AIF apoptose inducing factor. C'est une flavo protéine qui après induction de l'apoptose transloque le noyau et participe à la dégradation nucléaire. Les propriétés d'oxydoréduction de l'AIF sont requises pour la maintenance des niveaux de glutathion dans des conditions de stress cellulaires et cet AIF paraît jouer un rôle dans la phosphorylation oxydative des mitochondries.

Le cytochrome C et l'AIF peuvent être considérés comme des molécules Janus faced qui ont un rôle aussi bien dans la vie que la mort cellulaire.

Les différents de récepteurs dans les tissus et les cellules spécifiques expliquent ce large répertoire de récepteurs de phagocytose. Les macrophages peuvent aussi jouer un

rôle dans le remodelage des tissus et la promotion du développement des cellules mortes. Une importante caractéristique de l'apoptose est la résolution silencieuse des cellules mortes avant leur désintégration nécrotique ; les macrophages ont ingéré leur repas apoptotiques, sécrètent des cytokines anti inflammatoires qui régulent la réponse inflammatoire. Ces mécanismes expliquent pour certains auteurs (64, 147) la disparition des cellules musculaires endommagées dans le cadre des lésions musculaires.

Pour certains auteurs, le développement d'un processus apoptotique inapproprié expliquerait au moins en partie les lésions musculaires qui suivent l'exercice intense (15).

C'est un phénomène nécessaire pour éliminer les cellules atteintes de malformations potentiellement dangereuses. L'apoptose se distingue de la nécrose car elle est génétiquement programmée ; la seconde résulte d'une inflammation ou d'une rupture cellulaire comme celles observées dans les exercices excentriques. Cette mort cellulaire par apoptose, de cellules apparemment saines a été décrite pour les lymphocytes (9) et le muscle squelettique. D'après POORTMANS (174) la production excessive de radicaux libres semble être le mécanisme qui déclencherait l'apoptose lors de l'exercice intensif et plus particulièrement, lors des contractions excentriques (9). La libération du cytochrome C de la mitochondrie vers le cytosol activerait les enzymes protéolytiques (les capsases) provoquant la mort cellulaire d'après les travaux de GREEN et REED (85). Les expérimentations sur des souris déficientes en dystrophine représentent un modèle de myopathie de Duchenne. Après un exercice programmé, les lésions musculaires observées résultent en grande partie d'un processus apoptotique (191).

Poortmans insiste, à juste titre, sur le manque de connaissance des la relation exercice-apoptose ; quelles types de cellules et quel nombre sont soumis à la nécrose et à l'apoptose ? Quels sont les facteurs intervenant dans l'entraînement pouvant être responsable de ce processus irréversible?

La question des mécanismes intimes à l'origine des lésions musculaires à l'exercice intense, l'accélération des processus de mort programmé cellulaire d'origine métabolique ou mécanique pure reste posée (15).

▪ Hypothèse mécanique

La plupart des auteurs insistent sur le fait que les différentes expérimentations montrent que le facteur dominant est le facteur mécanique pour l'induction des lésions musculaires à l'exercice.

ARMSTRONG (6, 7) retrouve chez le rat, lors d'exercices de descente sur tapis roulant des lésions musculaires, SJÖSTRÖM et FRIDEN (198) reprenant des exercices excentriques en descente d'escaliers montre l'atteinte de la strie Z dans le sarcomère, estiment que ces stries Z constituent un lien faible dans le système myofibrillaire et la rupture est responsable du relargage des protéines myofibrillaires.

Pour expliquer les décalages entre la lésion et l'aspect histologique, MAC NEIL (138) en 1992 émet l'hypothèse que la rupture membranaire plasmatique est la forme précoce de la lésion structurelle lors d'exercices excentriques. Il estime que les lésions de membrane plasmatique sont classiques et habituellement non détectées. Pour un exercice excentrique de descente de collines, il ne retrouve pas de destruction des fibres immédiatement après exercice ou 24 heures après. Si chaque fibre blessée après exercice est incapable de restaurer la lésion, elle se nécrose, les anticorps et la coloration histochimique peuvent alors être augmentés dans les 24 heures (138).

Il retrouve le même aspect sur les cellules musculaires nettement endommagées par une ponction à l'aiguille pour lesquelles on n'observe pas de mise en évidence des anticorps avant 24 heures, on constate ensuite une diffusion de la lésion le long de la fibre entière et ou une dégradation intracellulaire des anticorps (demi-vie de 16 heures dans les cellules). La mesure des CK était plus haute immédiatement après exercice qu'après 24 heures répondant ainsi à une blessure aiguë. L'augmentation de la perméabilité membranaire est un événement précoce dans l'exercice excentrique. Ces changements de perméabilité ne surviennent pas uniformément sur toutes les fibres, ils suggèrent que probablement, la cause de ces changements de perméabilité est lié à l'accès au cytosol de grosses protéines.

D'après MAC NEIL (138) les lésions focales des fibres musculaires endommagées détectables en microscopie électronique immédiatement après un exercice excentrique montre des ruptures membranaires focales des sarcomères et un manque de délinéation claire entre les fibres interprétés comme de possibles ruptures des sarcolemmes. Pour cet auteur, si une lésion ou rupture membranaire focale est causée par l'application d'une force mécanique sur une structure fragile, elle entraînent une rupture membranaire et n'est pas détectable immédiatement par les techniques histologiques conventionnelles

L'exercice excentrique induit des lésions similaires incluant des ruptures de la bande A et des dissolutions localisées de la strie Z ; ces lésions initiales progressent le long de la fibre jusqu'à 1 à 4 jours après exercice. Cela devient suffisamment sévère pour être facilement reconnaissable avec des techniques histologiques conventionnelles. L'infiltration des macrophages et des monocytes 1 à 4 jours après exercice peut accélérer la destruction des fibres.

Cette hypothèse a été établie à partir d'étude des lésions des fibres musculaires et des membranes plasmiques par des micro punctures : moins d'une heure après lésion membranaires à l'aiguille on observe des régions présentant des lésions détectables par microscopie électronique et s'étendant le long de la fibre. Dix huit heures après la micropuncture, on observe des segments nécrotiques infiltrés par les macrophages, cette progression de la nécrose ne survient généralement pas au delà de 18 heures. Cette atteinte est irrégulière, des tronçons observés en microscopie électronique peuvent présenter une membrane intacte.

MAC CULLY (136) soumet une population de souris à des contractions en étirement, il observe que cela induit des lésions structurales et souligne l'importance de certaines caractéristiques mécaniques dans les contractions excentriques :

- la vitesse de raccourcissement,
- la durée de l'exercice
- le pic de force

Le pic de force correspond à une longueur de sarcomères supérieure à celle qui correspond au plus grand nombre de ponts actine –myosine. Ainsi une force importante appliquée sur chaque pont actine –myosine pourrait être à l'origine des lésions d'exercice. Pour LIEBER et FRIDEN (132), ce n'est pas le pic de force mais la vitesse de raccourcissement qui est le facteur dominant. A vitesse élevée, le muscle ne peut maintenir la vitesse avec le changement de longueur et cela entraîne la lésion. Ce sont ensuite d'autres protéines du cytosquelette ayant une fonction de maintien des sarcomères qui sont affectés (titine et desmine). La force produite par la fibre musculaire est transmise le long de la membrane plasmique, ainsi qu'au tendon et à la jonction myotendineuse. Cette

zone a une morphologie hautement spécialisée pour transmettre une force importante. Pour certains auteurs (15), une force de plus de 20% produite par une contraction isométrique peut mener à une rupture.

D'après Bigard (15), une autre hypothèse a été proposée après observation d'une grande inhomogénéité de longueur des sarcomères au cours de la contraction en mode excentrique. Certains sarcomères se retrouvant ainsi étirés au-delà de la résistance des structures élastiques des fibres seraient à l'origine de la rupture du sarcolemme.

▪ Exercices excentriques et protocoles

Différents types d'exercices excentriques ont été utilisés comme modèles pour des lésions musculaires

Exercices de descentes :

- Tapis roulant chez le rat pour ARMSTRONG (6, 7),
- Course en descente sur tapis roulant (inclinaison à 25 %) a une vitesse de 6,4 km/h (10)
- Marche sur tapis roulant incliné (102)
- Descente d'escaliers pour JONES (102) (10X10)
- Leg-press (56)
- Exercice excentrique des avant bras 70 contractions maximales d'un coté, 24 contractions maximales controlatérales pour CLARCKSON (42).
- Ergomètre avec fixation du sujet sur chaise et montage imposant une extension forcé de l'avant bras avec un rapport de 10/1 (102)

HORTOBAGGHI (95) prouve que certaines activités physiques effectuées en décharge peuvent être associées à des lésions musculaires même si ces lésions sont de moindre gravité et circonscrites. Cela pose l'hypothèse d'autres mécanismes que les contraintes mécaniques pouvaient expliquer dans le développement de lésions d'exercice (15). KOMULAINEN (110) ne retrouve pas de lésions musculaires après exercice de natation, alors qu'il observe une activité B glycuronidase augmentée de façon similaire pour un protocole de course intermittent en descente après natation ; après un simple footing, ce paramètre est légèrement plus élevé qu'après natation suivi de course.

Cependant, plusieurs auteurs insistent sur la possibilité de survenue de lésions musculaires et de DOMS en cas d'exercice intense inhabituel. D'après MICHAUT et POUSSON (147) : « il est bien établi en 2004 qu'une activité présentant une composante excentrique telle que marche, course en descente, descente d'escaliers, pratique du ski réalisée pour la première fois et / ou de façon intense a un effet négatif, marqué et prolongé sur la performance motrice avec induction de microlésions.

De très nombreux protocoles ont été publiés concernant les effets musculaires des protocoles avec exercices excentriques que ce soit chez l'animal ou chez l'homme. On constate dans ces études une grande disparité de protocole rendant difficile la comparaison des résultats. Chez l'animal, les études ont été menées soit chez la souris pour SACCO et KOH (147) soit chez le rat pour MAC BRIDE et LAPOINTE (147). Les groupes musculaires étudiés diffèrent selon les études : tibialis anterior étudié par SACCO et MAC BRIDE alors que Koh étudie l'extensor digitorum longus et LAPOINTE les fléchisseurs dorsaux de la cheville.

Les types d'exercice ne sont pas toujours comparables : protocoles isométriques pour KOH, excentriques pour ARMSTRONG (6) CLARCKSON (42), MAC BRIDE, LAPOINTE (147)

La répétition ou la durée des exercices dits excentriques ne sont pas toujours comparables. ARMSTRONG utilise un protocole de descente sur tapis roulant, Mac Bride utilise un protocole de répétition de 4 fois 6 séries en excentrique ; SACCO, KOH ET LAPOINTE utilisent une électrostimulation de protocole différent : 120 répétitions pour SACCO avec 300 millisecondes à 100 Hz sur 5 secondes ; 75 répétitions pour KOH à 25 Hz ; 450 répétitions à 120 Hz en 600 millisecondes pour LAPOINTE (147).

Le siège des protocoles avec exercice excentriques est très variable suivant les auteurs. Au niveau du membre inférieur, le genou a été étudié par ESTON (62,63) BROWN (147) HORTOBAGGYI (95) BROCKETT (23) MAC HUGH (147) ROMAN (187) STUPA et CONNOLLY (147). WARREN étudie le jambier antérieur et BROCKETT les fléchisseurs de la jambe. MAC HUGH (147) teste les fléchisseurs du genou et les autres auteurs les extenseurs du genou.

Au niveau du membre supérieur, l'ensemble des publications, concerne les fléchisseurs du coude sauf SMITH qui étudie les extenseurs du coude (199).

▪ Intérêt de l'exercice excentrique (147)

Toutes ces études n'ont pas fait l'objet de comparaison avec des images histologiques dans la surveillance des protocoles excentriques. Beaucoup se réfèrent au travaux d'ARMSTRONG (6) et de CLARCKSON (41) pour affirmer la corrélation entre lésions musculaires, régénération musculaire et exercice excentriques. La réduction de la désorganisation des sarcomères observée par Clarkson sur des biopsies effectuées à plusieurs semaines d'intervalle sert d'axiome à beaucoup d'auteurs pour affirmer la diminution des lésions musculaires après entraînements répétés avec exercices excentriques (41).

MICHAUT et POUSSON (147) n'évoquent plus la possibilité de microlésion mais ne retiennent que l'effet *protecteur* de ce type d'exercice dans les entraînements et insistent sur la nécessité d'entraînements comportant des séquences excentriques pour limiter les blessures.

Tableau IV

Auteurs	Année de publication	Animal	Muscles	Type d'exercice
SACCO	1992	Souris	Tibialis antérieur	
Mac BRIDE	1995	Rats	Tibialis anterior	
KOH	2001	Souris	Extensor digitorum longus	Isométrique
LAPOINTE	2002	Rats	Fléchisseurs dorsaux cheville	Excentrique
KOH	2003	Souris	Extensor digitorum longus	Isométrique

Tableau V

Exercice excentriques répétitions et durée (147)

Auteurs	Année de publication	Animal	Répétition	Durée	Type d'exercice
ARMSTRONG			Tapis roulant descente		descente
SACCO	1992	Souris	120 (300ms-100hz-5s)		excentrique
Mac BRIDE	1995	Rats	4x6		excentrique
KOH	2001	Souris	75 (0.25 hz)	5min	Etirement passif ou isométrique
LAPORTE	2002	Rats	450 (120 hz-600ms-2s)		excentrique
KOH	2003	Souris	75 (0.25 hz)	5min	Etirement passif ou isométrique

Tableau VI

Etudes avec exercices excentriques du membre inférieur (147)

Auteurs	Année de publication	Siège	Groupe musculaire
ESTON	1996	genou	extenseur
BROWN	1997	genou	extenseur
HORTOBAGGYI	1998	genou	extenseur
ESTON	2000	genou	extenseur
WARREN	2000	Jambier antérieur	
BROCKETT	2001	jambe	fléchisseur
MAC HUGH	2001	genou	fléchisseur
ROWLANDS	2001	genou	extenseur
STUPA	2001	genou	extenseur
CONNOLLY	2002	genou	extenseur

Tableau VII

Etudes avec exercices excentriques membre supérieur (147)

Auteurs	Année de publication	Siège	Groupe musculaire
NEWHAM	1987	coude	fléchisseur
CLARCKSON	1988	coude	fléchisseur
EBBELING	1990	coude	fléchisseur
SMITH	1994	coude	extenseur
NOSAKA	1995	coude	fléchisseur
FOLEY	1999	coude	fléchisseur
CHEN	2000	coude	fléchisseur
PADDON-JONES	2000	coude	fléchisseur
CHEN	2000	coude	fléchisseur
CHEN	2001	coude	fléchisseur
NOSAKA	2001	coude	fléchisseur
PADDON JONES	2001	coude	fléchisseur
NOSAKA	2002	coude	fléchisseur
CHEN	2003	coude	fléchisseur

DEVELOPPEMENT CHRONOLOGIQUE DES LESIONS MUSCULAIRES (TIMING)

⇒ Dans les trois heures qui suivent l'arrêt de l'exercice, la biopsie musculaire montre (72, 198) :

- une déplétion importante de glycogène
- une rupture du cytosquelette : modifications de la structure fine des myofibrilles se situant au niveau de la bande Z : irrégularités, désorganisation, élargissement
- dans certains cas la rupture s'étend vers les disques A
- la rupture du cytosquelette touche également la desmine et la fibronectine (132)
- les fibres proches du sarcolemme libèrent quelques mitochondries dans l'espace sous sarcolemmique qui s'est créé.
- des mitochondries et une partie du réticulum sarcoplasmique sont rompues (231)
- les ruptures s'observent également à la jonction musculo tendineuse (42, 204)
- libération de protéines musculaires dans le plasma
- élimination d'acides aminés spécifiques des protéines contractiles (3 méthyl histidine)

⇒ La phase lésionnelle se poursuit pendant une dizaine d'heures au cours de laquelle les macrophages les monocytes et les neutrophiles s'infiltrent dans la lésion (137, 181) et sont responsables de l'installation du processus inflammatoire (acute phase response)

⇒ Synthèse retardée du glycogène musculaire

⇒ La réponse inflammatoire responsable des DOMS est présente deux à trois semaines

- libération de lymphokines et de cytokines (152)
- activation du système complément (ensemble de 20 protéines plasmatiques qui circulent sous une forme inactive)
- mobilisation des neutrophiles et des monocytes (31)
- libération des prostaglandines PGE2 et tromboxane TXB2 médiateurs des processus inflammatoires
- dégranulation des macrophages qui libèrent l'histamine causant ainsi un œdème entraînant une douleur locale (204)

La rupture des fibres musculaires pose le problème du devenir des fibres des protéines du cytosquelette libérées par la lésion. L'existence d'enzymes protéolytiques présentent dans la cellule musculaire (enzymes lyzomiales, calpaïne et système (ubiquinone-protéasome) certaines myofibrilles α actinine α tropomyosine et du cytosquelette (desmine) subissent l'action protéolytique de la calpaïne, suite à une lésion du muscle (13).

La concentration élevée en Ca^{2++} dans le sarcoplasme serait le facteur principal de l'élévation de l'activation de la calpaïne. La protéolyse dans le système ubiquitine-protéasome est également activé (165) il est vraisemblable que les acides aminés libérés par l'hydrolyse protéique servent immédiatement à la synthèse des nouvelles protéines musculaires (174).

Les microlésions ont abouties a la formation de cellules nécrosées principalement au niveau de la jonction musculo-tendineuse mais également au sein même de la masse musculaire (174).

Certaines fibres sont dénervées pendant que les macrophages phagocytent les morceaux nécrosés des myofibrilles ; les cellules satellites se différencient en myoblastes et myotubes (204) au 5^e jour post traumatique les myotubes s'attachent au tissu conjonctif et la phase protéique est stimulée. De nouvelles jonctions musculo-tendineuses se développent entre la 2^e et la 3^e semaine et les fibres régénérées acquiert leur stries définitives.

Ces régénérations de fibres musculaires dépendent de facteurs myogéniques de transcription qui induisent la prolifération et la différenciation de nouvelles fibres.

Evolution des signes cliniques

- l'endolorissement est maximal 24 à 72 heures après l'exercice exhaustif (137, 181) durant cette phase aiguë ou « acute phase response ».

Evolutions des marqueurs musculaires

WHITEHEAD a pu démontrer l'effet délétère liant des contractions concentriques suivies de contractions excentriques dans ce cas l'endolorissement est plus important sur la jambe entraînée que sur la jambe non entraînée (236). D'après Poortmans, ces constations devraient inciter les entraîneurs à adapter leur programme d'entraînement afin d'éviter les microlésions dues aux exercices excentriques. (174).

Pour NUMAN (160) les DOMS peuvent diminuer la performance mais surtout entraîner des lésions musculaires importantes. Les lésions musculaires à l'effort posent le problème du risque d'aggravation en cas de poursuite de l'effort ou de reprise trop précoce des entraînements.

b - Lésions musculaires macro-traumatiques aiguës

D'après ROCHCONGAR (183) les lésions musculaires représentent les lésions les plus fréquentes en traumatologie sportive professionnelle (football), les rechutes sont liées à un non respect de la cicatrisation. Les médecins ne disposent pas de marqueurs musculaires spécifiques permettant de décider une reprise précoce sans risque de lésion musculaire traumatique aiguë.

Il y a deux grands types de lésions musculaires traumatiques : celles qui résultent de traumatismes directs et celles qui résultent de traumatismes indirects.

- Traumatisme direct (55, 111) ou Extrinsèque (50)
 - Contusion, écrasement et compressions musculaires aiguës

Ces traumatismes sont représentés par l'ensemble des chocs sur le corps musculaire. Un agent extérieur va causer créer le traumatisme (coup de tête, coup de pied, coup de coude, de genou ou le contact d'un objet dur (poteau, sols synthétiques, glace) (55). Ces accidents réalisent des contusions dont la gravité dépend du traumatisme et de l'état fonctionnel du muscle pendant l'impact. Un muscle en contraction au moment du choc est plus vulnérable.

En pratique sportive, la contusion du quadriceps est communément appelée « béquille » par le milieu sportif et correspond à un écrasement et une compression musculaire brutale (choc, contact).

Les contusions sont responsables dans les cas bénins d'un simple écrasement des fibres musculaires avec effusion sanguine et œdème réactionnel, dans les cas graves, elles réalisent une véritable déchirure avec des dégâts aponévrotiques parfois importants et une réaction vasculaire intense.

Le mécanisme physiopathologique est le même que celui décrit dans le « crush syndrome » ou compressions. Le tableau clinique le plus fréquent est décrit au cours d'anesthésies prolongées ou en position anormale dans le cas de comas (toxicomanies, overdoses benzodiazépines, cocaïne, intoxications alcooliques, intoxication à l'oxyde de carbone ou coma métabolique ou hormonaux) Le syndrome est lié à la compression par le poids du corps des membres du thorax, l'ischémie retentit sur le muscle et entraînant des lésions nécrotiques mais également sur le nerf périphérique entraînant des paralysies. L'écrasement musculaire entraîne une augmentation brutale des concentrations des ions calcium dans le cytosol et dans les mitochondries des fibres musculaires lésées. (53)

- Traumatisme indirect (111) ou intrinsèque (50)

Ce sont des lésions spécifiques de l'activité sportive dont l'ensemble des causes ne sont pas toujours bien précisées. Le muscle va créer son propre traumatisme, le dysfonctionnement musculaire peut être dû à un ensemble de facteurs plus ou moins intriqués : désordre ioniques, histochimiques, métaboliques ou génétiques (55).

Le muscle peut être sollicité au delà des possibilités du moment : vitesse, amplitude, geste mal contrôlé, contraction mal placée dans le temps, geste mal coordonné ; il s'agit alors d'une lésion par étirement. Le facteur déclenchant peut être une impulsion ou une réception de saut, une accélération brutale ou une décélération, un shoot violent, un changement de direction trop brutal : la lésion est alors liée à la contraction elle-même.

D'autres auteurs (50, 186) évoquent les mécanismes suivants :

- Contraction isométrique ou concentrique brutale des dépassant la capacité de résistance des fibres musculaires
- Étirement passif dépassant les capacités d'élasticité des fibres musculaires
- Contraction musculaire excentrique.
- Déséquilibre agoniste antagoniste
- Contracture intense après le shoot à vide

Pour DEMARAIS (55) les différents types de lésion ne sont en fait que des degrés croissants d'un même phénomène.

- ⇒ Crampe : contraction globale, brutale, et puissante d'un muscle non volontaire et résolutive, apparaît en cas de surmenage local et au cours de désordres métaboliques et ioniques
- ⇒ Contracture : simple courbature exagérée avec tétanisation non résolutive du muscle
- ⇒ Elongation : état résultant d'un étirement excessif du muscle ayant outrepassé ses limites d'élasticité

D'après DEMARAIS (55) ces trois types de lésions ne comportent pas, a priori, d'atteinte anatomique et les lésions pourraient résulter de désordres ioniques ou histochimiques surtout dans les deux premières descriptions. L'auteur insiste sur le fait que l'absence de confirmation anatomo pathologique de l'intégrité de la fibre musculaire fait que la distinction est délicate à réaliser en cas de lésions anatomiques minimales.

- ⇒ Claquage : solution de continuité au niveau d'un petit nombre de myofibrilles avec réactions vasculaires locales modérées. D'après DEMARAIS (55) cette lésion peut se situer en zone myofibrillaire ou myoaponévrotique.
- ⇒ Déchirure : expression majeure du claquage avec atteinte d'un grand nombre de myofibrilles. C'est un état pseudo fracturaire. D'après DEMARAIS (55) la distinction entre claquage important et petite déchirure est très difficile à faire. Ce qui importe est d'évaluer l'importance de l'hémorragie et de la lésion
- ⇒ Rupture : partielle elle ne correspond qu'à une déchirure importante. Totale, elle correspond à une véritable fracture musculaire avec hématome important entre deux extrémités rétractées.

Cette classification pratique est imprécise car basée essentiellement sur la clinique. D'autres auteurs ont utilisé d'autre terminologie pour les différents tableaux cliniques observés, ce qui ne facilite pas les comparaisons des études et la surveillance clinique des lésions. Les entraîneurs et les sportifs sont perturbés par ces terminologies diagnostiques mal codifiées.

Par exemple, pour HARNEIM (87), l'élongation aiguë est divisée en premier, deuxième et troisième degré de gravité :

Elongation de 1^{er} degré : « lancement dans un muscle_avec légère douleur à l'activité. Contracture locale avec affaiblissement musculaire. Point sensible à la palpation. Sensibilité à la reprise. Si la douleur est d'une durée supérieure à deux jours : élongation de deuxième degré, claquage. L'élongation de troisième degré : douleur soudaine, sensation de brûlure, contracture musculaire, douleur à l'insertion, point de désinsertion ».

Pour DANOWSKI (50) courbatures et contractures ne s'accompagnent pas de lésions anatomiques contrairement aux élongations stade 1, déchirure stade 2 et desinsertions stade 3.

Cette classification diffère de celle de RODINEAU (186). D'après lui, trop souvent des étiquettes de contractures, élongations ou claquages ne servent qu'à masquer l'ignorance ou tout au moins l'incertitude alors qu'il est essentiel que le traitement assure une diminution de risques de récive. RODINEAU (186) définit la classification des lésions musculaires actuellement couramment utilisée par les médecins du sport, similaire à celle évoquée par KOUVALTCHOUK (111):

- Stade 0 : atteinte réversible de la fibre musculaire sans atteinte du tissu conjonctif, réparation en quelques heures
- Stade 1 : atteinte irréversible de certaines fibres musculaires aboutissant à leur nécrose sans atteinte du tissu conjonctif de soutien (186), rupture de quelques fibres sans atteinte du tissu conjonctif, du tissu de soutien et la réparation se fait ad intégrum. (111)
- stade 2 : atteinte irréversible des fibres musculaires lésées en plus grand nombre et atteinte minime du tissu conjonctif de soutien. Pas d'hématome intra musculaire. Il n'y a pas nécessairement formation du tissu conjonctif cicatriciel (111) Augmentation du taux des protéines sériques et des enzymes musculaires.
- stade 3 : atteinte de nombreuses fibres musculaires avec atteinte marquée du tissu conjonctif de soutien et formation d'un hématome intra musculaire. Après rupture partielle, atteinte de nombreuses fibres musculaires, lésion du tissu conjonctif et atteinte des récepteurs et des fibres intra fusoriales. Il existe de gros troubles vaso moteurs, et risque d'hématomes intra musculaires. C'est une forme grave avec risques de complication. La cicatrisation est souvent difficile et imparfaite (111)
- Stade 4 : ruptures avec désinsertion musculaire ou rupture musculaire complète

Pour KOUVALTCHOUK (111), les termes consacrés par l'usage méritent d'être conservés dans la mesure où ils correspondent bien à une réalité anatomo pathologique clinique et pronostique respectant une gravité croissante - **contracture, élongation, claquage, déchirure, rupture**, la gravité des lésions musculaires étant variable.

RECONDO (53) n'évoque pas de classification et utilise de façon simultanée les termes de rupture musculaire ou claquage « comme des lésions musculaires s'observant chez des sujets non entraînés ou lorsque les échauffements n'ont pas été respectés ». D'après cet auteur, la rupture d'un certains nombres de fibres musculaires survient lors d'un effort physique inhabituel ou d'une activité sportive. se manifeste par une douleur vive et localisée suivie de l'apparition d'un hématome qui pourra être confirme par l'échographie de la région douloureuse.

D'après RODINEAU (186), trop souvent les étiquettes de contracture, élongation, claquage ne servent qu'à masquer l'ignorance tout au moins les incertitudes alors qu'il est essentiel que le traitement assure une diminution du risque de récurrence.

D'après KOUVALTCHOUK (111), la clinique est toujours suffisante pour autoriser le diagnostic de contusion, contracture, élongation, rupture. Le diagnostic de gravité des claquages est souvent impossible. Au début, seule la répétition de l'examen au cours des jours suivants permettra de l'affiner. C'est dans ces cas que des examens complémentaires prennent toutes leurs places.

En l'absence d'éléments clinique pronostique fiables dès la survenue de la lésion, les auteurs posent l'indication d'examens complémentaires : échographie musculaire, tomodensitométrie, biologie.

1° - Echographie musculaire

L'exploration des tissus mous par la technique des ultrasons permet de retrouver la structure fibrillaire, de visualiser les loges et les aponévroses. En cas lésion anatomique, l'échographie musculaire montre des images de désorganisation comprenant habituellement au début des plages hypoéchogènes parfois un remaniement mixte. Elle permet de visualiser l'existence d'une lésion anatomique, d'un épanchement circonscrit, d'une rupture importante. DANOWSKI (50) se base sur l'aspect échographique pour classer les lésions.

- Stade 1 atteinte diffuse hétérogène
- Stade 2, la déchirure correspond à la lésion de fibre, voire de faisceau, déchirure partielle du muscle. L'échographie montre une atteinte diffuse hétérogène d'épaisseur plus importante que dans le stade 1. Les lésions évoluent très vite, de véritables collections liquidiennes pouvant être visualisées

2° - Tomodensitométrie et IRM

Indication de choix pour visualiser les lésions musculaires et aponévrotiques. Compte tenu du coût (150 Euros pour scanner, 300 Euros pour IRM) et des délais de rendez vous, elle n'est pas utilisée pour le suivi des lésions musculaires en pratique courante.

3° - Marqueurs biologiques

Le dosage des enzymes musculaires est évoqué par Demarais dans le cadre des lésions profondes de diagnostic difficile (dosages des CPK). Aucun auteur n'évoque la possibilité de suivi biologique par des marqueurs musculaires.

On peut conclure cette partie sur les lésions musculaires traumatiques en reprenant les conclusions des différents auteurs :

- Difficulté de rattacher de façon rigoureuse en clinique des signes fonctionnels sans informations histologiques des lésions macroscopiques ou microscopiques.
- Manque de marqueur fiable de la cicatrisation pour décider de façon optimale la date de reprise. Une reprise précoce constitue un risque de récurrence, d'aggravation ou de changement de stade (risque majeur pour le sportif et la responsabilité de son équipe médicale en cas de poursuite d'activité).

Fréquence des lésions musculaires traumatiques

Pour l'ensemble des auteurs, l'incidence est difficile à évaluer sur les populations sportives, Bigard (15) insiste sur la difficulté d'exprimer la prévalence.

Les statistiques sur les lésions musculaires ont une double origine : structures médicales fédérales ou structures médicales d'urgences.

Statistiques médicales fédérales

Elles sont effectuées par les médecins chargés du suivi dans chaque sport sous la responsabilité d'une fédération. Dans ce cas, l'objectif est d'évaluer les besoins médicaux de surveillance de compétition et de pouvoir mettre en place les actions de prévention.

Tennis : MONTALVAN (153) en 2002 a colligé les cas médicaux et les pathologies observées sur les Internationaux de Roland Garros pendant les deux semaines de tournoi sur les joueurs professionnels du circuit en tennis. Il relève 391 consultations se répartissant en 57% de traumatologie, 37% de médecine générale, 6% de certificats médicaux.

La pathologie musculaire représente 17% des lésions touchant surtout l'abdomen chez les joueuses et le membre inférieur chez les joueurs. Les lésions musculaires observées sur deux semaines comprennent 8 cas pour les joueuses (grand droit 5 cas, adducteurs 2 cas, droit antérieur 1 cas) et 16 cas pour les joueurs (jambier 4 cas, adducteurs 2 cas, droit antérieur 2 cas, triceps brachial 5 cas, jumeaux 1 cas, grand droit 1 cas, grand dorsal 1 cas)

Dans cette étude, aucun stade lésionnel n'est précisé. Les résultats ne sont rapportés ni à des durées de jeux et ni à des causes biomécaniques (particularités techniques du jeu)

Football : En 2004, les statistiques de traumatologie des équipes professionnelles en football sont rapportés par ROCHCONGAR (183) : "on constate un niveau très élevé d'accidents musculaires comparativement aux entorses et pathologies de surmenage". Les lésions musculaires touchent en premier les ischio jambiers (défenseurs et milieux de terrain), le quadriceps pour tous les joueurs de champ et enfin fréquence équivalente, adducteurs pour les défenseurs et le triceps sural pour les défenseurs et attaquants. Les durées d'arrêt de travail chez ces footballeurs professionnels vont de 12 à 56 jours en fonction de la gravité. Cette étude rétrospective sur les clubs de football professionnels français ne tient compte que des lésions déclarées à J7.

Le nombre moyen de blessés par équipe est inférieur à celui trouvé dans l'enquête de HAWKINS (91) auprès de 90 clubs professionnels anglais. Ceci confirme la grande variabilité des résultats en fonction de la population étudiée, ce qui était relevé par INCLAR (99). Il faut souligner que dans l'enquête anglaise, les blessures nécessitant un arrêt de plus de 48 heures étaient comptabilisées contre 7 jours dans l'enquête de ROCHCONGAR (183).

L'enquête anglaise de HAWKINS (91) confirme les chiffres élevés concernant les accidents musculaires (44%) par rapport à l'ensemble des cas de traumatologie. Ces valeurs sont supérieures à celles retrouvées dans l'étude effectuée en 2000. L'enquête prospective ne concernait que les accidents graves et incluait les jeunes footballeurs pour lesquels les lésions musculaires sont plus rares. L'enquête de HAWKINS (91) retrouve un taux faible de blessés à l'entraînement. Ceci est à rapprocher des chiffres admis par tous les auteurs lors des enquêtes précédentes – entre 24 et 33% pour BRIAND (24) en 1988. D'après ROCHCONGAR (183), on ne peut donc que constater l'augmentation de ce type de lésion dans un championnat, les durées d'arrêt en rapport avec ces blessures sont loin d'être négligeables, il y a probablement une sous estimation clinique de l'importance de la lésion au moins lors du premier diagnostic (24).

En 2006, Le Gall et coll présente dans l'American Journal of Sports Medicine, les résultats du suivi des jeunes en centre de formation âgés de 14 à 16 ans ; ils retrouvent 1152 blessures réparties en 69 % à l'entraînement et 31 % en match. Le risque pour 1000 heures de match est de 11,2 lésions alors qu'il est seulement de 3,9 pour 1000 heures d'entraînement. Les auteurs insistent sur la pratique plus risquée du moins de 14 ans et le risque plus élevé en début de saison.

Athlétisme : les statistiques médicales de la fédération française d'athlétisme ont été repris par SEVEN (195). Cette étude concerne 124 athlètes sélectionnés aux stages nationaux de sprint long et court entre 1997 et 2000 (52 sujets féminins, 72 sujets masculins), tous les examens ayant été effectués par le même médecin. La traumatologie représente 72 % des consultations. Les lésions musculaires des ischio-jambiers représentent 35% des consultations traumatologiques, 13% de lésions des autres muscles. L'analyse des antécédents retrouve 59 cas de lésions musculaires des ischio-jambiers, 6 cas d'atteinte quadricipitale, 3 cas de lésions des adducteurs pour un seul cas de lésion du triceps.

La pathologie musculaire prise en charge sur le championnat d'Europe correspond à 51% de la pathologie traitée. Sur le championnat du monde les déchirures ne représentent que 2% et les elongations 9% de la pathologie musculaire observées. Le reste des consultations étant motivées par des douleurs musculaires prises en charge en kiné sans étiologies précises faisant évoquer des DOMS. D'après cet auteur, l'importance des contractures est favorisée par les voyages longs fatigants pour ce rendre aux épreuves mondiales, le peu de récupération avant le début de la compétition et le stress généré par ces championnats importants survenant en fin de saison.

Seven insiste sur l'importance de ces pathologies qui compromettent la poursuite de la saison sportive posant le problème de la conduite à tenir médicale et sportive dans un contexte nécessitant une décision pronostique rapide.

Une étude similaire a été effectuée pour les athlètes juniors (217) regroupant le suivi de l'équipe de France junior de 1997 à 2000 sur les championnats d'Europe de 1997 et 1999 ainsi que sur les championnats du monde de 1998 et 2000. La population concernée par ces sélections comprenait respectivement 57 athlètes en 1997, 64 athlètes en 1998, 53 en 1999 et 52 en 2000. On retrouve 265 interventions médicales en moyenne par épreuve internationale d'une semaine, soit 5,1 intervention médicale par athlète féminine et 3,9 par garçon.

Les pathologies d'ordre musculaires représentent une majorité de l'activité médicale : 44% des interventions dont la majeure partie est représentée par les contractures sur les championnats du monde comme pour les championnats d'Europe 51% de pathologie musculaire (2% de déchirures, 9% d'elongations et 35% de contractures, 64% de douleurs musculaires sans signes cliniques à la palpation)

MAFULLI (139) insiste sur l'importance des lésions musculo-tendineuses chez le jeune sportif : d'après lui, il a été démontré que les propriétés de la structure du collagène sont modifiées par l'exercice et l'immobilisation, tendons et ligaments peuvent être lésés chez le jeune athlète bien que peu d'études impliquent directement la lésion à l'entraînement intensif (57).

Ces différentes études statistiques descriptives ne prennent pas en compte le nombre de cas rapportés au nombre d'heures de pratique et ne précisent pas la codification des stades lésionnels des lésions musculaires ou les facteurs favorisants.

Statistiques des structures médicales d'urgence

L'étude effectuée par GAUBERT et BORTALASO aux Urgences du CHU de Toulouse (76) concerne la traumatologie infantile post activité physique ou sportive observée sur une période de 16 ans sur 8 454 cas. Parmi ces cas, on relève 3052 fractures. Les lésions musculaires n'ont pas été isolées des 5 406 autres cas.

En 2000, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie publiait les résultats des statistiques des accidents de la vie courante. 21% des jeunes âgés de 12 à 19 ans déclarait avoir été victime d'au moins un accident dans la douze derniers mois avec une prépondérance des accidents de sport (13,9%), accidents dus à des chutes (60%), à des chocs et des lésions musculaires lors d'efforts intenses ou de mauvaises réceptions sans que les stades des lésions musculaires ne soient précisés.

➤ Etiologie des lésions musculaires non traumatiques

a) – Lésions musculaires liées à la température

▪ Exposition à un froid excessif

Une exposition prolongée au froid peut être à l'origine d'une myoglobininurie secondaire aux gelures.

▪ Exposition chaleur excessive

Elle favorise les pathologies musculaires liées à l'effort. Les conditions de risque de coup de chaleur sont bien connues :

- exercice physique intense et prolongé effectués au soleil
 - sujets non acclimatés
 - sujets non entraînés
- Risque majoré en cas de forte hygrométrie
- Facteurs favorisant la survenue d'une hyperthermie maligne d'effort : chaleur ambiante élevée, forte hygrométrie, déshydratation, prise d'alcool, drogue stimulante ou affection intercurrente.

Le coup de chaleur se manifestant par une hyper pyrexie peau sèche, hémoglobinurie avec possibilité d'hyperthermie maligne d'effort ou rhabdomyolyse de gravité variable, signes prémonitoires musculaires : myalgies crampes, signes d'atteinte du système nerveux, obnubilation désorientation temporo-spatiale, pertes de connaissance, crises comitiales.

b) - Lésions secondaires à une ischémie

La description d'origine est représentée par le tableau du crush syndrome par Bywaters et constitue un tableau de rhabdomyolyse pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

2 – Lésions musculaires liées à des myotoxiques

Une Conférence d'actualisation des toxiques musculaires a été organisée en 1997 par la Société Française d'Anesthésie Réanimation (3). La SFAR évoque une classification des lésions musculaires observées suivant le mécanisme :

Lésions musculaires liées à :

- L'exercice (déséquilibres entre apports et besoins, rôle favorisant des stéroïdes anabolisants sur des lésions musculaires induites)
- Fragilité musculaire acquise (alcool, héroïne, strychnine, cocaïne, neuroleptiques)

- L'atteinte réticulaire (amphétamine phencyclidine, caféine et théophyllines)
- Les troubles hydro électrolytiques (hypokaliémie induite par les diurétiques et médicaments contenant la glycyrrhizine, déficit en magnésium intracellulaire induite par des injections d'amphotéricine B, hypophosphorémie des grandes dénutritions, éthyliste chronique)

D'après DE RECONDO (53) la classification des myopathies toxiques doit nécessiter des bases physiologiques plus précises ce qui est difficile compte tenu de la variété des toxiques en cause. Les mécanismes d'action sur la cellule musculaire sont différents souvent méconnus entraînant des lésions histologiques variées. Un certain nombre de médicaments et de toxiques chimiques peuvent être à l'origine de manifestations musculaires (78, 226).

- *Substances pharmacologiques médicamenteuses*

- appartenant au groupe des Hypcholestérolémiants

Hypolipémiants : fibrates statines responsables de crampes intensives au repos, possible fragilisation musculaire (SFAR)

Le groupe pharmacologique des statines inhibe l'enzyme bêta hydroxy bêta méthyl glutaryl coenzyme A reductase. Ces hypocholestérolémiants ont des effets myo toxiques entraînant une atteinte du sarcolemme qui se manifeste par des crampes intensives au repos et une élévation de la créatine phosphokinase, des myalgies généralisées survenant indépendamment de l'activité musculaire et des douleurs induites par l'activité musculaire. Il existe un risque de rhabdomyolyse avec myoglobinurie d'évolution subaiguë sur quelques semaines suivie d'une régénération musculaire. Les statines utilisées en prévention des maladies cardiovasculaires sont aussi responsables de myalgies et de myopathies dont l'incidence est comprise entre 1% et 7%. En l'absence de dépistage précoce de la myopathie induite par les statines, l'évolution se fait vers la nécrose musculaire et la rhabdomyolyse dont l'incidence est comprise entre 0,04 et à 0,2 % (196). Sirvent et coll (196) montrent qu'une application de Simvastatin sur des fibres musculaires humaines peuvent induire une perturbation de l'homéostasie du calcium mitochondrial ce qui peut contribuer à entraîner des effets délétères des statines tels que l'activation de la calpaïne et une apoptose.

Cet effet néfaste est spécifique du muscle squelettique et indépendant du phénotype du muscle est lié d'après ces auteurs

- au monocarboxyle transporteur de type 4
- est absent du tissu cardiaque.

Le phénomène initial est une altération de la chaîne respiratoire principalement par inhibition du complexe I (NADH déshydrogénase)

Le risque de survenue de rhabdomyolyse est augmenté lorsque les statines sont associées au gemfibrosyl ; l'association avec d'autres drogues comme la cyclosporine, les antibiotiques, les macrolides, les fibrates et certains agents antifongiques semblent bien augmenter la myotoxicité de ces hypocholestérolémiants.

L'évolution des manifestations musculaires est favorable lorsque le traitement est interrompu, la récupération est complète lorsque le traitement est arrêté rapidement (53).

- Chloroquine (Nivaquine)

Utilisé dans la prévention du paludisme et dans l'amibiase ainsi que dans la polyarthrite rhumatoïde et dans le lupus érythémateux disséminé pour des doses supérieures à 200 mg par 24 heures

Elle peut être à l'origine d'un syndrome neuromyopathique associé à une cardiopathie et une rétinopathie qui serait liée à une atteinte des enzymes lysosomiales (226). Le déficit moteur affecte les muscles distaux des membres inférieurs associé à une disparition des réflexes ostéo tendineux et à des troubles sensitifs. Les muscles squelettiques et cardiaques sont le siège d'une myopathie vacuolaire de type autophagique, les vacuoles présentent des éléments myéloïdes siège d'une activité phosphatase acide et hydrolase lysosomiale.

- Colchicine

Utilisée dans traitement des accès aiguës de la goutte, elle s'avère toxique en injection ou à la dose de 1mg/24h par voie orale chez des patients présentant un dysfonctionnement rénal.

La myopathie se présente avec un déficit moteur des muscles proximaux des membres avec élévation de la créatine kinase. A la biopsie, on constate une myopathie vacuolaire, les vacuoles sont de type autophagiques s'y associent une activité importante en phosphatase acide ; cette myopathie serait liée à une autophagie consécutive à une désorganisation des microtubules et des filaments intermédiaires (167)

- Zidovudine

Utilisée dans le traitement contre le virus de l'immunodéficience humaine provoque une myopathie liée à un dysfonctionnement mitochondrial qui se manifeste par un déficit musculaire avec myalgie, un tracé de type myogène à l'électromyogramme. La biopsie retrouve une myopathie nécrosante associée à une légère inflammation, il existe une discrète atrophie des fibres musculaires, une micro vacuolisation, une nécrose de fibres isolées, une hyperplasie mitochondriale avec un déficit du transport des électrons dans la chaîne mitochondriale. (53)

- Neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques présente une analogie avec l'hyperthermie maligne puisqu'il y a dans les deux cas une fièvre élevée, une rigidité, une tachycardie, une acidose, une élévation des créatines kinases et la possibilité d'une rhabdomyolyse (53).

Le syndrome malin des neuroleptique décrit par DELAY et DENIKER en 1968 (54) survient en l'absence d'antécédent familiaux et est provoqué par des médicaments psycho affectifs ; la prévalence est de 0, 5 à 2.4 % ; il apparaît dans les deux à trois jours qui suivent l'introduction des neuroleptiques. Certains facteurs favorisants sont signalés :

- forte dose
- l'association de plusieurs neuroleptiques phénobarbital, carbamates ou association d'autres médicaments tout particulièrement le lithium
- utilisation de forme à libération prolongée comme le phénazine, ou l'halopéridol ou les demi vies sont de 7 jours à 3 semaines

- Corticostéroïdes (3)

Ils sont utilisés pour leur effet anti inflammatoire et antalgique dans les affections auto-immunes comme les myopathies inflammatoires, la myasthénie généralisée, la myasthénie de Lambert Eaton (53), les syndromes de rejet de greffe de moelle, état de mal asthmatique, hypertension intracrânienne et les syndromes inflammatoires locaux.

Les effets secondaires des corticoïdes sont un déficit de la force musculaire avec fatigabilité et fréquence des myalgies qui surviennent aux quatre membres surtout aux membres inférieurs avec une prédominance proximale tant que les nerfs crâniens et les muscles sphinctériens sont respectés ; il s'y associe des signes d'association corticostéroïdes faciès lunaire, acné, fragilité de la peau et ostéoporose, faiblesse voire atrophie musculaire par augmentation du catabolisme protéique lors des doses importantes ou traitement prolongé.

Le taux des enzymes musculaires est normal, l'EMG est fait d'unités motrices de faible amplitude et de courte durée, le tissu musculaire en biopsie montre une atrophie sélective des fibres de type lib ou l'on note une augmentation de glycogène musculaire, on constate en microscopie électronique, une agrégation des mitochondries avec vacuolisation.

Myopathie aiguë observée dans deux circonstances particulières : patients bénéficiant d'une transplantation hépatique (28, 167). Dans ces cas là, les patients ont reçu de fortes doses de corticostéroïdes par voie intra veineuse pour prévenir le rejet du greffon et les agents bloquants la transmission neuro musculaire, EMG et l'histopathologie sont compatibles avec une myopathie nécrosante caractérisée par la disparition du filament de myosine.

Myopathie quadriplégique aiguë (de Mac Farlane et Rosenthal) (53) ; l'aspect clinique se caractérise par un déficit sévère de tous les muscles des membres apparus dans un séjour prolongé dans une unité de soins intensif. Le déficit des muscles respiratoires ne permet pas de sevrer les patients de l'assistance respiratoire. Les données histologiques montrent la disparition sélective des filaments de myosine. La préservation des stries Z mises en évidence en ME confirmées par les techniques biochimiques en utilisant l'électrophorèse sur gel. Chez certains patients on a retrouvé une atrophie des fibres à contraction rapides et lentes, une inégalité du calibre des fibres et une nécrose minime ; la régression peut prendre plusieurs mois.

Le syndrome éosinophilie-myalgie

L'ingestion de tryptophane est à l'origine du syndrome d'éosinophilie-myalgie caractérisé par la survenue de myalgies sévères et d'hyper éosinophilie sanguine. : le L-Tryptophane est vendu sans prescription comme supplément alimentaire métabolisé en sérotonine neuro transmetteur prescrit dans le traitement des insomnies, dépressions, et des syndrome prémenstruels.

Plusieurs hypothèses sont évoquées (53): action du tryptophane ou d'un contaminant, maladie auto-immune liée à la production de cytokines décrite par VERITY (226).

Cliniquement, il se caractérise par un œdème de la face et des extrémités, des lésions cutanées de type sclérodermie, des manifestations de type pulmonaire, une neuropathie périphérique et des myalgies sévères ; la biopsie montre des infiltrations de cellules mononuclées dans le péri-mysium, fibrose péri-vasculaire, angiopathie thrombotique

concernant les micro vaisseaux et les veinules auquel s'associe une atrophie musculaire par dénervation avec présence de cellules angulaires.

- Caféine : Action directe sur les propriétés contractiles du muscle squelettique, atteinte réticulaire (3)
- Théophylline : prescrite dans les asthmes sévères elle peut entraîner une myonécrose sévère avec hyperthermie et rigidité musculaire ; l'atteinte réticulaire entraînant une action directe sur les protéines contractiles (3)
- Amphétamines et phencyclidine : tableau clinique d'hyperactivité musculaire avec hyperthermie et convulsions peuvent entraîner une atteinte réticulaire (3)
- Diurétiques et glycyrrhizine : lésions musculaires secondaires à l'hypokaliémie
- Amphotéricine B : lésions musculaires secondaires à un déficit en magnésium intracellulaire
- Antibiotiques : des tendinites d'Achille et des ruptures tendineuses ont été décrites chez le sujet âgé pour la levofloxacin, le risque étant majoré par la prise de corticoïdes. Les fluoroquinolones peuvent être responsables de myalgies, faiblesses musculaires, rhabdomyolyses et ruptures musculaires.
- Lobétalol (Trandate) bêta bloquant prescrit dans le traitement de l'hypertension artérielle ; des effets secondaires à type de crampes ont été décrits ainsi qu'un seul cas de myopathie toxique.
- Bupivacaïne anesthésique locorégional toxique cellulaire puissant servant pour les modèles expérimentaux animaux de lésions nécrotiques musculaires.
- Sirop ipéca, curares
- Strychnine

- *Toxiques chimiques entraînant une fragilité musculaire*

- Cocaïne entraîne une anomalie du métabolisme oxydatif musculaire, provoquant une moindre résistance à l'effort musculaire
- Héroïne (3) possibilité de myopathie
- Alcool : Les myopathies alcooliques attribuées à une toxicité directe de l'alcool ou de ses métabolites sur la fibre musculaire. La survenue est facilitée par la présence d'un désordre hydro électrolytique, d'anomalies mitochondriales, d'atteintes du système nerveux périphérique (3, 53).

La myopathie alcoolique aiguë avec cardiomyopathie est de début brutal et se traduit par des myalgies diffuses ou localisées au mollet, une fatigabilité musculaire d'installation rapide s'accompagnant d'un déficit de la force musculaire ; la palpation des muscles est douloureuse, les muscles sont tendus et gonflés, les crampes musculaires sont possibles d'une durée de 30 secondes suivies d'une contraction des muscles qui persistent plusieurs heures. On retrouve une élévation des créatines kinases, une myoglobinurie qui confirme le diagnostic, la biopsie montre une nécrose affectant les fibres isolées au voisinage des fibres saines. L'atteinte est fréquemment segmentaire, affecte rarement l'ensemble de la fibre. La myopathie alcoolique chronique s'individualise par un discret déficit de la force musculaire d'apparition progressive et de topographie proximale affectant surtout les membres inférieurs. Le syndrome myogène peut se traduire uniquement par des myalgies et peut être aussi associé à une neuropathie périphérique où des signes neurologiques centraux. (53)

- Syndrome de l'huile frelatée : observée en Espagne en 1981. Le tableau clinique de pneumopathie comporte myalgie, manifestations digestives associées à une éosinophilie ; 3 à 5 mois après une intoxication on note l'accentuation des myalgies et des crampes, déficit de force musculaire, myalgies et neuropathies sensitivo – motrice. Les lésions histologiques concernent l'intima des artères et se caractérisent par la présence d'un infiltrat lympho-histiocytaire d'un œdème, une inflammation péri vasculaire faite de cellules mononuclées (53).

Les myopathies musculaires chroniques

Elles sont insidieuses, survient en l'absence de douleurs quelques semaines ou quelques mois après l'introduction du toxique, l'intensité modérée se traduit par un discret déficit de la force musculaire bilatéral et symétrique affectant les muscles proximaux des membres. L'examen neurologique peut être normal lorsque l'agression de la cellule musculaire est seule en cause, les taux sériques des enzymes musculaires, créatine kinase et myoglobine sont normaux alors que l'excrétion urinaire de la créatine peut être élevée. La biopsie montre une atrophie des fibres de type II.

Les myopathies subaiguës s'individualisent par la survenue d'algies musculaires locales ou généralisées, hypersensibilité à la pression des masses musculaires et fatigabilité. Le déficit de la force musculaire affecte des muscles proximaux et prédomine aux membres inférieurs, les créatines kinases sont élevées, l'EMG de type myogène et le tissu musculaire et le siège d'une nécrose myofibrillaire avec phagocytose.

- *Toxiques animaux*

Venin de crotale ou araignée entraînant une destruction des membranes par l'activité phospholipasique (3)

3 - Lésions musculaires secondaires à une atteinte infectieuse

Beaucoup les infections virales ou bactériennes sont susceptibles d'entraîner une myosite. Greaves en 2003 (84) évoque une prévalence de 10% de myocardite après atteinte par le virus influenzae, 12 % des patients présente une élévation importante des marqueurs musculaires et myocardiques CK et troponine I et T. Les atteintes musculaires semblent être relativement fréquentes mais sont peu souvent évoquées dans la littérature d'après cet auteur. Des atteintes infectieuses musculaires persistantes ont également été décrites en cas de syndrome de fatigue chronique et on retrouve 6 mois après un épisode infectieux avec contage au virus d'Epstein-Barr des inclusions de particules virales au niveau musculaire.

4 – Lésions musculaires secondaires à une atteinte immunologique

Les infiltrations des tissus musculaires par anti corps ou auto anticorps sont a l'origine de l'ensemble des myosites.

5 - Etiologies des myalgies et crampes d'effort secondaire à une atteinte génétique

Le cadre nosologique des myalgies et crampes d'effort s'est étendu en raison des progrès de la biochimie et de l'immuno histochimie (194)

L'intensité des symptômes est variable et de degré progressif : myalgies et crampes à l'exercice, fatigabilité et déficit à l'effort, claudication intermittente musculaire, myoglobulinurie d'effort témoin de rhabdomyolyse, parfois syndrome de loge.

Les causes de l'intolérance musculaire à l'effort sont de mieux en mieux connues, après la description du déficit en phosphorylase (maladie de Mac Ardle) d'autres blocs de la voie glycolytique sont venus s'ajouter, puis les anomalies mitochondriales ont constitué un deuxième groupe.

Récemment divers syndromes d'intolérance à l'exercice ont été rattachés à une insuffisance de régulation du passage du calcium dans la membrane du réticulum sarcoplasmique en particulier dans les cas sporadiques d'hyperthermie maligne avec ou sans hyperthermie ou lors de l'insuffisance d'incorporation de la maladie de Brody.

Les formes frustes de dystrophinopathie s'expriment par des myalgies d'effort avec myoglobulinurie :

- la myopathie myotonique proximale comporte des douleurs à l'exercice,
- d'autres syndromes comme le déficit en AMP désaminase ou la myopathie avec agrégat tubulaire sont deux spécificités discutables (194).

Ceci implique examens spécialisés en présence de myalgies et de crampes d'effort qui ne font pas leur preuve .Plusieurs degrés sémiologiques s'observent selon que les myalgies ou les crampes sont isolées ou associées à d'autres symptômes

Diagnostic différentiel : étroitesse du canal lombaire ; intolérance à l'effort avec syndrome intermittent de la queue de cheval avec trouble urinaire survenant à l'exercice disparaissant au repos

Un certain nombre de patients étiquetés comme tels étaient en fait des patients porteurs d'anomalies musculaires

Étiologies :

- déficit des enzymes glycolytiques
- Déficit des enzymes mitochondriales
- Carnitine palmityl transferase
- Chaîne respiratoires mitochondriales
- Hyperthermie maligne
- Maladie de Brody
- Dystrophie musculaire
- Dystrophinopathie type IV
- Troubles myotoniques
- Signification indéterminée
- Déficit en AMPdésaminase
- Agrégats tubulaires

a – Déficit des enzymes glycolytiques

a.1 – Déficit en glycogène phosphorylase Maladie de Mac Ardle

Transmission autosomique récessive liée au chromosome 11

Débute dans l'enfance ou dans l'adolescence par une fatigabilité excessive et une myoglobininurie intermittente.

Secondairement myalgies et contractures apparaissent chez l'adulte jeune lors d'exercices importants, le phénomène second souffle considéré comme caractéristique est peu fréquent ; la lactacidémie ne s'élève pas à l'effort sous ischémie.

Le taux de créatine kinase est normal ou élevé en dehors de l'accès, l'électromyogramme n'enregistre pas d'activité électrique lors des crampes.

La biopsie musculaire montre une accumulation de glycogène PAS + et la négativité des réactions histochimiques de la phosphorylase.

La maladie contrairement aux idées précédentes est liée à une diminution des activités NaK ATP ase qui laisse persister une concentration importante de potassium extracellulaire réduisant l'excitabilité membranaire et la force musculaire (194).

a.2 – Déficit en phosphofructokinase Maladie de Tarui

Transmission autosomique récessive liée à une anomalie génétique portant sur le chromosome 1 chez l'homme.

L'intolérance à l'exercice débute dans l'enfance devient manifeste à l'adolescence exprimée par des myalgies et des crampes accompagnées de fatigue importante accompagnées de nausées et de vomissements.

La sémiologie est ainsi proche du déficit en phosphorylase mais le phénomène du second souffle est rare.

Le taux de créatine kinase est élevée en permanence, la lactacidémie ne s'élève pas à l'effort. La phosphofructokinase est diminuée dans les globules rouges et absente dans le tissu musculaire.

Dans les deux cas seuls des régimes riches en lipides et pauvre en hydrate de carbone ont parfois une certaine efficacité sur les myalgies et les crampes.

a.3 - Autres déficits glycolytiques

Ils sont rares susceptibles d'entraîner myalgies et crampes d'effort : déficit en phosphoglycérate kinase, phosphoglycérate mutase, phospholactate déshydrogénase.

b – Déficit des enzymes mitochondriales

Dans le cadre des mitochondriopathies, deux types d'altérations entraînent myalgies et crampes d'effort

b.1 - Déficit en palmityl carnitine transférase

Enzyme assurant le passage des acides gras à travers la membrane mitochondriale, son déficit s'exprime par des myalgies, une faiblesse à l'exercice sans crampes véritables accompagnée de myoglobinurie souvent sévère favorisée par le jeûn et l'exposition au froid.

Le taux de créatine kinase s'élève considérablement lors de l'accès.

La biopsie musculaire montre une myopathie lipidique et surtout l'absence de carnitine palmityl transférase.

b.2 - Déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale

La chaîne respiratoire des mitochondries préside à la phosphorylation oxydative qui aboutit à la fourniture d'énergie.

Un déficit du complexe I entraîne chez l'enfant des myalgies et des nausées ; des céphalées à la montée d'un escalier.

Ces atteintes sont sensibles à la riboflavine et évoluent vers une faiblesse musculaire permanente. La lactacidémie est très élevée après l'exercice. La biopsie musculaire met en évidence des fibres rouges déchiquetées (ragged red fibres) et des mitochondries anormales.

b.3 - Le déficit en coenzyme Q10

Le coenzyme Q10 transfère les électrons des complexes I et II au complexes III. Le déficit est à l'origine d'une triade myoglobinurie récidivante après effort intolérance à l'exercice et faiblesse musculaire. Les fibres rouges apparaissent déchiquetées avec dépôt lipidique sur la biopsie musculaire. On observe une atteinte nerveuse centrale épilepsie syndrome cérébelleux.

Les déficits des complexes II III et IV sont rarement à l'origine de myalgies et de myoglobinuries récidivantes.

c - Anomalies de régulation du calcium par le réticulum sarcoplasmique

c.1 - Hyperthermie maligne

L'ouverture prolongée du canal non énergie dépendant (récepteur à la ryanodine) entraîne un excès de libération du calcium contenu dans les citernes du réticulum sarcoplasmique et est à l'origine de cas non familiaux d'intolérance à l'effort, rattachable à l'hyperthermie maligne, maladie familiale observée jadis par les anesthésistes. Dans ce cas, l'excès de calcium survenant dans les cas sporadiques déclenche une cascade d'événement dont le résultat est une production calorique excessive, une acidose, une rigidité musculaire elle même facteur d'hyperthermie ; cette éventualité s'observe lors de chez des hommes jeunes mal entraînés. La chaleur élevée et l'absorption d'alcool sont des facteurs favorisants.

Au début on note des myalgies, sensations d'endolorissement, d'état ébrioux, puis de myoglobinurie de troubles de la conscience parfois de désorientation et crise d'épilepsie, la température s'élève à 41 °, la rigidité musculaire est importante, une insuffisance rénale aiguë survient parfois, cependant l'évolution est favorable. Parfois des formes véritablement décapitée ne s'accompagnent pas d'hyperthermie ; cette notion est d'une grande importance et justifie la pratique systématique de test de contractures à l'halothane et à la caféine spécifique de l'hyperthermie maligne dans les cas de myalgie et de crampes d'effort dont on ne trouve pas la cause chez les sujets jeunes.

Un traitement par Dantrium est souvent efficace.

c.2 - Maladie de Brody

Lors de la relaxation musculaire le calcium est recapté grâce à l'action énergie dépendante de la calcium ATP-ase qui pompe le calcium vers les citernes. Le dérèglement de ces deux mécanismes dépendant des maladies génétiques différentes hyperthermie maligne et maladie de Brody. Celle-ci est due à une insuffisance d'incorporation de calcium par le réticulum sarcoplasmique en relation avec la mutation du gène du calcium ATP ase du réticulum sarcoplasmique situé sur le chromosome 16. Elle est rare et survient chez l'homme entre la deuxième et troisième décennie. La sémiologie est marquée par un enraidissement et une faiblesse modérée à l'exercice, un défaut de relaxation affecte les extrémités des membres et de la face ; le sujet a de la difficulté à desserrer le poing comme au cours d'une myotonie mais aucune averse n'est enregistrée sur l'EMG qui comporte d'abondant potentiels d'unités motrice, la poursuite de l'exercice aggrave les symptômes, les crampes sont fréquentes, la lactacidémie normale au repos augmente considérablement à l'exercice.

La biopsie musculaire montre l'absence de calcium ATP ase dans les fibres de type II.

Le traitement repose sur le Verapamil et le Dantrium.

d – Dystrophies musculaires (53)

Dystrophinopathies type 4

Cadre nouveau observé dans la myopathie de Duchenne et la Myopathie de Becker ; des cas de plus en plus fréquents d'intolérance à l'exercice isolé sont révélateurs d'anomalies méconnues de la dystrophine. Devant un syndrome de myalgie et de crampes qui ne fait pas sa preuve et ne relève pas d'une cause métabolique, il est nécessaire de rechercher une altération de la dystrophine ; de tels cas sont parfois strictement asymptomatiques et seule une élévation inexpliquée de l'activité de la créatine kinase

sérique attire l'attention. Ces formes antérieures étiquetées hypercréatine kinasémie idiopathiques étaient inexpliquées chez certains patients. Après un exercice brusque, le risque de nécrose musculaire avec myoglobinurie peut survenir, on observe élévation importante de la créatine kinase pouvant se compliquer d'insuffisance rénale aiguë.

Dans d'autres cas la sémiologie est celle d'une intolérance à l'exercice avec rigidité crampes myalgies d'effort.

Le devenir de ces dystrophinopathies de type IV n'est pas établi variétés tardives de myopathie de Becker, elles s'intégreraient dans une forme familiale de dystrophinopathie.

d.1 - La myopathie myotonique proximale

Transmission autosomique dominante. Elle associe myalgies proximales avec rhabdomyolyse, élévation du taux de créatine kinase, cataracte, élévation des gamma glutamyl transcriptases, anomalies cardiaques et parfois hypertrophie des fibres de type II sur la biopsie musculaire

d.2 - Déficit en AMP désaminase

Myalgies et crampes d'effort ont été rattachées sous le nom de syndrome Fischbein.

L'AMP désaminase, enzyme de fonction mal déterminée, joue un rôle dans la production d'inosine mono phosphate et d'ammoniaque lors de l'exercice.

Le déficit de cette enzyme est retrouvé dans plusieurs atteintes neuro musculaire sans explication physiopathologique pour l'instant. Il a été décrit une association de déficit en phosphorylase avec le déficit en AMPdésaminase (53).

d.3 - Agrégats tubulaires

L'association d'agrégats tubulaires et d'intolérance à l'exercice ont été plusieurs fois signalées Certains cas de myalgies et de crampes d'effort ne comportent comme unique anomalie que la présence d'agrégats tubulaires en grand nombre dans le tissu musculaire formant des amas sous sarcolemmique qui sont électivement localisés aux fibres de type II. Les mêmes agrégats s'observent dans de nombreuses maladies musculaires en particulier les paralysies périodiques et les myasthénies congénitales.

➤ **Étiologies des rhabdomyolyses**

La Société Française d'Anesthésie Réanimation a organisé en 1997 (3) une conférence d'actualisation proposant une nouvelle classification étiologique des rhabdomyolyse répartie en rhabdomyolyse

- à prédominance ischémique
 - crush syndrome
- rhabdomyolyse dépendantes du terrain
 - fragilité musculaire acquise (alcool, héroïne, cocaïne, neuroleptiques, troubles hydro électrolytiques
 - maladies musculaires héréditaires (hyperthermie maligne, glycohénoses Mac Ardle, Tarui, Myopathie de Duchenne, Becker et myotonies
- rhabdomyolyses indépendantes du terrain
 - atteinte mitochondriale
 - atteinte réticulaire

- atteinte du sarcolemme
- causes infectieuses
- causes toxiques ou médicamenteuses

Etiologie chez l'enfant (98) :

- hyperthermie majeure du nourrisson et hyperthermie maligne per anesthésie
- troubles de l'hydratation
- infections
- anoxies secondaires à une cause accidentelle (noyade, intoxication) ou non accidentelles (insuffisance cardiaque, trouble du rythme, malaise au cours d'un effort).

MARQUEURS DES LÉSIONS MUSCULAIRES

INTRODUCTION

I – Aspartate aminotransférase (ASAT)

Premier marqueur utilisé à la suite des études de LADUE (116) dans le diagnostic des lésions musculaires cardiaques spécialement dans le diagnostic de l'infarctus du myocarde. Son manque de spécificité par rapport à la fibre musculaire en fait un marqueur d'intérêt clinique et scientifique mineur dans le cadre du diagnostic des lésions musculaires squelettiques (201).

II – Lactate déshydrogénase (LDH)

La LDH est un tétramère composé de deux sous-unités : M (muscle), H (heart) et de 5 isoenzymes. C'est une enzyme importante du métabolisme glucidique. Des taux de LDH sont retrouvés dans la plupart des tissus : muscles squelettiques, foie, cœur, reins, cerveau, poumons et érythrocytes. La distribution tissulaire des iso enzymes de la LDH et leurs propriétés cinétiques reflètent les besoins métaboliques. L'expression de la sous-unité M est une adaptation des besoins énergétiques de la voie glycogénolytique.

Les fibres musculaires lentes présentent une activité tonique constante et ont un seuil d'iso enzyme LDH similaire à ceux du myocarde ou LDH1 est prédominante, représentant 35 à 70 % d'activité LDH totale (125, 140).

L'activité LDH commence à augmenter 6 à 12 heures après lésion musculaire post exercice, et retrouve une valeur basale 8 à 14 jours après exercice, ceci étant dû à leur catabolisme lent (202).

Trois des iso enzymes de la LDH ont une activité maximale pour des concentrations élevées de pyruvate, ceci peut expliquer pourquoi dans les lésions secondaires à une sollicitation chronique (les maladies musculaires chroniques ou lésions musculaires squelettiques récurrentes) LDH1 ET LDH2, les isoenzymes sont ré exprimés avec des sous-unités H prédominantes.

D'après SORICHTER (202), la LDH présente un intérêt clinique ou scientifique mineur dans le diagnostic des blessures musculaires.

III - Myoglobine

Protéine transporteuse d'oxygène présente essentiellement dans les muscles striés (muscle squelettique et cœur) elle représente 5 à 10 % des protéines cytoplasmiques totales. C'est une petite molécule de 133 acides aminés rapidement éliminée par le rein. Sa demi-vie est de 6 heures.

Elle est présente en grande quantité dans le muscle squelettique et est principalement trouvée au niveau des fibres lentes Elle est proche du sarcolemme, de la membrane cellulaire et des structures fibrillaires. Elle permet la liaison hème oxygène dans les muscles striés et facilite la diffusion de l'oxygène aux muscles striés. Elle sert également de réservoir d'oxygène pour la fibre musculaire.

Les techniques de dosages reposent sur l'immuno néphélométrie, l'immunoturbidimétrie, ou techniques immunoenzymatiques rapides, spectrophotométrie d'absorption ou électrophorèse. La concentration normale sérique est inférieure à 18ng/mL⁻¹, varie avec l'âge, le sexe, le nycthémère et l'exercice.

En cas de lésion musculaire, elle passe rapidement dans la circulation sanguine. Les dosages de myoglobine du cœur ou des muscles squelettiques ne peuvent pas être distingués, c'est pourquoi la myoglobine ne peut pas être utilisée en tant que marqueur spécifique des lésions musculaires squelettiques d'après HORTOBAGGY (95).

MAXWELL (145) retrouve des augmentations de 52 % à 405 % après une course épuisante de 14 miles. Il constate une augmentation significativement plus grande dans le groupe de sujets s'entraînant moins de 8 miles tous les deux jours. Le pic de myoglobine observé après la course est similaire pour les groupes ayant un entraînement faible.

Le pic de CK n'est pas corrélé avec l'importance de la myoglobine. Une augmentation de la quantité de myoglobinémie et de myoglobinurie affirme comme les CK l'existence d'une rhabdomyolyse (3).

IV - Protéines liées aux acides gras cardiaques ou fatty acid binding protein (H-FABP)

Protéines impliquées dans le prélèvement le transport et le métabolisme des acides gras (80). Il y a deux groupes de protéines liés aux acides gras : les protéines sarcolemmiques et cytoplasmiques ; les FABP cytoplasmiques ont été évaluées comme marqueurs musculaires de lésions des fibres musculaires. Au moins 6 types distincts de FABP cytoplasmiques de petites tailles (15 k Da) ont été identifiés et nommés en fonction de l'importance de la concentration tissulaire de leur première identification (95). Les concentrations les plus importantes de FABP sont retrouvées au niveau intestinal, hépatique, tissu adipeux et du cœur ; chaque FABP à son propre type de FABP soluble et chaque tissu contient au moins un type de FABP (95). Il est possible de développer des anticorps monoclonaux spécifiques. Les Heart FABPs n'ont pas une spécificité cardiaque, il en a également été trouvé des concentrations importantes dans le foie et les reins par GLATZ en 1990 (80). Après lésions musculaires, les H FABP et la myoglobine ont un seuil similaire de concentration sanguine, les FABP augmentent rapidement deux à quatre heures après blessure parallèlement à la myoglobine, le pic de concentration se situe 5 à 10 heures après la lésion initiale.

D'après SORICHTER (201) après un exercice excentrique intensif les protéines cytoplasmiques de petite taille telles que l'hémoglobine et les H-FABP montrent un relarguage plasmatique très précoce avec un pic après 2 heures. Une diminution rapide 24 heures après exercice s'explique par une élimination rénale.

Les CK, de taille plus importantes que l'hémoglobine et les H-FABP montrent une augmentation retardée et une régression retardée sur plusieurs jours. Aucun de ces trois marqueurs n'est spécifique du muscle squelettique.

Les H-FABP et la myoglobine permettent d'évaluer plus précocement la lésion musculaire post exercice par rapport aux CK. La mesure simultanée des deux marqueurs peut augmenter la spécificité en calculant le rapport HFABP / myoglobine. La combinaison des deux marqueurs peut aider à évoquer un surentraînement ou permet un contrôle précoce des sessions d'entraînement spécifique en exercice excentrique (202). Van Nieuwhoven a proposé d'utiliser le ratio myoglobine sur FABP pour distinguer les lésions musculaires squelettiques des lésions myocardiques (224). Ces éléments ont perdu de leur intérêt avec la mise au point des marqueurs de type troponine.

V – Anhydrase carbonique isoenzyme III (CA III)

Protéine soluble de poids moléculaire de 29 Kd qui catalyse l'hydratation du CO₂ en bicarbonates et protons. Cela induit une régulation du PH, du CO₂ et du transport des bicarbonates, des ions, de l'eau et de la balance hydro-électrique, de l'uréogénèse, néoglucogénèse et lipogénèse (95).

Il y a 7 iso enzymes de CA (I à VII) qui sont encodés par un gène familial (95). Les iso enzymes ont une distribution spécifique dans les tissus et se différencient en fonction de leur structure, de leur cinétique et de la localisation intra cellulaire. Le site de distribution le plus important du CAIII est le muscle squelettique, principalement les fibres lentes c'est pourquoi certains auteurs l'ont proposé parmi les marqueurs de lésions musculaires (201), les autres tissus ayant des concentrations plus basses. Le CA III n'est pas exprimé dans le myocarde humain (95) ; la diversité des différents iso enzymes de CA ne permet pas la production d'anticorps spécifiques, la mesure du CAIII et le calcul du ratio myoglobine/ CA III est un autre critère proposé pour augmenter la spécificité musculaire des mesures de myoglobine

VI – La créatine kinase ou créatine phosphokinase (CK)

La phosphocréatine kinase communément appelée créatine kinase ou créatine phosphokinase (CK), est une enzyme hétérogène de 80 000 daltons, dimérique, présentant des formes cytoplasmiques et mitochondriales. Elle a une activité importante au niveau du métabolisme énergétique par phosphorylation de l'ADP pour former de l'ATP et de la créatine libre.

Les CK n'entrent pas directement dans le sang circulant en raison de leur taille, elles passent dans le circuit lymphatique intestinal avant de rejoindre la circulation sanguine, c'est alors qu'elles pourront être dosées en pratique courante.

Trois enzymes de CK ont été identifiées parmi les trois sub iso enzymes ou isoformes. La nomenclature des iso enzymes est traditionnellement fonction des tissus dans lesquels les enzymes apparaissent : il existe deux dimères de CK, M (muscle) et B (brain cerveau) combinés pour former trois iso enzymes ou isozymes : CK- MM, CK-MB, CK- BB (MM dans le muscle squelettique, MB dans le tissu cardiaque, et BB dans le cerveau). Ces iso enzymes sont isolés par électrophorèse de la cathode à l'anode (95) :

- BB : CPK1 (cerveau) demi-vie = 2 heures
- MB : CPK2 (myocarde) demi-vie = 12 heures
- MM : CPK3 (muscle squelettique) = 18 heures

L'International Union for Pure and Applied Chemistry and International Union of Biochemistry a proposé un système de nomination basé sur les propriétés chimiques des enzymes ; les iso enzymes sont désignés de façon numérique suivant la forme électrophorétique donnée par le chiffre arabe le plus bas, par exemple CK1 (BB), CK 2 (MB), CK 3 (MM)

Isoformes du CK3 : les trois variants ou sub iso enzymes de la sous unité M ont été identifiés par ABDENSCHNEIN en 1984 (1). La différence entre les isoformes correspond au clivage du groupe carboxyle COOH sur le M monomère par une carboxypeptidase N (148). Les unités M modifiées ou non modifiées peuvent se combiner pour donner trois formes possibles 3 isoformes de CK (MM).

Chez l'animal, la lymphe contient en majorité la forme non modifiée CK3. ABDENSTEIN (1) avait appelé cette forme tissulaire musculaire «pure gene product». Lorsque que les CK3 passent dans la circulation sanguine, Il y a modification d'une des sous unités M.

HORTOBAGYI (95) insiste sur l'absence d'uniformisation de nomination des isoformes musculaires dans la littérature, source de confusion pour la comparaison des études. Pour cet auteur, CK3₃ correspond à une forme non modifiée et CK3₁ à une forme modifiée. Une déviation à partir du pourcentage des non modifiés indiquerait une accumulation de CK nouvellement relarguées dans le sang.

Le CK1 CK BB reconnu spécifique pour les tissus du cerveau mais il est détecté dans différents tissus tels que le poumon, la thyroïde, l'intestin grêle et le muscle. L'élévation des CK est observée : dans les syndromes de Reye des tumeurs, dans les cancers, dans les hypothermies et dans la chirurgie du cerveau.

Bien que les CK1 soit brain specific plusieurs investigateurs ont retrouvé des traces de cette iso enzyme inférieure à 1% dans le sérum et dans les muscles squelettiques des marathoniens. Il est surprenant que les CK1soient présentent dans le muscle squelettique cela peut être lié à un manque de sensibilité de la technique de dosage (95).

Les CK2 et CKMB sont typiquement observées dans les pathologies cardiaques et chirurgie cardiaque mais également dans les myopathies dystrophiques, intoxications alcooliques, hypothyroïdies et hypothermie.

L'augmentation des CK2 est utilisée comme marqueur diagnostique d'infarctus du myocarde. L'augmentation des CK2 survient 3 à 6 heures après le début des symptômes avec un pic à 24 – 36 heures. Une augmentation des CK2 de 3 à 5 % par rapport aux CK totales indique un infarctus.

NANJY (157) a montré par l'étude sur les cultures de cellules myogéniques que l'augmentation d'activité CK est secondaire à la fusion des myoblastes et accompagnée d'une transformation des CK1 embryonnaire en CK2.

Le CK2 peut être corrélé au pourcentage de fibres lentes, un état transitoire peut exister dans les lésions musculaires squelettiques, des précurseurs de CK3 peuvent être relargués après exercice en cas de lésions musculaires. Des exercices tels que les

exercices excentriques recrutant un pourcentage important de fibres ne permet pas une élévation des CK similaires à celles des marathoniens qui utilisent plus de façons plus importantes les fibres lentes.

Une étude de CLARCKSON (41) montre que l'activité CK3 non modifiée est observée après un exercice d'extension isométrique des genoux représentant approximativement 1/3 de l'activité habituellement observée ; l'utilisation du rapport peut montrer les réponses sous différentes modalités de contraction, cela reflète les CK3 nouvellement relarguées.

1 – Conditions de prélèvement

La Société Française de Biologie Clinique recommande un prélèvement de 5 ml de sang veineux sur tube sans anticoagulant.

2 – Méthode de dosage

Le dosage de l'activité totale fait intervenir la CPK et l'hexokinase avec formation de NADPH⁺ ; la variation de densité optique est lue à 340 nm.

Plusieurs techniques biochimiques sont susceptibles d'être utilisées dans le dosage des activités des différentes formes de CK : la séparation des iso enzymes est réalisée par électrophorèse avec révélation par un substrat fluorescent ou un substrat chromogène.

D'autres techniques sont utilisées : chromatographie, immuno-précipitation, immuno-inhibitions, immuno-enzymologie, inhibition des AC par dosage radio immunologique. NANJY (157) a discuté les différentes méthodes de dosage biochimique et discuté les variantes retrouvées sur ces analyses de routine. HORTOBAGYI (95) insiste sur la difficulté de comparer les études entre elles, à cause des différentes procédures pour déterminer l'activité CK auxquelles viennent s'ajouter les variations liées à la méthode d'analyse et à la présentation des données dans la littérature.

3 – Facteurs influençant les résultats des dosages

- La température de réaction d'incubation moyenne est dépendante de la réaction du kit. Certaines variabilités observées sont liées aux différentes températures d'incubation (températures de 25°, 30° ou 37°) proposées pour les différents kits de dosage. Un facteur de conversion peut ajuster l'activité CK à d'autres réactions de température, la conversion peut être différente pour différents kits. L'utilisation de la même température d'incubation devrait aider à la comparaison des résultats. La Société Française de Biologie Clinique recommande un dosage à 30°.

- Le type de prélèvement : le prélèvement doit être effectué au repos, à jeun. L'activité CK mesurée dans le sang correspond aux enzymes relarguées, les taux de CK sont sensiblement les mêmes dans le sérum et dans le plasma. Le sérum ne doit pas être hémolysé. Les biopsies donnent le taux de CK présent dans le muscle.

- Le délai de traitement de l'échantillon : certains investigateurs prélèvent trente minutes après exercice tandis que dans d'autres études, les prélèvements sont effectués 24 heures après.

- Le type d'unités : problèmes rencontrés en fonction des études, certaines conversions sont faciles IU en katal, par contre il n'est pas simple de calculer une mesure en mg/dl pour une unité électrophorétique UI. HORTOBAGYI (95) propose de présenter les résultats de CK par rapport à la valeur de référence, cela peut constituer une méthode simple pour comparer les études comportant entre elles des unités différentes.

- A l'exercice, les taux de CK musculaires et sanguins seront modifiés en fonction de son intensité (95). Il est donc impératif préciser de façon rigoureuse les caractéristiques de l'exercice effectué après prélèvement. Après l'exercice le taux musculaire décroît alors que le niveau sanguin augmente.

- Les anticoagulants ont une activité inhibitrice de la CPK et sont donc à proscrire.

- COHEN en 2003 (43) décrit un effet vague avec des valeurs négatives des CK ou non corrélées avec des antécédents ou d'autres paramètres biologiques. Cette réaction vague se traduit par une réaction positive parasite avant ajout du substrat de la créatine kinase. La densité optique augmente de façon asymptotique lors de la phase de réactivation de la CK d'où un aspect de courbe en vague. Après vérification sur deux automates, des réactifs différents et des concentrations différentes d'héparine dans les tubes, le seul point commun pour expliquer ce phénomène non systématique chez un même patient est la faible quantité de sang retrouvé pour ce phénomène dans les tubes de prélèvement. D'après l'auteur, ce phénomène s'observe avec une fréquence de 1/20 mesures dans son laboratoire.

4 – Valeurs normales des CK chez le sujet sain

Les CK totales représentent la valeur moyenne dans le sang des différentes origines, elles sont habituellement exprimées en unités internationales par litre de sang (UI/l) ou simplement en unités internationales (UI) (95).

Valeurs de référence selon HORTOBAGGY (95) (UI / l à 30°) : Homme 15-130 UI / l ; Femme : 15- 95 UI/. Chaque laboratoire devra donner sa norme.

a) - CK au repos

Chez le sujet sain au repos des valeurs inférieures à 100 UI sont retrouvées (95). Les résultats des CK peuvent varier en dehors de toute pathologie en fonction du sexe, de la race, de l'âge, de la composition corporelle et des rythmes circadiens.

a.1 – Age

Les valeurs normales chez le nouveau né sont de 70-580 UI/l avec une forte activité CK-BB ; de 1 semaine à 6 mois : 35-150 UI/l, de 6 mois à 1 an : 20-120 UI/l.

GALE et MURPHY (74) estiment qu'il y a une augmentation de 3 UI et par 10 ans par rapport aux valeurs normales de repos. Mais ces études ne semblent pas avoir tenu compte de la corrélation avec l'activité physique des sujets. Pour Hortobagyi () il n'y a pas d'étude comportant le dosages des CK par rapport à l'âge et aux activités physiques et sportives. D'après lui, les sujets âgés font moins d'exercices ou passent moins de temps dans les activités physiques et ont tendance à avoir des CK plus élevées.

a.2 – Processus dégénératifs

Des processus dégénératifs provoquent des valeurs de CK élevées (95). Mais dans ce cas il peut y avoir une vasodilatation modifiant les taux.

a.3 – Masse corporelle

Pour de nombreux auteurs, il existe une relation entre la composition corporelle et le taux de CK dans le sang (95). Par contre LARSEN et ROSNER (118) notent l'absence l'augmentation des CK chez des sujets obèses ayant une masse corporelle élevée.

a.4 – Sexe

Une différence significative suivant le sexe a été mise en évidence : chez la femme les taux de CK sont plus faibles au repos et après exercice. Pour HORTOBAGYI (95) ces constatations font l'objet de plusieurs hypothèses :

- ⇒ Pour les sujets masculins
 - masses musculaires plus importantes
 - différence de résistance aux facteurs lésionnels
 - excrétion plus importante des enzymes
- ⇒ Pour les sujets féminins.
 - concentration enzymatique musculaire plus faible

a.5 – Ethnie

Elle apparaît comme un autre facteur de variabilité innée des CK. Chez les sujets noirs les valeurs sont plus élevées au repos et après exercice par rapport aux caucasiens, mais ces études montrent que les noirs ont une masse musculaire et donc une surface corporelle plus importante sans que soit précisé l'intensité des exercices auxquels ils ont été soumis (146). Des études effectuées par l'armée américaine retrouvent cette élévation relative des CK chez les recrues de race noire malgré des activités physiques et des conditions nutritionnelles comparables (95).

a.6 – Rythme circadien

Il n'a pas été retrouvé de conséquence des rythmes circadiens sur les variations des enzymes incluant les CK, les variations observées d'un jour à l'autre et ou au cours d'une journée sont dues à des différences d'activité physique, d'entraînement physique ou de température. Ainsi pour HORTOBAGYI (95) les résultats des dosages quantitatifs ne seront pas affectés par le moment du prélèvement dans la journée.

b) - CK et exercice musculaire

L'augmentation dans le sérum de chacun des différents iso-enzymes des CK est considérée comme représentative d'une lésion ou d'une rupture tissulaire (95). Si l'exercice musculaire dépasse une certaine intensité, la modification de la perméabilité de la membrane de la cellule musculaire entraîne une extrusion cellulaire des CK.

Le pic d'activité des CK dans le sang est détecté à partir de quelques minutes jusqu'à 7 jours après exercice suivant les études.

b.1 – Délai d'apparition du pic de CK et modalités d'exercices

SPIDLER en 83 (203) constate une minute après un exercice excentrique sur bicyclette, une augmentation des CK de 10 à 20%, chez des sujets ayant un niveau d'entraînement élevé ou faible.

NUTTALL et JONES (161) insistent sur l'absence d'augmentation immédiate des CK et décrivent une augmentation retardée de 8 – 24 heures en réponse au même exercice. Les interactions entre le délai d'apparition des CK et le mode de contraction musculaire suggèrent que les différents mécanismes interviennent dans les lésions musculaires. Dans des conditions isométriques ou concentriques le mécanisme peut être associé à une ischémie. L'augmentation de CK est plus basse en et plus courte en durée.

Pour CLARCKSON (41) la diminution de la force constatée immédiatement après un exercice épuisant n'est pas liée au CK. L'augmentation des CK survient 4 à 6 jours après des exercices excentriques des membres supérieurs en flexion. Pour cet auteur, le délai d'apparition des CK dans le sang représentent l'étape finale du processus de lésion à l'exercice lors de la perte de l'intégrité sarcolemmale prouvée par les études au technétium 99.

TYDUS en 1989 (213) confirme les résultats des autres études, en montrant l'augmentation des pics CK 24 heures après un marathon pour des exercices effectués à 70 à 90 % de la consommation d'oxygène. L'augmentation des CK est minime jusqu'à 21 km, plus importante à partir de 42 Km mais identique à celle obtenue pour une distance de 96 km. La durée d'exercice peut être aussi important que l'intensité à court terme pour cet auteur.

KING (105) note une augmentation des CK de plus de 100 unités par litre chez les marathoniens 6 à 7 jours après la compétition.

D'importantes variations des taux de CK sont également rapportées par l'ensemble des auteurs après exercice. Certains exercices entraînent de faibles augmentations des CK, d'autres induisent de fortes augmentations, cette différence peut être due en partie au mode de contractions musculaires d'après HORTOBAGYI (95).

Ces importantes variations post exercice peuvent être secondaires aux différences de modalités des exercices (intensité, durée), de mode de contraction musculaire, de niveau d'entraînement des athlètes.

Plusieurs études ont montré l'augmentation de CK et le développement de douleurs musculaires après des exercices répétés.

TYDUS et LANUZZO en 1989 (213) étudient les réponses des CK en fonction des différents types d'exercice : protocoles avec intensité maximale comparés aux protocoles d'effort continu prolongé. Pour une puissance maximale plus élevée, on note une plus élévation plus importante des CK, mais la durée du travail total pouvant être soutenue est moindre.

Les auteurs concluent que l'intensité du travail est la clé du facteur produisant la réponse la plus élevée pour les CK post exercice. Cet avis est confirmé par HORTOBAGYI (95) : l'intensité de l'exercice entraîne une élévation plus importante des CK que la durée de l'exercice.

b.2 – Variabilité des taux de CK avec l'entraînement

MAXWELL (145) observe une augmentation des CK de 98 % à 294 % par rapport au groupe contrôle après une course épuisante de 14 miles effectuée à une vitesse 8 minutes au miles. Afin d'évaluer l'impact de l'entraînement sur les augmentations de CK, il divise sa population de coureur en trois groupes effectuant respectivement soit 0, soit 4 soit 8 miles de course tous les 2 jours pendant 1 mois. D'après cet auteur, l'augmentation la plus marquée est observée chez les sujets s'entraînant moins de 8 miles tous les deux jours

L'adaptation des taux de CK en fonction des entraînements a été décrit par CLARCKSON (41) : la répétition des exercices isométriques des bras entraîne une diminution de la réponse des CK. Les CK sont largement réduites lors des 2^e séries alors que les CK s'élevaient jusqu'à 2000 mU/ml après le premier exercice. Il n'y a pas de différence

significative avec la première série d'exercices répétés 9 semaines plus tard. CLARCKSON (41) démontre que la répétition est spécifique des muscles exercés et qu'il n'y a pas de cross over par rapport aux membres contralatéraux. Ces constatations sont également rapportées par BYRNES (25) sur des descentes de collines. Les sujets effectuent une descente de pente en courant pendant 30 minutes et répètent l'exercice 3, 6, 9 semaines. Il note l'absence de changements des CK sur les sujets retestés. L'élévation des CK peut être observée après exercice, la réponse des CK est modifiée quand survient un second ou troisième exercice suivant la première exposition, l'atténuation des pics CK après un second exercice est appelé "adaptation rapide" (95).

SYMANSKI (206) montre que les nageurs qui s'entraînent régulièrement en natation ne présente pas d'élévation importante des CK.

D'après HORTOBAGGYI (95), les sujets entraînés ont des CK post exercice plus basse que les sujets non entraînés. Les études comparatives entre sujets entraînés et non entraînés montrent un seuil distinct de relargage de CK

c) – CK et types d'exercices

CLARCKSON (41) a rapporté des pics de CK après deux jours pour un exercice isométrique et 4 à 5 jours pour un exercice excentrique. Le pic de CK est différé de 4 à 6 jours en cas d'exercices excentriques prédominants. Clarkson suggère que l'intensité de la réponse CK est liée à l'intensité de tension mécanique à laquelle est soumis le muscle. Cependant dans d'autres études, il a été montré qu'après 24 heures, il y avait une augmentation de 36 % des CK après exercice excentrique, 34% après exercices isométriques et 38 % après exercices concentriques.

HORTOBAGGYI (95) compare les études avec exercices en charge (course à pied) et en décharge pour discuter l'hypothèse d'une réponse CK plus basse lors des exercices effectués en décharge. L'absence de stimulus mécanique lié à l'orthostatisme, n'a pas été vérifiée. SYMANSKI (206) retrouve une augmentation des CK après natation. Plusieurs études effectuées sur des cyclistes (autre activité effectuée en décharge) montrent une augmentation marquée dans les CK pour des efforts intenses et prolongés.

Les valeurs de CK obtenues dans ces études sont similaires à celles observées pour le marathon, la course et l'aviron. Ainsi l'augmentation post exercice n'est pas liée au stimulus mécanique. On retrouve plusieurs observations sur la variabilité de la réponse des CK après exercice. Après lésions musculaires post exercice, on trouve simplement une augmentation de l'activité CK par rapport à l'importance de la lésion comme pour la myoglobine et à les FHABP pour SORICHTER (201). CAIII FHABP ont des modifications similaires ou proche de celle des CK (110).

Pour TOTSUKA (215) les réponses des CK à l'exercice dépendent de l'entraînement ainsi que de la composition corporelle. NEWHAM (158) insistait sur l'existence de variations interindividuelles importantes avec des sujets « hauts et bas répondeurs » après exercice. TOTSUKA (215) émettait l'hypothèse d'un break point individuel pour la même charge d'exercice dépendant chez chaque sujet des caractéristiques physiques.

On ne retrouve pas de différence significative des CK pour les compétiteurs lors de l'étude effectuée sur un triathlon par Rama (180), les concentrations augmentent entre 6 et 24 heures après la course et diminuent 48 heures après s'être normalisées à 96 heures.

e) - Variations en fonction de la température

De large fluctuations peuvent aussi survenir après exercice avec la température à la chaleur ou au froid en fonction de l'altitude, situations hypobariques ou dans des situations gravitationnelles créées. Il faut donc en tenir compte dans les différents exercices pour comparer les activités enzymatiques dans des conditions extrêmes (95).

5 – Résultats des CK en pathologie

- **Rhabdomyolyse**

ADNET et HORTOBAGGY (3, 95), estiment que l'augmentation de CK retrouvée à l'effort et chez les sujets présentant une pathologie musculaire correspond à une sortie constante d'enzyme. Dans les pathologies musculaires les CK sont augmentées en permanence, il y a un dysfonctionnement du transport membranaire et une nécrose constante des cellules qui expliquerait l'élévation des CK. L'augmentation des CK est observée dans de très nombreuses pathologies en cas de souffrance cellulaire.

Le diagnostic de rhabdomyolyse repose sur la mise en évidence dans la circulation générale des composants normalement contenus dans la cellule musculaire, cette libération est soit due à la lyse cellulaire soit à des altérations de membranes de la cellule musculaires. Le diagnostic biologique repose sur le dosage des CPK et de la myoglobine (3). L'élévation de la concentration de créatine kinase (fraction MM des CK) suffit à affirmer le diagnostic. La fraction MB peut également être élevée au cours d'une rhabdomyolyse importante. Il existe un parallélisme entre l'intensité de la lyse cellulaire et le niveau d'élévation des CK.

L'utilisation du rapport CK modifiées / CK modifiées permet une nouvelle dimension dans l'évaluation des iso enzymes en pathologie, avec l'évaluation du passage dans la circulation sanguine. ANNESLEY (4) propose d'utiliser le ratio des iso enzymes comme un index pour évaluer l'activité dans la poly myosite. Le rapport d'isoforme CK3 peut permettre d'identifier la stabilité ou la détérioration ou statut d'une maladie. PANTEGHINI (166) a décrit l'utilisation du rapport CK non modifié/ modifié comme facteur prédictif précoce dans le cadre d'un infarctus avec le niveau élevé des CK1 avant la mise au point des marqueurs cardiaques de troponine.

- **Processus dégénératifs**

Des processus dégénératifs provoquent des valeurs de CK élevés (95), mais dans ce cas la vasodilatation accompagnant les lésions inflammatoires peut modifier les taux de CK (95).

- **Obèses**

Lors des programmes d'activités physiques pour obtenir une réduction de la masse corporelle chez les obèses (programme de 15 semaines et 10 semaines d'exercices avec charges) on ne note pas de modification des taux de CK et on remarque l'absence d'élévation post exercice des CK soit immédiatement soit après un exercice intense ou après la fin du programme longitudinal (95). Ceci peut s'expliquer par l'impossibilité d'assurer des efforts suffisants pour entraîner un retentissement sur l'intégrité cellulaire.

- **Rhabdomyolyse**

En cas de rhabdomyolyse per opératoire des valeurs de 1000 à 4000 UI ont été décrites (3). La concentration sérique maximale est obtenue à la 24^{ème} heure dans 70 % des cas et à la 48^{ème} heure dans 30% des cas. Rama (180) dans son étude sur les marqueurs musculaires retrouve des CK sont très élevées à 6000 UI/ L chez deux patients présentant une rhabdomyolyse aigue.

- **myopathies**

Le dosage des CK est un des éléments diagnostic des myopathies notamment pour la maladie de Duchenne de Boulogne (53,194)

Conclusion

Il y a donc beaucoup d'étiologies différentes pour une réponse similaire de CK.

L'augmentation des CK accompagne des signes fonctionnels douloureux des micro lésions musculaires présentes aussi bien chez les sujets entraînés de façon importante que des patients présentant des lésions musculaires ou cardiaques. Les causes de variabilité des CK sont nombreuses et rendent leur utilisation peu précise. Il y a une large variabilité des réponses CK par rapport à la méthodologie employée et par rapport aux propriétés des populations testées. Les facteurs responsables des variations : âge, sexe, composition corporelle, race, délai de traitement de l'échantillon, type d'exercice, durée d'exercice, intensité d'exercice, modalités de la contraction musculaire, fréquence de l'exercice, état de la condition physique, condition clinique.

Comparaison des CK par rapport aux autres marqueurs

MAXWELL (145) montre que la réponse de myoglobine après une course de 14 miles est similaire chez les sujets ayant peu d'entraînement (0 ou 4 miles tous les deux jours) par contre la réponse des CK est différente ; l'auteur estime que les CK sont moins sensibles que la myoglobine pour détecter les modifications musculaires après exercice. Les CK seraient un index pour l'intensité de l'exercice et l'adaptation à la chaleur chez des sujets bien entraînés.

A partir de 1998, l'ensemble des études discute l'intérêt du dosage des CK par rapport au troponines cardiaques, les CK constituaient le gold standard pour le diagnostic des atteintes myocardiques ischémiques a progressivement été remplacé par le dosage des troponines suivants les recommandations des sociétés savantes en 2004. En l'absence de marqueur musculaire aussi spécifique que la troponine I pour le myocarde, les CK restent un examen prioritaire en cas de lésion musculaire.

Pour un des compétiteurs dans l'étude de Rama (180) on observe des valeurs anormales de cTnI 6 heures après la course alors que les CK sont normales. Cette augmentation de cTnI peut faire évoquer une atteinte myocardique qui n'a pu être confirmée par ECG. Pour 3 des sujets les valeurs de CK et CKMB étaient augmentées par rapport à la cTnI. D'après RAMA (180) la scTnI serait un marqueur plus dynamique que les CK dont la clearance est plus longue.

VII – Les chaînes lourdes de myosine (202)

La myosine est d'un poids moléculaire de 500 000 Da qui participe à la constitution de l'appareil contractile. Sa présence dans le sang associée à des signes de lyse enzymatique présuppose à la fois une perméabilisation du sarcoplasme et une fragmentation d'éléments de l'appareil contractile (141). Un fragment de myosine est effectivement mesurable sur des échantillons sanguins, il s'agit de sous fragments de la chaîne bêta de myosine (120).

Dans le dosage immuno radiométrique développé pour servir d'appoint au développement quantitatif des nécroses myocardiques, il a été montré que ces fragments de myosine peuvent provenir du myocarde ventriculaire ou des fibres musculaires de type I (slow twitch) (120).

Ni les chaînes α ou β ne sont des protéines spécifiques du muscle (201) Il n'y a pas été retrouvé un pool de MHC soluble de façon significative dans le sarcolemme des muscles squelettiques ou du cœur et toutes les chaînes lourdes de la myosine des fibres musculaires semblent être structurellement liées. Cette protéine est attendue spécialement en cas de nécrose musculaire des fibres. Tous les dosages de MHC, décrit dans la littérature, ont des réactions croisées importantes du muscle squelettique et du muscle cardiaque. Sorichter ne retrouve pas d'augmentation après lésions musculaires squelettiques et cardiaques (202) Par contre des corrélations seraient retrouvées en RMN.

Pour Sorichter le relargage de protéines structurelles telles que la sTnl et les chaînes lourdes de myosine requiert une dégradation enzymatique et une atteinte membranaire plasmatique qui indique un dommage des fibres musculaires observées lors d'exercices excentriques en descente de pente. Les MHC augmentent de façon retardée, avec des valeurs plasmatiques tardives, peu utilisables pour un diagnostic précoce de lésions d'exercice.

Le complexe des isoformes MHC et leur expression dans le muscle strié peuvent entraîner des difficultés lors du dosage identifiant spécifiquement la lésion squelettique. En contraste MHC et sTnl sont des marqueurs précoces de lésions musculaires (201) le relargage sTnl après un effort excentrique inhabituel peut être expliqué en partie par la faiblesse du pool cytosolique de sTnl 3 à 4 % contenu dans les fibres musculaires, cependant ces mécanismes peuvent aussi être impliqués dans un relargage précoce en contraste avec la MHC, la sTnl est particulièrement sensible à la digestion de calpaïne qui peut contribuer à une augmentation précoce dans le plasma après un exercice inaccoutumé (12).

Orsetti (173) a montré que la myosine s'élevait de façon aigue au cours de l'exercice 30 % chez le sujet normal en 20 à 30 minutes, augmentant notablement dans les jours qui suivent avec des exercices intenses inhabituels et était parfois très élevé chez des sportifs explorés pour baisse de leur niveau de performance. Orsetti retrouve chez des footballeurs de première division testés à trois reprises au cours de la saison des valeurs moyennes augmentées de façon significative reflétant d'après lui l'activité cumulée réalisée dans les semaines ou les mois qui précèdent, corrélé à un état de fatigue progressif jusqu'à la fin de la saison. D'après cet auteur, la myosinémie semble confirmer la sensibilité dans la

détection des lésions musculaires consécutives à un exercice cependant la quantité d'exercice accroît considérablement la myosinémie basale. Les valeurs retrouvées au printemps trouvaient fréquemment 1000 micro unités, ordre de grandeur observé dans les infarctus. D'après cet auteur, la myosinémie ne reflète pas tant la souffrance du muscle que la sollicitation répétée dans le cas d'une activité physique intense mais non pathologique.

L'alpha actinine

Martinez-Amat (143) discute en 2005 l'intérêt du dosage de l'alpha actinine sur 33 sujets victimes d'accident. Le dosage est déterminé par Western Blot retrouve une élévation importante par rapport au groupe témoin, élévation également retrouvée pour les CK, la myoglobine et la cTnT.

VIII – Les troponines

1 – Troponine I cardiaque

Jusqu'en 1991 l'isoenzyme MB de la créatine kinase était considérée comme le meilleur test biochimique pour l'aide au diagnostic. BODOR (18) module cet avis affirmant que les CK MB ne sont pas complètement spécifiques du muscle cardiaque et qu'elles peuvent être retrouvées dans le muscle squelettique après lésions musculaires squelettiques. La quantité varie avec le degré de régénération du muscle squelettique (133). Enfin, l'augmentation de l'isoenzyme MB ne dure que deux à trois jours après la survenue de la douleur thoracique dans l'infarctus du myocarde ne permettant pas d'affirmer le diagnostic de façon retardée. BODOR (18) propose d'étudier un marqueur cardiaque plus spécifique en développant le dosage de la troponine I cardiaque. Les arguments de ce développement se basent sur le plus petit poids moléculaire de la cTnI par rapport au CKMB et la plus grande différence existant entre les marqueurs cardiaques et squelettiques dans la troponine I ainsi que le nombre d'isoformes plus bas dans le cœur par rapport à d'autres protéines régulatrices telles que le troponine T.

Pour déterminer le dosage de la cTnI, BODOR (18) utilise pour la purification de la cTnI des fragments de tissu de cœur humain congelé dans l'azote liquide immédiatement au décours d'une transplantation cardiaque. La cTnI est ensuite purifiée par affinité chromatographique selon la méthode de SYKA (207) Les sTnI et cTnI humaine canine bovine ou de lapin sont obtenus sur du tissu congelé suivant le même procédé avec sTnC de lapin sur colonne de sépharose. La sTnI est purifiée à partir d'un tissu mixte de telle sorte que les deux isoformes lentes et rapides de sTnI soient présentes dans la préparation.

L'obtention des anticorps s'effectue par immunisation de la souris : injection intrapéritonéale de 25 microgramme de TnI humaine dans un adjuvant, suivie d'injections mensuelles de rappel avec le même antigène et le même adjuvant ou du chlorure de sodium. La présence des anticorps anti cTnI est mesurée par méthode Elisa avec TnC. La liaison spécifique des TnI à la TnC immobilisée préserve la configuration physiologique de la TnI.

La production des anticorps anti TnI dans la cavité péritonéale de souris s'effectue par injection de 10⁶ cellules d'hybridome intra péritonéale par souris et par collection de l'ascite. Les anticorps de l'ascite sont purifiés par gamma bind G agarose (Nexcorps). La

pureté de chaque anticorps est vérifiée par électrophorèse sur gel d'agarose et la concentration protéique analysée. La spécificité des anticorps pour les tissus cardiaques musculaires ou l'espèce humaine, canine bovine ou de lapin a été vérifiée par immunoblotting.

La cTnI humaine a deux sites spécifiques pour le dosage immunoenzymatique, deux AC de souris 2B1.9 et 2F6.6 ont été utilisés par Bodor (18) pour les deux dosages des deux anticorps spécifiques de la cTnI humaine et ont montré leur absence de réaction avec la sTnI en Elisa ou Western blot

Pour effectuer le dosage de cTnI, la concentration inconnue de cTnI est calculée à partir de la courbe standard ;quand les échantillons contiennent plus de cTnI que la plus haute concentration de la calibration on procède a une dilution pour reconstruire le dosage .

La reproductibilité du dosage a été testée à partir de 12 dosages consécutifs, la dose minimum détectable a été vérifiée en utilisant deux lectures d'absorbance de la cTnI humaine, pour calculer la moyenne d'absorbance du zéro standard (18).Bodor insiste sur l'intérêt du dosage de cTnI qui ne présente pas de réaction croisée avec la sTnI et permet d'éliminer une confusion entre les lésions musculaires et cardiaques non discriminée dans le cas du dosage de CK chez des patients présentant une double atteinte. Il signale également l'intérêt du maintien prolongé dans le sérum de ce marqueur pour les diagnostics tardifs.

C. LARUE (121) utilisant une technique de production d'anticorps contre la cTnI à partir d'hybridation de lymphocytes a permis la mise au point d'un kit cTnI avec les équipes Sanofi Pasteur.

Certains AcMs ont été classés comme spécifiques de la cTnI humaine et ont permis l'élaboration d'un dosage immunoenzymatique spécifique de la cTnI humaine.

H2N-Ala-Asp-Gly-Ser-Ser-Asp-Ala-Ala-Arg-Glu-Pro-Arg-Pro-Ala-Pro-Ala-Pro-Ileu--Arg-Arg-Arg-Ser-Ser-Asn-Tyr-Arg-Ala-Tyr-Ala-Tré-Glu-OH

Ce peptide est l'équivalent du terminal aminé de la cTnI humaine mis en évidence par Vallins en 1990; le peptide est utilisé pour aider à caractériser l'épitope qui va réagir avec l'anticorps.

Le couple d'AcMs utilisés comprend AcM8E1 en capteur et AcM 11E12 en traceur. Les autres AcMs reconnaissent une région épitopique présente à la fois sur la cTnI et sur la sTnI. Ils reconnaissent donc les deux isoformes.

La commercialisation de plusieurs automates a permis de très nombreuses études cliniques pour la discussion des indications des différents marqueurs cellulaires myocardiques. En 1996, Marteau (142) fait le point dans la Revue Française des Laboratoires sur « un nouveau marqueur, la cTnI, dans le dépistage de la nécrose cardiaque : évolution après quelques mois d'expérience. Il décrit les avantages du kit Stratus Troponine I assay. L'auteur affirme que ce marqueur est fiable si le prélèvement plasmatique est correct. Il estime que le développement de ce dosage devrait faire diminuer l'intérêt du dosage des activités sériques de CK MB. Il reconnaît à la cTnI sa grande spécificité et propose un nouveau dosage deux heures après la première évaluation s'il n'y a pas de diagnostic de certitude au premier prélèvement effectué peut être trop précocement.

Prellwitz (175) présente les premiers résultats comparatifs entre cTnI et cTnT sur des pathologies très différentes : post opératoires, pathologies musculaires chroniques (dermatomyosites, myopathies de Duchenne), infarctus du myocarde, en insistant sur l'importance de différencier la réponse des marqueurs dans l'angor stable ou instable. Berny (14) remarque que les CK étaient les marqueurs de référence jusqu'en 1998 et reconnaît les avantages de la cTnI (excellente spécificité pour le myocarde, concentration circulantes très faibles chez le sujet sain et persistance 7 à 10 jours après nécrose permettant un diagnostic rétrospectif)

En 1998, Christenson (40) publie une étude comparative sur 114 patients entre le dosage de cTnI par système Access et système Stratus, montrant la meilleure spécificité des dosages de cTnI par rapport aux dosages de CK et mettant en évidence les différences entre les deux kits de dosage.

A partir de 1999, on relève de très nombreuses études comparatives entre les CK et la cTnI et leurs indications dans la pathologie cardiaque. Le cahier des charges des marqueurs myocardiques est progressivement établi : présence à haute concentration dans le myocarde, absence dans les autres tissus, relargage rapide après lésions myocardiques ; présence prolongée dans le plasma, dosage fiable, rapide, sensible. Les publications discutent les éléments clinico biologiques permettant de mettre en place des arbres décisionnels en cas de douleur thoracique. Les études notent cependant l'absence d'élévation des troponines cardiaques avant la troisième heure et la nécessité d'attendre le pic maximum présent à la 6^e heure. Les auteurs note également l'absence d'élévation en cas d'angor instable et l'obligation de ne pas éliminer le diagnostic en cas de normalité des résultats. Apple (5) compare la spécificité cardiaque des dosage de CKMB, cTnI et cTnT et confirme la spécificité des ces deux derniers marqueurs cardiaques. La spécificité myocardique est de 100% pour la cTnI tandis qu'il existait un risque de faux positif avec le dosage cTnT avec le kit Roche en 1999.

La même année, Pantéghini (166) présente les recommandations du comité de standardisation des Marqueurs de lésions cardiaques et les « guidelines internationales » pour l'utilisation des marqueurs. D'après ce groupe de travail la cTnI représente la meilleure détection des lésions myocardiques mineures. La fenêtre diagnostic est de 4 à 5 heures après les premiers symptômes évocateurs d'infarctus par rapport aux CKMB dont l'élévation est notée 3 à 48 heures après le début des symptômes. Ils recommandent également la détermination précise des limites de chaque kit.

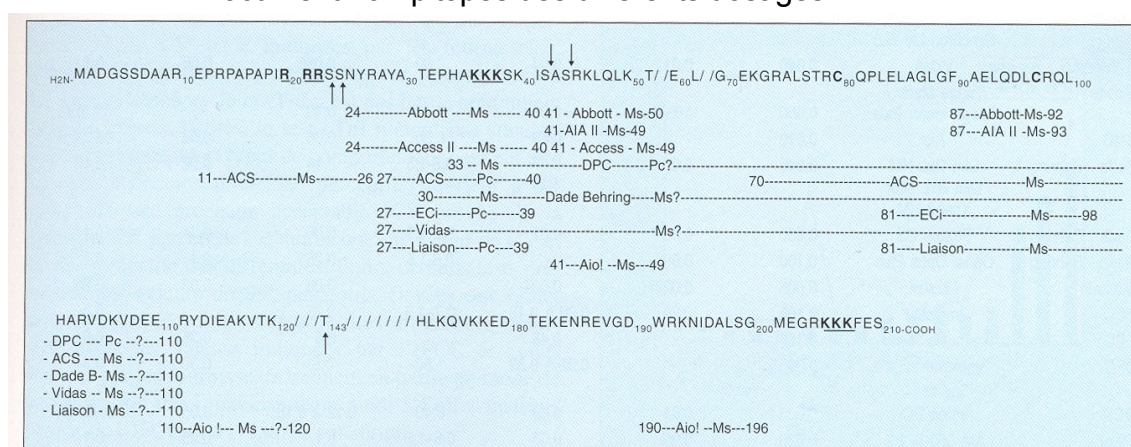
Oh (163) décrit en 2000 le dosage de cTnI selon une technique entièrement automatisée avec l'ACS 180 permettant un dosage effectué en 20 minutes et une confirmation biologique très rapide en cas de suspicion d'infarctus. Daguspta (51) étudie les différents kits et techniques de dosage en évaluant l'automate ACS180 (Bayer Diagnostic) par rapport aux analyseurs Opus Dade Behring et AxSYM Abbott. L'auteur insiste sur le manque de standardisation des concentrations de troponine I qui peuvent varier dans un rapport de 1 à 4.

Bionda (16) en 2005, discute les comparaisons analytiques de trois trousse de dosage de troponine I. L'auteur remarque que de nombreuses trousse de 1^e, 2^e, 3^e génération sont disponibles en 2004 pour le dosage des troponine I et T. Il propose de comparer les performances analytiques de deux trousse de deuxième génération et troisième génération et de la trousse de dosage de TnT ; il vérifie par cette étude la spécificité et la sensibilité données par les fournisseurs. Il estime qu'il est plus difficile de comparer les résultats entre

cTnI et cTnT et retrouve des faux positifs et faux négatifs chez des patients atteints de pathologie complexe.

En 2005, Capolaghi (33) publie les recommandations sur la prescription, le dosage et l'interprétation des troponines cardiaques établies par le travail du Groupe de travail mixte « Troponines » (Société Française de Biologie Clinique- Collège National Biologiste des Hopitaux, Société Française de Cardiologie, Société Francophone de Médecine d'Urgence et GERBAP « groupe marqueurs cardiaques de l'AP-HP). Ils remarquent que depuis la description initiale des premiers dosages de troponine T et de troponine I (17), aucune recommandation française n'a été émise sur les bonnes pratiques de l'utilisation de ces molécules dans les syndromes coronariens aigus. L'utilisation des différents réactifs disponibles créerait une grande confusion dans l'interprétation de ce paramètres compte tenu de l'hétérogénéité des résultats des différentes techniques de dosage.

Document 26 Epitopes des différents dosages



Le groupe de travail a évalué les matériaux de référence étalon primaire de 13 fournisseurs et testé ces étalons sur 15 systèmes de dosage de troponine I cardiaque. Ils détaillent les recommandations dans le cadre du diagnostic de l'infarctus du myocarde, de la stratification décisionnelle dans chaque situation clinique (algorithme de prise en charge en urgence), nature du tube de prélèvement, stabilité des échantillons, contrôle qualité, spécificité et conditions optimales du dosage de la troponine cardiaque (33).

Tableau 1. Offre industrielle pour le dosage quantitatif de la troponine. Données des fournisseurs au 1^{er} janvier 2005.

Société	Appareil	Limite de détection µg/L	97,5 ^e percentile µg/L	99 ^e percentile µg/L	Seuil ROC IDM	CV 10 % µg/L	CV 20 % µg/L	Norme fabricant µg/L
Abbott Diagnostic	AxSYM 2 ^o G (nov 2004)	< 0,02	-	0,04	0,4	0,16	-	0,16
Abbott Diagnostic	Architect	< 0,01	-	0,012	0,3	0,032	-	0,032
Bayer Health Care Diagnostics Division	ACS 180 SE Advia Centaur	0,030	0,07	0,15	1,00	0,40 0,33	0,18 0,15	0,1-1
Beckman Coulter	Access / Access 2 UniCel DxI 800 Synchron Lxi 725	0,004	0,03	0,04	0,50	0,06	0,03	0,06
BioMérieux Biosite	Vidas Triage Meter / Triage Meter Plus	0,040 0,050	0,01 < 0,05	0,04 < 0,05	0,80 0,40	0,085 0,40	0,06 -	0,1 0,4 IDM
BMD	Aio	0,010	-	0,03	0,30	0,06	0,03	0,06-0,3
Dade - Behring	Dim RxL HM Dim RxL Max Xpand HM	0,040	0,05	0,07	0,6-1,5	0,14	0,08	0,14
Dade - Behring	Stratus CS	0,030	0,06	0,07	0,6-1,5	0,06	< 0,04	0,14
Dade - Behring	Opus/ Opus Plus	0,100	0,09	-	0,6-1,5	0,25	< 0,1	0,4
Diasorin	Liaison	0,005	0,027	0,034	-	0,06	0,03	0,06
DPC	Immulite	0,100	0,29	0,39 à 0,48	0,7-1,5	0,25	-	0,5
DPC	Immulite Turbo	0,150	-	0,48	-	0,6	0,35	0,5
DPC	Immulite 2000	0,200	-	0,32 à 0,39	1,50	0,5	0,30	0,4
OCD	Vitros ECI	0,038	0,04	0,08	0,40	0,12 à 0,18	0,05	0,08-0,4
Tosoh Bioscience	AIA 600 II, 21, 1800	0,020	0,06	0,08	0,6-1,5	0,1	0,06	0,1
Roche Diagnostics	Elecsys	0,010	< 0,01	< 0,01	0,10	0,03	0,01	0,03-0,1

Document 26

Techniques de dosages automatisées et kits (33)

D'après ce groupe de travail, il est clairement démontré que les troponine I et T cardiaques possèdent le même comportement avec les différentes trousse actuellement commercialisées et ceci indépendamment de la pathologie étudiée (33), à l'exception de deux cas cliniques : l'insuffisance rénale et les poly dermatomyosites.

BONNER (20) discute l'intérêt de la mesure de la cTnI dans l'évaluation des lésions myocardiques au décours immédiat de chirurgie cardiaque après ischémie –reperfusion et a constaté une absence d'élévation quand il y avait un facteur IgG dans le sérum du patient.

Oddo (162) retrouve un taux de cTnI anormalement élevé à 49 ng/ml pour une valeur seuil d'infarctus de 1,5 ng/ml alors que les autres paramètres biologiques sont normaux chez un patient présentant un épisode de dyspnée aigue. Après vérification, il retrouve la présence d'une IgM de spécificité antisouris de type HAMA ayant entraîné une interférence sur le couple anticorps fixé et anticorps marqué. Normalement, l'addition d'agents bloquants dans les réactifs d'immuno analyse permet d'éviter ce genre d'interférence. Dans ce cas, le taux d'agent bloquant s'est avéré insuffisant dans les kits troponine alors qu'ils étaient en quantité plus importante dans les kits CKMB. Depuis, un nouveau kit de dosage a été proposé comportant des agents bloquants en plus grande quantité. L'origine de l'IgM produite a été discutée par rapport à une infection récente du patient à Escherichia Coli. D'autres interférences possibles ont été décrites pour les phosphatases alcalines, le facteur rhumatoïde et les anticorps hétérophiles

Une valeur particulièrement élevée de troponine I cardiaque a également été décrite par Corne (44) chez un patient présentant un infarctus. L'absence d'élévation des CK et des

troponine avant la 8^e heure a été suivie d'un pic à 4471 μ g/L. Un seul cas dans la littérature a décrit une valeur aussi élevée. Les vérifications sur différents automates confirment cette élévation, le retard d'élévation pouvant s'expliquer par l'occlusion complète de la coronaire gauche. Selon l'auteur, la limitation du flux sanguin dans les artères coronaires a probablement entraîné une accumulation de marqueurs. L'angioplastie a permis une reperfusion brutale de la zone de nécrose cardiaque avec un phénomène important de relargage des cTnl. Si il est aujourd'hui reconnu que le risque cardiaque est proportionnel à l'élévation des troponines, deux seuils sont connus : le premier définit la valeur seuil d'une population de référence indemne de pathologie cardiaque, le deuxième est un seuil décisionnel de l'infarctus du myocarde et est propre à chaque technique de dosage. Ce cas décrit par Come montre qu'aucune limite maximale ne peut être déterminée (44).

Résultats en pathologie

Infarctus du myocarde

Bodor (17) a présenté une des premières séries de résultats de cTnl sur 159 patients présentant un infarctus. C.Larue après mise au point du kit Sanofi pour la cTnl a étudié l'intérêt de ce marqueur dans l'infarctus précoce (119).

D'après Capolaghi et le groupe mixte d'experts (33) l'intérêt du dosage de la cTnl pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde n'a plus à être démontré. « L'élévation de la concentration de troponine I circulante au delà du 99^e percentile des valeurs observées dans une population de sujets témoins (avec un coefficient de variation du dosage de moins de 10%) associé à des signes d'ischémie fait partie intégrante de la définition de l'IDM telle qu'elle apparaît dans les dernières recommandations de l'European Society of Cardiology et de l'American College of Cardiology» Même si le marqueur n'a pas la libération la plus précoce au cours de la nécrose myocardique sa cardiopécificité et sa persistance plusieurs jours dans le sang en font un outil incontournable dans la démarche diagnostic(33).

Document 27

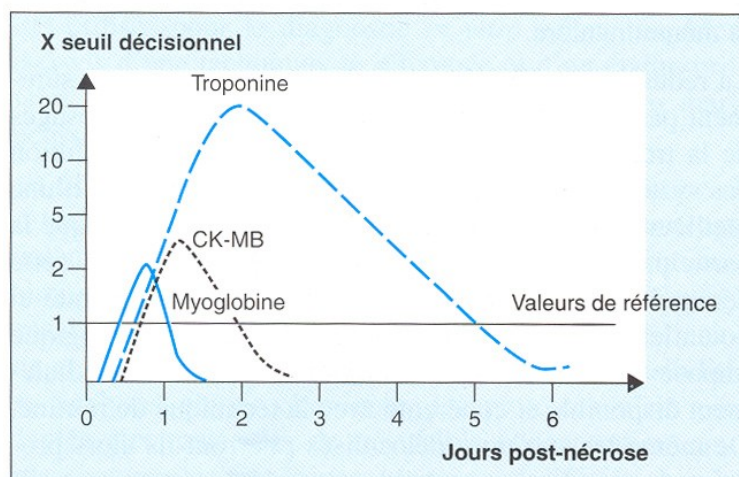


Figure 4. Cinétique des marqueurs cardiaques dans l'IDM.

Les niveaux de cTnl sont détectés de 3 à 6 heures après le début de la douleur. L'élévation précoce vers la 4^e heure correspond au stock cytosolique, le pic de 12 à 18 heures (suivant les auteurs) est du à la lyse de l'appareil contractile témoin de la nécrose irréversible ; ils peuvent rester élevés 4 à 9 jours après infarctus du myocarde (20).

Myocardite

Smith (200) discute l'intérêt du dosage de la cTnI dans le diagnostic et la surveillance des myocardites. Le diagnostic par biopsie endomyocardique étant une méthode diagnostic invasive. Pour l'auteur, la détection de la lésion myocardique par cTnI est supérieure au dosage des CK mais la comparaison avec les résultats des scintigraphies anti myosine nécessitait une étude statistique sur un nombre plus élevée de cas. Greaves (84) montre l'intérêt du dosage des troponine I et T sur une population de 152 malades présentant une sérologie positive au virus influenzae associé à des signes de myocardites (10%). Dans 12 % des cas les anomalies cliniques étaient décelables à J1.

Chirurgie sous circulation extracorporelle

Cauliez (35) discute l'intérêt du dosage de la cTnI dans la surveillance post-chirurgicale cardiaque pour le dépistage des infarctus à 24 heures de l'intervention. Les concentrations de marqueurs musculaires cardiaques sont d'autant plus importantes que la durée du clampage a été plus longue. L'auteur établit une valeur seuil de 7µg/L pour le diagnostic d'infarctus peri-opératoire soit 7 fois la valeur seuil en cardiologie médicale. Ce seuil de positivité présentant un facteur de variation en fonction du kit utilisé.

Transplantation cardiaque

Fiocchi (71) discute la cinétique différente des marqueurs myocardiques chez un patient présentant une myopathie de Becker associée à une cardiomyopathie ayant nécessité une transplantation cardiaque. La spécificité myocardique de la cTnI est particulièrement importante dans ce cas, la cTnI restant normale alors que les CK et la myoglobine demeurent élevées corroborant l'atteinte musculaire squelettique persistante.

Rama (180) a étudié chez 6 transplantés cardiaque en cours de rééducation soumis à un test de pédalage avec échauffement de 6 minutes à 20 watts puis protocole incrémenté de 10watts / minute ; il ne détecte pas d'augmentation de cTnI dans ce groupe de transplantés cardiaques au décours de la rééducation.

Pathologies hématologiques

Les anthracyclines font partie des protocoles de chimiothérapie dans différentes pathologies hématologique et dans certains protocoles de greffe de moelle. Les anthracyclines sont connues pour le risque de cardiomyopathies secondaires pouvant être responsables d'insuffisance cardiaque en fonction de la dose cumulative. Missov (151) a étudié la possibilité de surveillance de souffrance myocardique avec le dosage de cTnI ; d'après l'auteur, le dosage de la cTnI permet une détection des signes précoces d'atteinte myocardique sous anthracyclines et constitue un outil peu contraignant dans la surveillance des complications thérapeutiques de ces pathologies oncologiques.

Rhabdomyolyse

Rama (180) a dosé les sérums prélevés au cours d'accident et de polytraumatismes chez deux patients présentant une rhabdomyolyse aigue. On ne détecte pas de cTnI dans le sérum des deux patients hospitalisés pour rhabdomyolyse

Dosages de cTnl à l'exercice

KOLLER (108) discute le diagnostic de lésions myocardiques sur marathon (nécrose focale myocardique à l'effort épuisant) en l'absence de pathologie cardiaque telles que atteinte coronaire et hypertrophie ventriculaire. Il étudie les résultats de cTnl et cTnT chez 19 marathoniens après le marathon de Berlin. Il observe une augmentation modérée de cTnl (0,7 microgramme) et de cTnT 1 microgramme par litre. Mais les prélèvements auraient été effectués plusieurs semaines après compétition, ce qui ne correspond à rien par rapport à la notion de microlésions post effort qui ont fait l'objet de très nombreuses publications depuis. Par contre chez un sujet de 51 ans, ils n'éliminent pas la possibilité d'ischémie myocardique silencieuse toujours envisageable.

Ces hypothèses de possibles lésions myocardiques post effort intenses ont également été étudiées par BONETTI (21) chez 25 cyclistes professionnels participant au Tour d'Italie. Il ne retrouve ni augmentation des troponine T cardiaques ni augmentation des CK.

CUMMINS (47) ne retrouve pas d'augmentation significative de cTnl après un marathon sur 11 sujets. Laslett (117) a suggéré qu'un exercice prolongé peut induire des lésions myocardiques infracliniques même chez les athlètes sans symptômes, cette affirmation est exclusivement basée sur une Tnl augmentée après exercice. Après vérification des dosages avec un marqueur de seconde génération, on ne retrouve pas d'augmentation, la cTnl est normale.

RAMA (180) a étudié la cTnl après triathlon et n'observe pas d'augmentation de ce marqueur chez 63 sujets sains. Par contre, il décrit une augmentation de cTnl chez un des compétiteurs à la fin de la course et 6 heures.

Au cours de cette étude, il enregistre la cinétique de la Tnl squelettique au décours du triathlon : les scTnl augmentent 6 heures après la fin de la course la moyenne de concentration est de $62 \pm 139 \mu\text{g/L}$; ces concentrations sont notablement augmentées 24 heures après la course et retombent aux valeurs de base 48 heures après. Deux sujets présentent des hautes concentrations $30 \mu\text{g/L}$ et $60 \mu\text{g/L}$.

Chez les gymnastes, Rama (180) ne retrouve pas de concentrations décelables de cTnl pour l'ensemble des sujets à l'exception de deux d'entre eux. Deux dosages consécutifs ont confirmé une cTnl de $2 \mu\text{g/L}$; d'après Rama (180) un autre sujet présentait une variation croissante avec l'intensité de l'effort, avec des plages de concentrations allant de 0,7 à $7 \mu\text{g}$ par litre en fin d'exercice. Mais les conditions de conservation du sérum lui font admettre des réserves sur ces résultats. Il conclut que la cTnl est soit nulle, soit détectée au seuil limite diagnostic, donc négligeable au regard des concentrations observées pour la scTnl

Rama note sur les dosages effectués sur un groupe de 10 footballeurs professionnels au cours d'un test d'effort sur bicyclette que la cTnl n'a pas été détectée sur l'ensemble des sujets à l'exception de deux cas. Un dosage a été retrouvé positif à $0,1 \mu\text{g/L}$, la positivité du sujet n'a pu être confirmée du fait du faible volume de prélèvement. Rama considère donc que les cTnl sont soit nulles soit considérées comme négligeables (180).

2 - Troponine I squelettique

Immunodosage scTnI : Application de l'immunodosage scTnI à la détermination de la concentration de sTnI dans un sérum humain.

C. LARUE (121), M, LAPRADE , C,CALZOLARI ET D.RAMA (119,121) ont publié une technique de dosage de la sTnI à partir de l'étude des AcMs classés en fonction des différentes régions épi topiques reconnues sur la molécule de cTnI et de sTnI. Les travaux a partir des 40 anticorps contre la cTnI mis en évidence au sein du laboratoire ont permis de sélectionner le couple d'AcM 8E1 et 10F2 afin de l'utiliser dans un dosage immunoenzymométrique permettant de détecter les isoformes cardiaques et squelettiques

Rama par la méthode spot a précisé les épitopes reconnus par les anticorps 8E1 et 10F2 11E12 sur les différentes isoformes de la TnI

Deux couples d' AcMs ont été sélectionnés :

- Celui utilisant l' AcM 8E1 en capteur et l'AcM 10F2 en traceur
- Celui utilisant l' AcM 8E1 en capteur et l'AcM 11H10 en traceur

Le dosage de la scTnI qui reconnaît aussi la cTnI a permis d'établir une fonction d'étalonnage de la sTnI. L'utilisation des étalonnages en sTnI dans le dosage scTnI et en cTnI avec le dosage cTnI permet de déterminer en parallèle les concentrations de sTnI et de cTnI dans un sérum donné quelque soit le ratio des isoformes. Les conditions basales de sTnI circulantes en l'absence d'élévation pathologique sont élevées ($\geq 1\mu\text{g/L}$) et le niveau de cTnI circulante s'il existe peut être négligé sans perte significative de précision.

2 cas de figure possible :

- Soit la concentration obtenue avec scTnI élevée et cTnI négatif : le dosage scTnI détermine strictement la concentration de sTnI.
- Soit la concentration déterminée avec le dosage scTnI est élevée avec un dosage cTnI positif, il faut rechercher une lésion myocardique.

sTnI en pathologie

Sur une population de 6 transplantés cardiaques en rééducation, Rama (180) on observe une sTnI basale sur une plage de concentration sérique de 0,25 à 3 $\mu\text{g/L}$. La variation de sTnI chez les transplantés n'est pas significative, le niveau de relargage de la sTnI se situe dans une fourchette de valeur comprise entre 1,69 et 4 $\mu\text{g/L}$.

sTnI à l'exercice

La distribution tissulaire de la sTnI pourrait être similaire à celle de la cTnT qui est de à 92 % sous forme de protéine liées aux myofibrilles, 8% sous forme cytoplasmique. La cTnI cytoplasmique a été évaluée à 2, 8 % du cœur humain (5).Le niveau d'activité musculaire chez les sportifs explique que la fraction cytosolique des athlètes soit plus importante compte tenu de la masse myocardique. La libération de sTnI serait liée à la typologie des fibres sollicitées

Dosage de sTnl chez les sujets sportifs

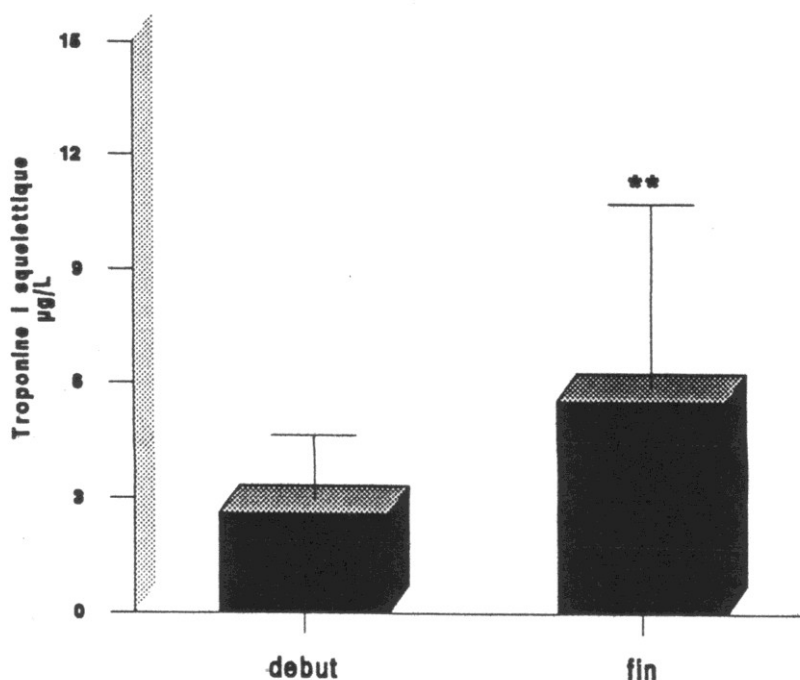
Triathlon

Aucours d'un triathlon, Rama a étudié les cinétiques de sTnl ; les concentrations basales de sTnl s'échelonnent de 0,8 à 64 µg/L. Deux sujets présentent une sTnl basale élevée à 30 et 64 µg/L, Rama (180) observe une cinétique de variation de la sTnl avec un pic se situant entre 6 et 24 heures après l'arrêt de l'effort. On obtient des concentrations très élevées 27 à 500 µg/L de sTnl. La variation de sTnl était hautement significative à l'arrivée à 6H et à 24 heures. Deux et quatre jours après la course, la variation de sTnl n'était plus augmentée. La valeur du pic de concentration de la sTnl a été observée 6 heures après l'arrivée avec une moyenne des concentrations de sTnl de 62 ± 139 µg/L, la sTnl diminue 24 heures après l'arrivée avec des valeurs moyennes de 28 ± 54 µg/L et retrouve son niveau basal 48 heures après. Un des compétiteurs a présenté des variations de 70 à 277 % à l'arrivée, 1200 % à 6 heures et 190 % à 24 heures après l'arrivée.

Gymnastique

Rama (180) a étudié les dosages au repos des troponine I squelettiques sur un groupe de gymnastes appartenant à un centre de haut niveau et soumis à un entraînement intensif de plus de 20 heures par semaine. Il retrouve des valeurs significativement plus élevées en moyenne pour le groupe en fin de saison. Mais il n'y a pas eu de corrélation avec les exercices musculaires des jours précédents ni la notion d'exercices excentriques dans les jours précédents les prélèvements. On ne peut pas discuter la relation entre microlésions musculaires et élévations de ce marqueur.

Document 28



Evolution (Moyenne + écart-type) des concentrations plasmatiques basales des troponines I squelettique (sTnl) et cardiaque (cTnl) de jeunes gymnastes (n = 13) (180).

Tableau VIII

Comparaison des concentrations plasmatiques basales des troponines I squelettiques et cardiaques en début et fin de saison d'entraînement de gymnastique (180)

Sujets	sTnl ($\mu\text{g/l}$) début de saison	sTnl ($\mu\text{g/l}$) fin de saison	cTnl ($\mu\text{g/l}$) début de saison	cTnl ($\mu\text{g/l}$) fin de saison
1	3.35	6.5	0	0
2	3.35	5.7	0	0
3	1.2	2.3	0	0
4	0.9	2.6	0	0
5	0.7	0.97	0	0
6	3.1	6.6	0	0
7	1.8	2.1	0	0
8	6.7	8.7	0	0.2
9	2.8	20	0	0
10	3.35	4.7	0	0
11	0.4	4.3	0	0
12	3.1	3.3	0	0
13	3.25	4	0	0

La réponse des gymnastes a ensuite été étudiée au repos à l'effort et en récupération lors d'un protocole d'effort maximale sur bicyclette ergométrique.

Tableau IX

Evolution des concentrations plasmatiques de la troponine I squelettique en $\mu\text{g/l}$ au décours d'un exercice musculaire standardisé de pédalage sur cyclo-ergomètre (85% de la fréquence cardiaque théorique) chez les jeunes gymnastes (180)

Temps de prélèvement	15' avant effort	Début effort	Arrêt de l'effort (effort de 15')	10' après arrêt de l'effort
1	6.8	7.2	7.5	6.9
2	7.9	7.2	9.1	7.2
3	0.8	0.8	0.9	0.9
4	2.9	5.5	5.3	6
5	3.1	3.1	2.8	3.4
6	3.7	4.1	4.2	5.4
7	4	3.4	4.7	3.3
8	2.8	2.2	2.8	2.5
9	2.8	3.7	5.6	3.4
10	5.7	4.4	3.9	4.6
11	4.6	4.1	4.5	4.5
12	7.1	7.4	7.2	7.3
13	1.3	Nd	1.4	1.8
14	20	21.7	26.6	21.8
15	6	4.8	4.8	5.7
16	2.6	1.5	4.3	4
17	0.9	1	0.9	0.7
18	1.2	2.8	2.5	1.5
19	1.6	3.4	2.8	2.6
20	1.8	1.7	1.3	2.2
21	0	0	0	0
22	0	0	0	0
23	1.3	2.2	1.9	2.3

Nd : volume de sérum en quantité trop faible quantité non déterminée

Chez les jeunes gymnastes, ils observent une sTnI basale s'échelonnant de 0 à 9 µg/L excepté pour un sujet ayant présenté à chaque dosage de hautes concentrations basales de sTnI, à 20 µg/L, s'élevant à l'exercice à 26,6 µg/L et revenant à sa concentration basale élevée. Rama retrouve des valeurs comprises entre 3 et 4 µg/L mais ne constate pas d'augmentation des valeurs d'effort de sTnI au cours d'un test d'effort sur cycloergomètre. Le niveau basal élevé des deux triathlètes et des gymnastes hauts répondeurs pourrait être une réminiscence des entraînements des jours précédents le protocole malgré une interruption de 4 jours imposée avant le protocole.

Football

Dix footballeurs professionnels de 1^o division ont été soumis à un test d'effort de pédalage sur cycloergomètre pendant 25 minutes, avec un plateau de 15 minutes maintenu à 85 % de la fréquence cardiaque maximale théorique,

Au niveau de la sTnI, une plage de concentration sérique allant de 1 à 8 µg/L représente un niveau de libération supérieur au groupe des 63 sédentaires témoins. A l'effort, la variation de sTnI chez les footballeurs n'est significative, elle oscille entre 3 et 4 µg/L et ne montre pas d'élévation paroxystique pendant l'exercice aigue. Rama (180) ne retrouve aucune corrélation par rapport à la puissance ou par rapport aux CK.

Tableau X

Evolution des concentrations plasmatiques de la troponine I squelettique en µg/L au décours d'un exercice musculaire standardisé de pédalage sur cyclo-ergomètre (85% de la fréquence cardiaque théorique) chez 10 footballeurs professionnels (180)

Temps de Prélèvement	-15 mn avant effort	Début effort	10 mn	20 mn	25 mn (arrêt de l'effort)	10 mn (après arrêt effort)
1	5.3	5.2	5.4	4.8	5.2	5.1
2	2.8	2.7	2	2.5	2.7	1.8
3	4.1	3.9	3.9	3.9	4.2	3.8
4	Nd	8	8.04	8.9	8.5	8.5
5	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8
6	3.2	1.3	Nd	Nd	3.3	1.9
7	5.8	3.6	5.2	6	5.8	6.4
8	1.9	1.9	2.2	2.3	2.1	2.2
9	0.6	0.4	0.5	0.6	0.6	0.5
10	0.8	0.7	0.7	0.5	0.7	0.5

Nd : volume de sérum en quantité trop faible quantité non déterminée

Ski

Koller (108) a étudié les réponses des CK et des sTnI lors des entraînements de l'équipe autrichienne de ski lors de sa préparation automnale. Il a comparé la réponse des marqueurs musculaires sur des exercices de course sur plat et exercices excentriques en descente. Il retrouve des valeurs élevées de sTnI pour les entraînements en descente alors qu'il n'y a pas d'augmentation significative de la sTnI lors des exercices de course sur plat.

3 - cTnT

Les cTnT ont été retrouvées augmentées chez 19 participants au marathon de Berlin en 1990, les troponines ont été mesurées plus d'un mois après la course, on n'a pas pu effectuer d'examens cardiologiques supplémentaires. (17). Laslett (117) retrouvait des valeurs élevées après effort chez des marathoniens mais après vérification, il disposait d'un kit cTnT de première génération qui montrait des réactions croisées avec la troponine T squelettique. La vérification avec un kit troponine T de seconde génération n'a pas retrouvé d'augmentation.

Bonetti (21) discute les hypothèses émises en 1992 sur le risque pour les athlètes de développer des lésions myocardiques même en l'absence d'athérosclérose coronaire ou d'hypertrophie ventriculaire. Ces hypothèses reposaient sur la possibilité de l'existence de nécroses focales myocardiques pouvant conduire à une fibrose focale sans signes électriques. L'intérêt des marqueurs myocardiques dont la troponine T était discuté, les contrôles effectués par Bonetti sur le Giro ne retrouve pas d'augmentation significative des dosages de TnT. Si pour certains coureurs le taux n'est pas nul, cela peut s'expliquer par une modification de perméabilité membranaire sans relation avec un événement ischémique. Cela peut aussi être expliqué par le relargage d'une petite fraction de TnT à partir du pool cytosolique libre des cellules musculaires cardiaques.

IX- Les marqueurs de l'inflammation

Production de cytokines au niveau de site inflammatoire.

D'après CAVAILLON (36) l'inflammation est déclenchée par toute agression pouvant léser les cellules, l'intensité de la réponse est corrélée à la capacité d'activer localement les réactions de défense comme le système du complément, la sécrétion de cytokines, la libération de médiateur lipidiques et des radicaux libres du stress oxydatif. Les signaux d'activation précoce immédiat sont pris en relais par les cytokines libérées par les leucocytes et les cellules endothéliales activées. La réponse inflammatoire produit elle-même des lésions qui détruisent la paroi vasculaire et les tissus adjacents par activation d'enzymes hydrolytiques. Cette production et cette activation sont régulées par les cytokines. La réponse inflammatoire aiguë permet à l'organisme de contenir et d'éliminer les agents infectieux ou les composés étrangers dans les tissus grâce à l'infiltration lymphocytaire.

La présence de cytokines dans les liquides biologiques environnants un foyer infectieux ou inflammatoire a été détecté en 1982 par quantification de l'activité biologique de l'IL1 sur des pathologies inflammatoires. La présence de TNF a été révélée dans les tissus environnants, IL1 présente non seulement dans l'environnement immédiat du site de l'inflammation mais également dans la circulation générale au cours des arthrites rhumatoïdes par exemple. La détection de cytokines dans les liquides physiologiques et dans le plasma reflète la production excessive de ces cytokines ou une saturation des sites récepteurs ou une diminution de leur expression. La présence de cytokines comme l'IL1 et le TNF α a été décrite dans le cas de pathologie inflammatoire pulmonaire ou digestive. Les ARNm de ces cytokines ont été directement mis en évidence dans les tissus sièges des foyers inflammatoires. L'IL1 et le TNF α jouent un rôle fondamental dans la genèse de la réaction inflammatoire dans son auto-entretien et dans la boucle de rétro-inhibition impliquant la production d'ACTH par cette boucle génère une production de glucocorticoïdes qui sont puissants inhibiteurs de la synthèse de cytokines.

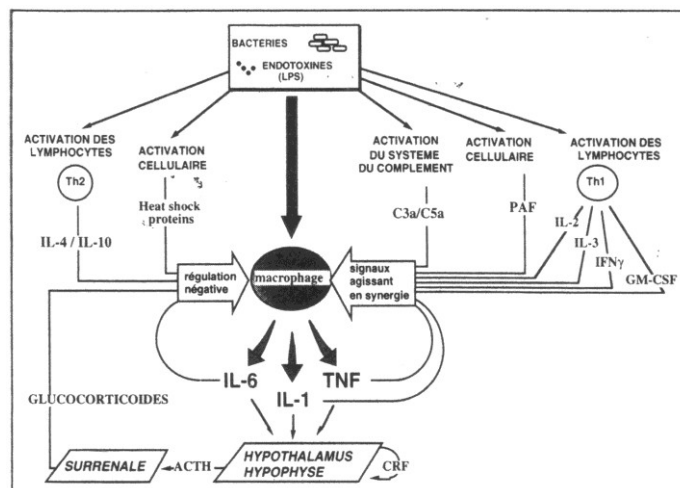
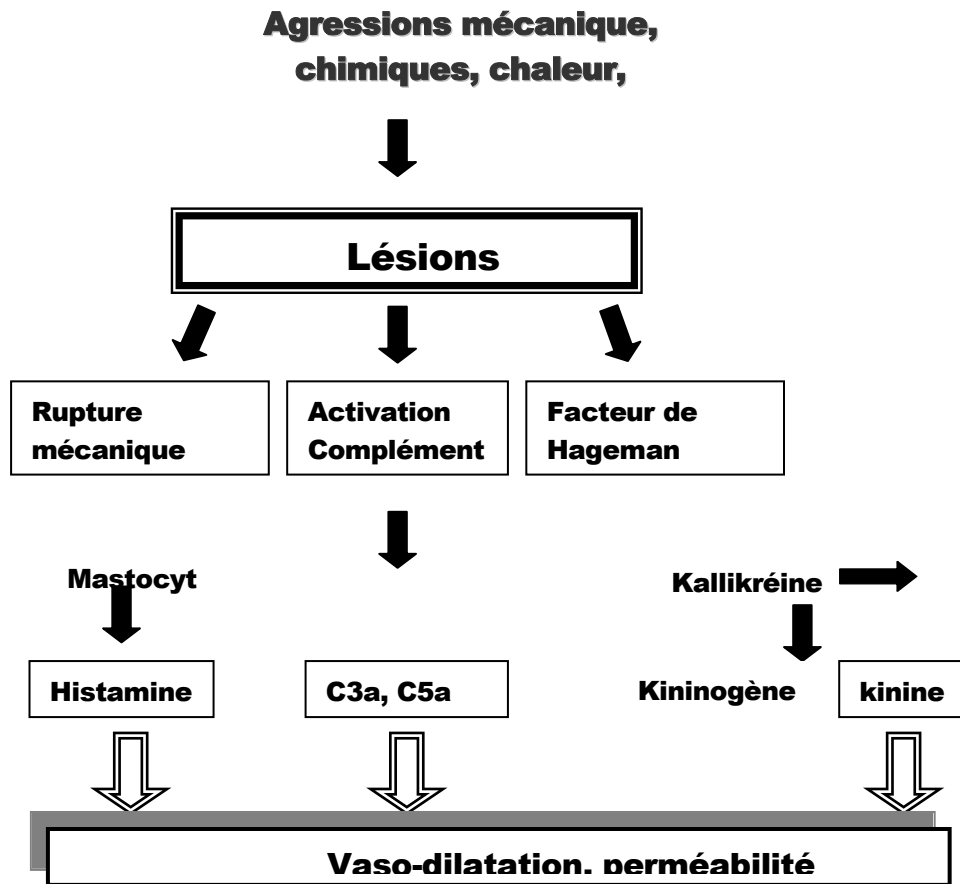
L'IL1 et le TNF α provoquent la synthèse d'IL6 et de facteurs chimiotactiques comme les molécules de la famille d'IL8 par les macrophages. Les molécules chimiotactiques participent au recrutement cellulaire du site inflammatoire et à l'activation des cellules.

Dans l'inflammation, les cytokines jouent un rôle dans l'homéostasie des cellules des tissus lors des processus inflammatoires ou des réponses aux agressions microbiennes ; la production de certaines d'entre elles peut être accrue de façon exagérée et prolongée.

La cascade des cytokines comprend dans l'ordre TNF α , IL1 β , IL6, et IL10. La première des deux cytokines dans la cascade cytokine sont : TNF α et l'IL1 β qui sont produites localement, ces cytokines sont habituellement impliquées dans les cytokines pro-inflammatoires, le TNF α et l'IL1 stimulent la production des IL6 qui ont été classés comme pro et cytokine anti-inflammatoire en même temps. La réponse cytokine à l'exercice diffère en fonction de la sévérité des infections. La classique cytokine pro-inflammatoire TNF α , IL1 β en général n'augmente pas avec l'exercice, ceci indique que la cascade cytokine induite par l'exercice est marquée de façon différente de la cascade des cytokines induites par les infections.

Document 29

Schéma illustrant les différents signaux pouvant amplifier ou au contraire réduire les productions d'IL-1, d'IL-6 et de TNF α consécutives à l'activation des monocytes/macrophages par les bactéries ou les endotoxines(36) .



Représentation schématique des mécanismes indépendants des cytokines impliqués dans le déclenchement de la réponse inflammatoire. (36).

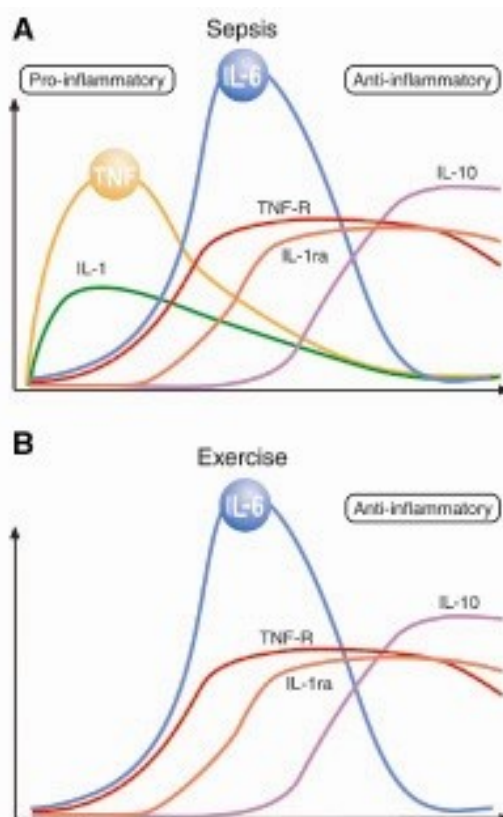
Document 30

Mécanismes sous tendant la réponse inflammatoire à l'exercice aigu (170).

Après exercice des hauts niveaux d'IL6 sont retrouvés avec augmentation d'IL1ra et d'IL10. L'IL6 et l'environnement anti-inflammatoire en induisant une production d'IL1ra et d'IL10 peuvent aussi inhiber la production de TNF alpha comme cela a été suggéré in vitro. L'exercice inhibe la production de TNF alpha induit par l'endotoxine et peut également supprimer le TNF alpha via la voie indépendante de l'IL6 comme cela était démontré par une petite diminution du TNF alpha après exercice chez la souris ayant un Knock out IL6.

La réponse des cytokines à l'exercice est différente de la réponse inflammatoire à un sepsis (document 35)

Document 31



Réponses des cytokines à un sepsis et à l'exercice (170).

Après des lésions musculaires induites par un exercice maximal, on note au niveau périphérique des changements concernant les cellules inflammatoires avec une leucocytose post exercice et un nombre augmenté de monocytes et de lymphocytes accompagnant ou induisant des changements dans les cytokines et les systèmes neuro endocriniens ; l'accumulation des neutrophiles dans le muscle est une partie du processus immunologique qui apparaît simultanément avec les changements morphologiques, au niveau cellulaire suivi par l'arrivée des macrophages qui débarrassent les débris cellulaires . Une sous population de macrophages est associée a la régénération des fibres (137, 202, 212).

Les études sur les pertes protéiques montrent une interaction complexe intervenant lors de la synthèse et la dégradation des protéines. Les mesures de 1-13 C leucine après perfusion et excrétion du 3-méthyl histidine, marqueur indirect de la dégradation protéique fait évoquer une augmentation du turn over des protéines dans tout le corps persistant jusqu'à 7 jours (212). Ce turn over des protéines est en partie régulé par des cytokines. Sorichter (201) évoque la corrélation entre les taux d'IL1B et les pertes protéiques post exercice. En utilisant un modèle de souris Lowe (212) rapporte que la dégradation des protéines ne s'élève que 48 heures après un exercice excentrique et est corrélé avec l'augmentation des phagocytes. Une augmentation significative dans la synthèse des protéines musculaires est observée 48 heures après blessure, l'infiltration de plusieurs types cellulaires inflammatoires survient après exercice excentrique. Ces infiltrations de phagocytes et les sécrétions d'IL1B sont une partie de la réponse qui est un autre mécanisme dans la cascade suivant l'exercice excentrique inhabituel. La production d'IL a été évoquée comme jouant un rôle clef dans les altérations post exercice du muscle squelettique stimulé au décours de la destruction des fibres musculaires (31, 185) constate une augmentation des interleukines IL1, IL1b, IL6 et TNF alpha dans le plasma après un exercice excentrique. Il a également été démontré que les protéines heat shock protein (HSP) qui contrôlent l'homéostasie augmentent avec l'intensité des entraînements.

Nous discuterons les différents marqueurs immunologiques susceptibles d'intervenir dans l'évolution des mécanismes lésionnels : cytokines impliquées dans la réponse inflammatoire l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8, IL10, TNF et les HSP.

• IL1

IL-1 peut être sécrétée de façon physiologique et retrouvée dans le plasma au cours du cycle menstruel et lors d'exercices physiques et peut être retrouvée dans certaines liquides biologiques normaux (sueur) et dans de nombreux autres liquides biologiques au cours d'états pathologiques

En 1972 GERY et WACKSMAN (79) décrivent la présence d'un facteur capable d'activer les lymphocytes et de potentialiser la réponse des cellules T de souris aux mitogènes. Ils constatent que l'élimination des macrophages supprime la capacité des cellules à sécréter ce facteur. Monocytes macrophages sont impliqués dans les différentes réponses immunitaires par leur pouvoir de phagocytose, joue également un rôle dans la présentation de l'antigène et ont la capacité à sécréter de nombreux médiateurs dont ce facteur activant les lymphocytes nommé interleukine 1 (IL-1) au 2^e Congrès International sur les Lymphokines (36). L'IL1 est sécrété par les différents macrophages, monocytes circulants (macrophages alvéolaires péritonéo splanchniques, cellule de microglie) ainsi que par différentes cellules autres que celles appartenant à la lignée phagocytaire mononuclée, les lymphocytes T produisant essentiellement de l'IL-1 α .

L'IL1 bêta est un des médiateurs clés de la réponse du corps à une invasion microbienne à une inflammation des réactions immunologiques et des lésions des tissus. Elle a aussi des effets cataboliques locaux qui joue un rôle dans la destruction des articulations et des os. Les caspases inflammatoires incluant la caspase 1 sont activées dans l'inflammation ou la NALP plateforme moléculaire pour l'oligomérisation des caspases (64).

L'IL1 est sécrétée sous l'action de produits cytotoxiques ou cancérigènes, inducteurs de la phagocytose lors de la réaction mixte lymphocytaire, en réponse à des médiateurs tels que le CSF cloning stimulating factor, l'interféron γ , les tumor necrosis factors $\alpha\beta$, IL2 ou

IL1 elle-même. Un certain nombre de constituants biologiques peuvent induire la production d'IL-1, c'est le cas des anaphylatoxines connues pour leur rôle pro inflammatoire. Il a été rapporté différents effets synergiques dus aux médiateurs vitamines, peptides, β -endorphines, des substances pharmacologiques ou lors de stress chirurgical.

D'après CAVAILLON (36), en plus de son action sur les cellules immunocompétentes, IL-1 peut agir sur un grand nombre d'autres cellules non lymphocytaires notamment le muscle et induire une multitude d'activités à l'origine de nombreuses modifications immunologiques métaboliques ou du comportement. Les activités induites de l'IL-1 sont en fait des conséquences de l'action d'autres médiateurs comme les cytokines elles même induites par l'IL-1. L'IL-1 agit en synergie lors des nombreuses activités induites par les diverses cytokines. L'IL-1 peut agir par elle-même en synergie avec des lymphokines sécrétées par les cellules T, telles que l'IL 2, IL-4, IL5, IL6. L'IL-1 peut augmenter la prolifération cellulaire de cellules synoviales, des fibroblastes ou cellules des muscles lisses.

A l'exercice, un certain nombre de ses facteurs peuvent être inducteurs de la sécrétion d'interleukine 1, ainsi que le stress et l'hyperthermie. La sécrétion de l'IL-1 est précédée par celle du $\text{TNF}\alpha$ et suivi de celle des autres cytokines, IL1 constitue une des étapes de la réaction inflammatoire musculaire post exercice sous l'effet de différents facteurs combinés au cours de l'exercice.

La nature des cellules et la réponse individuelle sont autant de paramètres qui influencent l'amplitude de la production d'IL1. Il existe des différences interindividuelles nettes.

L'inflammation s'achève par une étape de cicatrisation ou l'IL1 peut jouer un rôle en facilitant l'angiogénèse, la régénération des nerfs. La notion de cytokines anti inflammatoires a été attribuée à de nombreuses cytokines qui ont la capacité d'inhiber la production d'IL1

• IL6

L'interleukine 6 (IL6) est une glycoprotéine d'un poids moléculaire de 26 kDA et constitué de 184 acides aminés. Le précurseur est constitué de 212 acides aminés. Le peptide signal de 28 acides aminés, libéré après clivage entre une alanine et une proline est fortement hydrophobe et est nécessaire à l'étape de sécrétion. La structure tridimensionnelles de l'IL6 est à 67 % hélicoïdale, 15 % de structures bêta et 18 % de d'enroulement. Les régions comprises entre les résidus serine 178 et arginine 183 constitue le site de fixation (36). Le récepteur de l'IL6 est exprimé aussi bien sur les cellules lymphoïdes que sur les cellules non lymphoïdes. Les formes solubles du récepteur IL6 (sIL6R) sont retrouvées dans l'urine et le plasma de sujets normaux. Les taux sont accrus ou diminués selon les pathologies. L'IL6 est rapidement capté par les hépatocytes et dégradée.

Source et inducteurs : IL6 est très souvent produite sous l'effet d'autres cytokines. l'IL1 et $\text{TNF}\alpha$ et β induisent la production d'IL6 lors d'une activation de nombreuses cellules peuvent produire de l'IL6 : monocytes, macrophages, lymphocytes T, cellules NK, fibroblastes, neutrophiles, mastocytes, dendrocytes, pro géniteurs hématopoïétiques, éosinophiles, cellules endothéliales, épidermiques, épithéliales, synoviales, stromales, mésothéliales, microgliales cellules de l'hypothalamus, de l'hypophyse antérieure, cellule du muscle lisse, ostéoblastes, cellules mésangiales, pneumocytes de type II et myocytes. L'IL6 agit sur de nombreuses cibles partageant les activités avec IL1 et le TNF, alors que d'autres lui sont spécifiques :

- Activation des lymphocytes T cytotoxiques,
- Rôle sur les lymphocytes B activés,

- Agent de maturation terminale dans la production des immunoglobulines
- Activation des cellules NK au niveau du système nerveux central à l'origine de la fièvre.
- L'IL6 est un facteur neurotrophique qui favorise la différenciation neuronale, l'activation des hépatocytes
- Cofacteur lors de l'hématopoïèse, l'injection d'IL6 induit une anémie réversible.
- Modulation des activités des macrophages : IL6 module l'expression de marqueur membranaire et réprime la production de TNF et d'IL1. Certaines activités prolifératives ont été attribuées à l'IL6, facteur de croissance pour les cellules mésangiales et kératinocytes.
- un rôle dans les phénomènes d'angiogénèse a été évoqué.

Inhibition : comme pour l'IL1 et le TNF α , des cytokines comme l'IL4 et l'IL10, le TGF β inhibe la production d'IL6 par les monocytes macrophages.

L'acide rétinoïde, le 17 β oestradiol et le NO ont la capacité de réprimer la production d'IL6 par diverses cellules. Les corticoïdes sont des puissants inhibiteurs de cette production, les prostaglandines sont sans effet.

Il existe une production physiologique spontanée d'IL6 de 0.5% dans la moelle osseuse et la rate 0.1 % (36). Le taux d'IL6 plasmatique est de l'ordre de quelques dizaines de pico gramme chez les sujets normaux et peut varier suivant certains rythmes circadiens et être augmentée avec l'exercice. IL6 est retrouvé souvent dans les fluides biologiques au cours de pathologies inflammatoires et infectieuses. D'après CAVAILLON (36) c'est un remarquable marqueur du stress, tout acte chirurgical s'accompagnant de taux plasmatiques élevés d'IL6. Chez les patients présentant un syndrome septique, les taux d'IL6 sont corrélés de façon très significative avec des lésions tissulaires sévères (trauma chirurgical, choc, sepsis) et le pronostic vital.

L'IL6 peut être dosée par technique immuno enzymatique (kit Medgenics Diagnostics Fleurus BE, pour les travaux de CROISIER (46) mais ne peut être utilisée en pratique courante actuellement dans le suivi des sportifs.

A l'exercice, de nombreuses études montrent une augmentation des IL6 lors d'exercices épuisants (29), une augmentation d'IL6 immédiatement après exercice intense ainsi qu'en récupération immédiate et tardive (29, 30). La réponse est différente suivant le type d'exercice : pour une même puissance l'augmentation n'est pas la même pour des exercices concentriques et excentriques (32). Les effets biologiques des cytokines chez les sujets à l'exercice correspondent à une stimulation de l'axe adrénno-hypothalamo-pituitaire (223), l'initiation d'une phase aigue de synthèse protéique du foie et l'induction de xanthine oxydase dans l'endothélium.

Après exercice, l'élévation de la production d'IL6 a été décrite après lésions musculaires provoquées par des contractions d'intensité max (29, 30). Pour CROISIER (46) l'augmentation d'IL6 peut être la manifestation d'une réponse inflammatoire aigue déclenchée par l'accumulation des débris cellulaires dans la zone lésée ou d'une diffusion à travers le sarcolemme des fibres musculaires lésées. La production d'IL6 a été évoquée comme jouant un rôle clé dans les altérations post exercice du muscle squelettique par sa stimulation au décours de la destruction des fibres musculaires (185).

La réponse IL6 à l'exercice a récemment été reprise lors de congrès internationaux par de très nombreux auteurs, une augmentation marquée du taux d'IL6 circulant après exercice sans lésion musculaire a été retrouvée de façon consistante par de très nombreux

auteurs (170), les augmentations d'IL6 exponentielles par rapport à l'exercice sont reliées à l'intensité de l'exercice, à sa durée, à la masse musculaire mis en jeu et aux capacités personnelles d'endurance. Les recherches des dernières années ont démontré que l'IL6ARN est régulée par la contraction musculaire et que le taux transcriptionnel d'IL6 est marqué par l'exercice. Il a été démontré également que l'IL6 est exprimée par la contraction musculaire, relarguée à partir des muscles pendant l'exercice ce qui n'est pas le cas du TNFalpha. Même l'exercice modéré a des effets importants sur les IL6 exprimés par le muscle. On retrouve une augmentation d'IL6 ARN 20 fois plus importante chez des sujets jeunes soumis à un travail dynamique de trois heures au niveau des extenseurs des genoux à 50 % de leur puissance max. Ces exercices induisent une augmentation modérée de la fréquence cardiaque jusqu'à 120/min mais provoquent une augmentation marquée d'IL6 relarguée à partir des muscles mis en jeu.

Plusieurs études ont montré que l'ingestion d'hydrate de carbone atténue l'élévation d'IL6 pendant la course et la pratique du cyclisme. Des perfusions de RH IL6 chez l'humain peuvent entraîner une augmentation de l'expression du gène d'IL6 dans le muscle squelettique, démontrant que la sécrétion d'IL6 à partir du muscle est régulée par un système de mécanisme autocrine (66, 67,223). Les monocytes ont une contribution majeure dans la réponse d'IL6 à l'exercice, les IL6 sont produites et relarguées par le tissu adipeux, par le cerveau, par les tendons ainsi que lors de l'exercice. Enfin les IL6 ont un important effet anti-inflammatoire (170) : les données suggèrent que les IL6 exercent un effet anti-inflammatoire sur le TNF alpha et sur la production d'IL1. Le niveau de TNF alpha est augmenté de façon marquante chez des souris traitées par un anti IL6. La production d'IL6 stimule la production d'IL1RA et d'IL10 car l'IL6 stimule le relargage des récepteurs solubles TNF alpha et ceci apparaît comme étant le premier inducteur de la sécrétion protéique en phase aiguë à partir des hépatocytes.

Pour Febbraio (66,67), les travaux effectués au cours des cinq dernières années, ont mis en évidence l'existence d'adipokine (cytokine produite par le tissu adipeux). Pour cet auteur, l'augmentation de l'IL6 à l'exercice est suivie de l'apparition d'inhibiteurs de cytokine (IL1 récepteur antagoniste et IL10). L'IL6 joue alors un rôle de myokine, protéine synthétisée par le muscle pendant la contraction musculaire pour réguler les processus de transduction d'énergie. Pour cet auteur, le muscle peut être considéré alors comme un organe endocrine dont l'identification des facteurs myocellulaires de régulation produits au cours de la contraction musculaire nécessite un développement de la recherche protéomique.

En 2005, Pedersen et Petersen (170) insiste sur le rôle de l'IL6 comme la première myokine définie comme une cytokine qui est produite et relarguée par la contraction musculaire des fibres musculaires squelettiques exerçant un effet sur les autres organes du corps. D'après ces auteurs, les myokines peuvent être responsables des bénéfices de l'exercice par leur effet anti inflammatoire et en particulier peuvent entraîner une protection contre des maladies chroniques associées à une inflammation chronique «low grade » tel que le diabète et les maladies cardio-vasculaires.

- *IL8*

L'IL8 et les apparentées provoquent la dégranulation des neutrophiles et sont impliqués dans les réponses au stress oxydatif responsable de la formation de radicaux libres.

- *IL10*

D'après Pedersen (170), l'IL10 inhibe la production des IL1b, IL1 alpha et TNF alpha aussi bien que la production de chémokines incluant les IL8. Ces cytokines et chémokines jouent un rôle critique dans l'activation des granulocytes des monocytes, des macrophages, des naturels killers et des cellules T et B et dans le recrutement des sites de l'inflammation. L'IL10 jouerait un rôle important dans l'orchestration de la réaction inflammatoire incluant des macrophages, des monocytes. L'addition d'IL10 aux cellules mononucléaires stimulées et aux neutrophiles suppriment la synthèse des cytokines par inhibition de la transcription sur leur gène correspondant.

- *TNF α*

L'appellation de TNF α fut donnée au facteur produit par les macrophages. Le TNF α est constitué de 3 sous unités de 17 kDa chacune. Il est produit sous la forme d'un précurseur de 233 acides aminés alors que la forme mature est constituée de 157 acides aminés. En 1994, trois équipes découvrent que la libération du TNF α par la cellule activée requiert le clivage du précurseur entre les acides aminés alanine 76 et alanine 77 par une métallo protéinase ZN endo peptidase. Une forme membranaire de 26 kDa biologiquement activée par des contacts cellulaires a été mise en évidence pour le TnF α à la surface des cellules actives (112)

Le TNF est extrêmement labile et son activité biologique décroît très rapidement, le TNF α humain conserve son activité 9 jours à 37 ° lorsqu'il est à concentration élevée de 2,5 microgramme/ml , mais a des concentrations plus faible de 25 nano gramme par ml l'activité n'est plus que de 40% de l'activité initiale après 48 heures à 37 ° . L'étude de la fixation du TNF α aux cellules a permis de déterminer les constantes d'affinité diverses comprises entre 10-9 et 10-11 M et des nombres de sites variants de 1000 à 10000 par cellules. La présence des récepteurs est modulée par les différents traitements appliqués aux cellules. On observe une augmentation de l'expression des TNFr au cours de la maturation des macrophages ou en présence d'activation des protéines kinases qui élèvent les taux d'AMPc.

Les formes solubles des récepteurs du TNF sont normalement présentent chez les sujets sains de 1 à 3 ng/ml. Leur concentration est accrue dans diverses pathologies en relation avec la sévérité de la maladie, rejet de greffe, infections, maladies auto-immunes, cancers et insuffisance rénale. Les récepteurs solubles sont également dans les infections dans le plasma ou le liquide céphalorachidien. Les études employant les endotoxines comme agents de stimulation des monocytes et des macrophages ont montré que les mêmes phénomènes d'amplification et d'inhibition étaient observés lors de la production de TNF, d'IL1et d'IL6.

Parmi les activités du TNF, on note les activités anti tumorales, activation du système immunitaire, lymphocyte T, B et macrophages. Le TNF est clairement activateur de macrophages, il peut induire la production de PGE2 et de TNF α , la libération de lysozyme et la production d'IL1, d'IL6, d'IL8 et d'IL10. Le TNF α agit sur l'expression de certaines molécules marqueurs de surface. Il peut agir comme cofacteur pour accroître les activités microbicides cyostatiques et cytotoxiques des macrophages. Autres activités : activation du système nerveux central et périphérique au cours de l'embryogenèse et de l'hématogenèse ainsi que lors des activités pro inflammatoires, le TNF est à l'origine de diverses réponses locales et systémiques . Le TNF α et l'IL1 possèdent de nombreuses activités communes, il

a souvent été rapporté un effet de synergie entre ces deux cytokines ; le TNF α possède ainsi un certain nombre d'activités pro inflammatoires. Lors de pathologies inflammatoires articulaires, il est retrouvé dans le liquide synovial, est capable d'induire la synthèse de prostaglandines E2, de collagénases par les cellules synoviales et de stimuler la résorption du cartilage. Il induit la production de chondrocytes et peut être à l'origine d'ostéolyse. Au niveau systémique, il entraîne une coagulation, une hyperperméabilité vasculaire à l'origine d'œdème notamment pulmonaire et inhibe l'angiogénèse in vitro. In vivo, le TNF est également responsable de la protéolyse musculaire et de la libération d'acides aminés. De nombreuses molécules sont inhibitrices de la production de TNF α : glucocorticoïdes, prostaglandines, IL4, IL6, IL10, IL13.

- HSP

En 1962 Ritossa découvre les Heat Shock Protein (HSP). Plusieurs familles de protéines ont été décrites, la famille des HSP 70 est une des plus abondantes, correspondant à 1 ou 2% des protéines cellulaires. Au cours d'événements thermiques ou autres formes de stress, les HSPs liées à des protéines dénaturées préviennent leur agrégation. L'exposition des cellules à la chaleur peut entraîner une apoptose ou une nécrose en fonction de la température, la fonction anti nécrotique est connectée spécialement au HSP 70 ou HSP 27, le mécanisme exact de la fonction anti apoptotique n'est pas complètement élucidé. (104).

Lors de la Journée Thématique de l'Association Française de Cytométrie, PINNA (172) présente un système permettant de doser simultanément les cytokines inflammatoires : pro inflammatoires, TNF alpha, IL1beta et IL6 régulatrices, IL12 ou anti inflammatoires, IL10 ou certaines chimiokines, IL8 sécrétée au niveau des sites inflammatoires. D'après l'auteur, il a été mis récemment à disposition des tests Elisa dont le potting n'est plus fait sur une plaque à 96 puits mais sur des billes de latex dont l'intensité en fluorescence intrinsèque de chacune correspond à sa cytokine alors qu'une deuxième fluorescence de couleur différente peut correspondre à la quantité de protéine détectée. Pinna compare le kit CBA (cytometric bead array) à celui d'un Elisa sandwich classique, le coût onéreux du kit CBA est pondéré par la possibilité de doser simultanément 6 cytokines, il y a une très bonne corrélation avec les test Elisa. Cette technique fiable comporte de nombreux intérêts pratiques.

TRAVAUX PERSONNELS

I - INTRODUCTION

Parmi les différents travaux sur les lésions musculaires à l'effort, l'ensemble des auteurs admet l'existence de lésions microscopiques post effort favorisées par des exercices excentriques ou inhabituels dans leur intensité (42, 147, 198).

Les études sur les lésions musculaires macroscopiques évoquent les mécanismes de lésions sans discuter la relation avec les charges d'entraînement ou les types d'exercices ayant pu être à l'origine de lésions microscopiques (111, 186).

On constate que beaucoup d'études épidémiologiques effectuées sur des populations de haut niveau ne sont effectuées qu'a posteriori (153, 183, 193) et ne prennent pas en compte les exercices excentriques et la symptomatologie précédant la lésion musculaire.

La surveillance de la lésion musculaire et de sa récupération se limite à la clinique et au suivi échographique qui s'avère peu précis pour des décisions de reprise de compétitions optimisées : reprise suffisamment précoce pour éviter une absence de compétition prolongée injustifiée tout en se préservant des risques de récurrences si la récupération musculaire est incomplète. La surveillance IRM est très coûteuse pour ce type de décision et n'est appliquée que pour certains athlètes professionnels de niveau mondial.

Les marqueurs musculaires tels que les CK n'apportent pas de critères lésionnels précis et ne sont pas utilisés comme critère décisionnel de reprise.

Les entraîneurs se trouvent confrontés à un dilemme fréquent lorsque les athlètes présentent des douleurs musculaires post exercices intenses ou lorsqu'un athlète présente une douleur avec contracture. Le risque de majoration de la lésion vient s'opposer au désir de poursuivre le programme d'entraînement. Ceci nécessite une évaluation fine des lésions et du risque lésionnel pour permettre une reprise de l'entraînement sans complications musculaires.

D'une part, l'épidémiologie des lésions musculaires est difficilement évaluée de façon prospective en raison du turn over de près de 40 % sur les différentes structures de haut niveau (centre d'entraînement de haut niveau et clubs pros).

D'autre part, nous ne disposons pas comme en cardiologie, pour les lésions musculaires cardiaques, de marqueurs musculaires utilisés en pratique courante pour un diagnostic biologique lésionnel de gravité et de surveillance de la lésion musculaire squelettique.

L'intérêt du dosage de la troponine I cardiaque par rapport aux autres marqueurs musculaires notamment les CK a été démontré par de nombreuses études et nous proposons d'étudier l'intérêt de la troponine I squelettique dans la surveillance des douleurs et signes fonctionnels musculaires et dans le dépistage ou le suivi de lésions musculaires

Le dosage de la troponine I squelettique dans une population présentant des signes fonctionnels musculaires douleurs et suspicion de DOMS a été proposé par le Dr Charles

Calzolari (Sanofi) dans le cadre de la mise au point de marqueurs musculaires et des études secondaires de mises en place de kit de troponine I cardiaque par les équipes Sanofi Eria Pasteur.

Une première étude concerne l'intérêt de ce marqueur dans une équipe d'athlètes de niveau national soumis à un entraînement intensif et présentant une symptomatologie fonctionnelle musculaire évocatrice de DOMS invalidantes à J5 après un stage national suivi d'une compétition internationale.

Au terme de l'étude sur la réponse sTnI sur le groupe d'athlètes soumis à un stage intensif, nous avons souhaité compléter les réponses avec l'étude des marqueurs chez des sujets présentant des signes fonctionnels à l'effort au cours d'une épreuve d'effort. Après une première série de dosages et la découverte de réponses anormales chez des sujets haut répondeur ou suspects de fragilité musculaire particulière, sur les conseils du directeur de thèse et afin de vérifier la réponse des marqueurs sur ces sujets, nous avons effectué à nouveau des prélèvements sur ces sujets et inclus de nouveaux sujets présentant des signes fonctionnels invalidants dans le cadre des bilans de suspicion de myopathie

Les prélèvements sanguins effectués constituaient un pool de 80 tubes concernant les patients répartis en 3 aliquots après centrifugation et stockés à - 80 dans les congélateurs de l'Inserm au CHU de Nantes avant envoi à Sanofi Montpellier.

Nous avons appris abruptement que la mise au point du kit troponine I squelettique sur automate n'était pas retenu dans les projets Sanofi de l'année suivante et l'équipe de ce laboratoire a été envoyée sur d'autres projets et d'autres laboratoires notamment au USA. Michel Laprade avait cependant accepté de poursuivre les dosages pour pouvoir terminer cette thèse mais les conditions d'accueil des tubes au sein du laboratoire Sanofi de Montpellier ont été modifiées subitement et les tubes devaient être accompagnés d'une attestation de non contamination HIV. Après vérification, aucun patient n'avait eu ces sérologies permettant d'établir ces attestations. Il a donc fallu effectuer des démarches pour assurer les sérologies HIV sur les aliquots de la sérothèque. Le professeur Gassin a accepté d'assurer ces sérologies dans le laboratoire de virologie du CHU de Nantes à l'occasion de l'accueil de stagiaires sous réserve de la fourniture des marqueurs. Celle-ci a été acceptée par un des responsables Sanofi.

Au moment où nous apprêtons à assurer le transfert des tubes vers le laboratoire de virologie, nous constatons la disparition des différents lots d'aliquots répartis dans des sacs plastiques dans des frigos différents dûment marqués de nos coordonnées aux noms de Paruit et Gassin et numéros de téléphones des différents laboratoires avec le nom de l'étude. Après de multiples vérifications des congélateurs effectuées par les différents membres de l'équipe et de l'Inserm, il semblerait que les tubes aient été détruits au moment de la réorganisation d'un laboratoire. Un épisode similaire aurait été enregistré à la même époque dans ce laboratoire avec la destruction de souris incluses dans l'étude d'une collègue actuellement en procès pour destruction de matériel.

Après discussion, avec certains responsables Sanofi, il n'a pas été possible de poursuivre les vérifications des dosages de troponine I sur les sujets ayant une réponse anormale. Il n'a pas été possible de développer les projets et protocoles suivants arrêtés avec le Pr B.Pau pour la vérification de ce marqueur musculaire

- ⇒ protocole d'exercice excentrique pour vérifier l'évolution du marqueur afin surveiller l'évolution des lésions musculaires au cours de la semaine suivant les exercices excentriques corrélés avec l'évolution des CK ;
- ⇒ protocole d'étude avec l'équipe oncopédiatrique du Dr Méchineau pour évaluer la corrélation entre le marqueur musculaire sTnl et les signes fonctionnels survenant très fréquemment en post chimiothérapie, hypothèse évoquée à la suite des travaux de Missov (151).
- ⇒ protocole de vérification de la réponse musculaire de sujets présentant une suspicion de myopathie pour un dépistage précoce sur des exercices excentriques
- ⇒ sérothèque pour étude des sujets présentant une fragilité musculaire et recherche des corrélations avec une augmentation anormale de la sTnl.

Il n'a pas été possible de retrouver des marqueurs permettant ces dosages et malgré des discussions avec les responsables Sanofi. Il s'est avéré, d'après eux, que la faible indication des marqueurs musculaires ne permettant l'investissement de la poursuite de recherches dans ce domaine. La mise au point d'un kit ne se justifiait pas d'après les responsables Sanofi en raison de la faible incidence des lésions musculaires, et du peu d'indication de prescription de marqueurs dans le suivi des lésions musculaires.

Il nous apparut important d'évaluer l'incidence de ces lésions musculaires dans le suivi et de la symptomatologie musculaire des sujets présentant des signes fonctionnels musculaires. Tout en poursuivant la prospection pour la mise en place de marqueurs musculaires biologiques, nous avons entrepris des études épidémiologiques prospectives sur les signes fonctionnels musculaires et les lésions musculaires sur 3 centres de haut niveau (pôles) se différenciant par leur pratique biomécanique. Nous avons également proposé un protocole de repérage des signes fonctionnels musculaires post effort. Ce dépistage a été effectué par une technique de scoring de douleur avec échelle analogique pour déterminer l'impact des variations de sollicitations biomécaniques chez des sujets soumis à un entraînement intensif et évaluer les Doms.

Nous développerons les études suivantes :

1. Etude des douleurs musculaires post exercice et troponine I plasmatique
2. Dosage de troponine I dans les bilans de dépistage et bilans de surveillance des cytopathies mitochondriales
3. Etude épidémiologique prospective des lésions musculaires sur les poles des pays de loire
 - ⇒ Tennis
 - ⇒ Tennis de table
 - ⇒ Basket
4. Etude de l'évolution des scores de douleur dans la surveillance des signes fonctionnels musculaires chez des sujets jeunes soumis à un entraînement intensif.

II – TECHNIQUE EXPERIMENTALE ET METHODES ANALYTIQUES

Dosages des marqueurs biologiques

Conditions de prélèvement et de dosage :

Prélèvement veineux au pli du coude, de 2 ml de sang sur tube sec (sans héparine).

Dosage de créatine et des autres paramètres biologiques, transfert immédiat sur le plateau technique de biologie du CHU de Nantes pour dosage.

-Pour le dosage des troponines I cardiaques et squelettiques, le sang prélevé subit une centrifugation immédiate à 5 000 tours/minute. Les aliquots centrifugés sont congelés et stockés à -80° pour permettre un dosage simultané de l'ensemble des tubes. Les tubes congelés sont acheminés par transport spécialisé sous cryogel au laboratoire Sanofi Montpellier ou sont effectués les dosages de troponine I.

Dosage des CK

Le dosage des CK est effectuée immédiatement selon la méthode photométrique, technique utilisée par le laboratoire de biochimie de l'hôpital de Nantes.

Les CK totales sont dosées par méthode photométrique à la longueur d'onde de 340 nm. Les mesures sont effectuées à une température de 30° avec un analyseur Hitachi 917 utilisant les réactifs ROCHE Diagnostic (2 avenue du Vercors BP 59 38242 MEYLAN Cedex) code SFBC "LC".

Les valeurs normales sont comprises entre 0 à 132 UI/l.

Dosage des troponines I cardiaques et squelettiques (121,180) :

En 1992, C.Larue (Sanofi) a produit une quarantaine d'AcMs après immunisation de souris contre la TnI humaine (121). Les AcMs avaient été classés en fonction des différentes régions épitopiques reconnues sur la molécule de cTnI. Certains anticorps ont été classés comme spécifiques de la cTnI humaine et ont permis l'élaboration d'un dosage d'immunoenzymétrie spécifique de la cTnI humaine.

Le couple d' AcMs utilisé dans l'immunodosage spécifique de la troponine I cardiaque comprend l'AcM 8 E1 en capteur et l'AcM 11 E 12 en traceur.

Le dosage sérique de la sTnI a été étudié par M.Laprade, B.Pau et D.Rama avec la détermination des couples d' AcMs permettant d'explorer la TnI (cardiaque et squelettique). Les critères de sélection retenus avaient pour objectif la meilleure sensibilité de détection vis-à-vis de la sTnI humaine. Le dosage spécifique de cTnI mis au point par C.Larue et coll. a servi de référence pour qualifier et quantifier la présence de cTnI parallèlement à la détection des deux isoformes par le dosage scTnI.

Différents couples d' AcMs ont été testés en dosage immunoenzymométrique (IEMA) vis-à-vis de la sTnI purifiée à partir de muscle spécifique humain (technique de chromatographie d'affinité utilisant la TnC immobilisée (Syska et al 1974).

Rama et coll retrouvent un comportement différent de AcM 8E1 associé à l'AcM 10 F 2 ou à l'AcM 11 H 10.

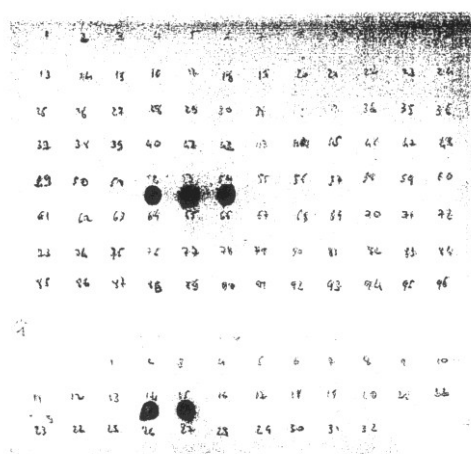
Deux couples d' AcMs ont donc été sélectionnés :

- Le couple d' AcMs composé par l'AcM 8 E1 en capteur et l'AcM 11 E 12 en traceur est utilisé dans l'immunodosage spécifique de la troponine I cardiaque.
- Le couple composé par l'AcM 8E1 en capteur et AcM 11 H 10 en traceur est utilisé pour l'immunodosage des isoformes cardiaques et squelettique scTnl

Rama (180) a utilisé deux techniques méthode spot et technique Biacore pour la localisation des épitopes reconnus par les trois anticorps de la troponine I.

Document 32

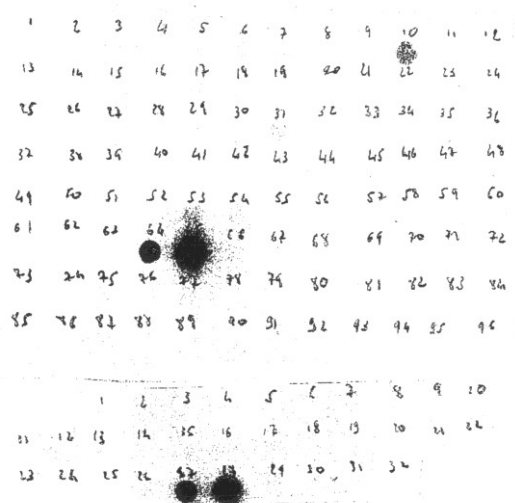
Épitopes reconnus par l'AcM 8E1 sur les séquences des isoformes cardiaque et rapide



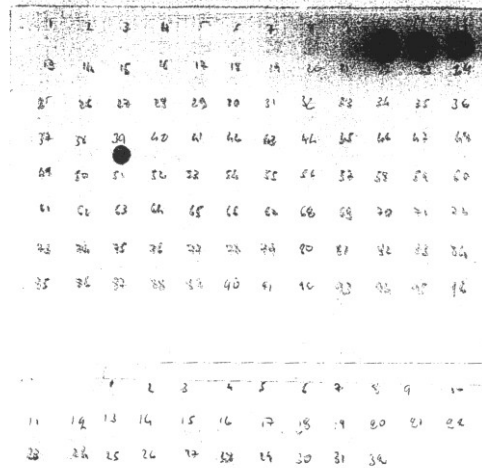
squelettique de la Troponine I humaine. (180).

Document 33

Épitope reconnu par l'AcM 10F2 sur les séquences Aa des isoformes cardiaque et rapide squelettique de la Troponine I humaine cTnl. (180).



Epitope reconnu par l'AcM 11E12 sur les séquences des isoformes cardiaque et rapide squelettique de la Troponine I humaine. (180).



Protocole Immunodosage scTnI (180)

Rama a étudié les différents supports et conditions de dosage et a retenu le protocole suivant en fonction des critères de bonne sensibilité, bonne stabilité et facilité d'utilisation :

- Tubes enduits de polystyrène 150µl de tampon, 50 µl de MA2 marqués a la peroxydase, 200 µl de l'étalon ou de sérum
 - incubation 15mn
 - lavage (4fois)
 - ajout 600 µl deTMB
 - incubation 15 min
 - arrêt réplcation avec 200 µl d'H2SO4
 - lecture de l'absorbance à 450 nm

Dosage immuno-métrique pour la détection de la sTnI dans le sérum humain.

Les deux couples d'anticorps définis :

- AcM 8E1 / AcM 10F2
- AcM 8E1 / AcM 11H10

1. L'AcM 8E1 capteur : son immobilisation a été étudiée sur différents supports, les tubes retenus sont les tubes à ailettes enduits puis lyophilisés (préparation industrielle).

2. La gamme standard a été réalisée à partir de sTnI purifiée (207)

Pour établir la gamme standard différents lots de sTnI purifiée ont été étudiés ainsi que différents tampons diluants de gamme (KH₂PO₄, 0,1M, PH8 seul ou associé à proportions et concentrations différentes de plasma humain normal (PHN), de sérum de cheval, de sérum de porc, de (BSA) bovine sérum albumine, de caséine, de BGG (bovine gamma globuline), de sérum de veau nouveau-né. Le tampon final de la gamme standard montrant un abaissement maximal du bruit de fond et une augmentation de la sensibilité de l'immunodosage est le PHN 100 %.

3. AcM traceur : choix de l'enzyme utilisée comme marqueur. La peroxydase de Raifort (POD) a été préférée à la phosphatase alcaline.

4. tampon du conjugué : citrate 0.1M Ph 6

5. Conditions réactionnelles

La réalisation du dosage en simultané permet d'obtenir une meilleure détection de sTnl avec le couple AcM 8 E1/ AcM 10 F2 et AcM 8E1 / AcM 11H10.

- a.
- b. Choix du volume réactionnel : le meilleur format consiste à utiliser 200 µL de gamme ou d'échantillons à tester auquel on ajoute 200 µL de traceur.
- c. Etude de la température et de la durée d'incubation : modalités optimales consistent en une incubation de 18 h à 4°.
- d. Effet de l'agitation des tubes : l'agitation augmentant le bruit de fond sans amélioration du signal spécifique des conditions d'incubation sans agitation ont été retenues
- e. Effet du Tween 20 (détergent) : la présence de Tween 20 à 0.1% final dans le milieu réactionnel améliore le rapport signal /bruit.
- f. Ajout d'anticorps murins dans l'immunodosage : la présence d'anticorps hétérophiles ou "poly spécifiques "ou encore HAMA (human anti-mouse antibodies) reconnus dans le sérum ou le plasma humain peut entraîner des interférences (surestimation ou sous-estimation de l'antigène résultant de la rencontre de ces anticorps avec les AcMs murins utilisés dans le dosage immunométrique. Afin de neutraliser les HAMA, une grande quantité d'immunoglobulines murines de spécificités diverses ont été ajoutées pour tester le dosage. L'ajout retenu consiste en 50µL d'une solution de 400 µg/ml dans le milieu immunoréactif

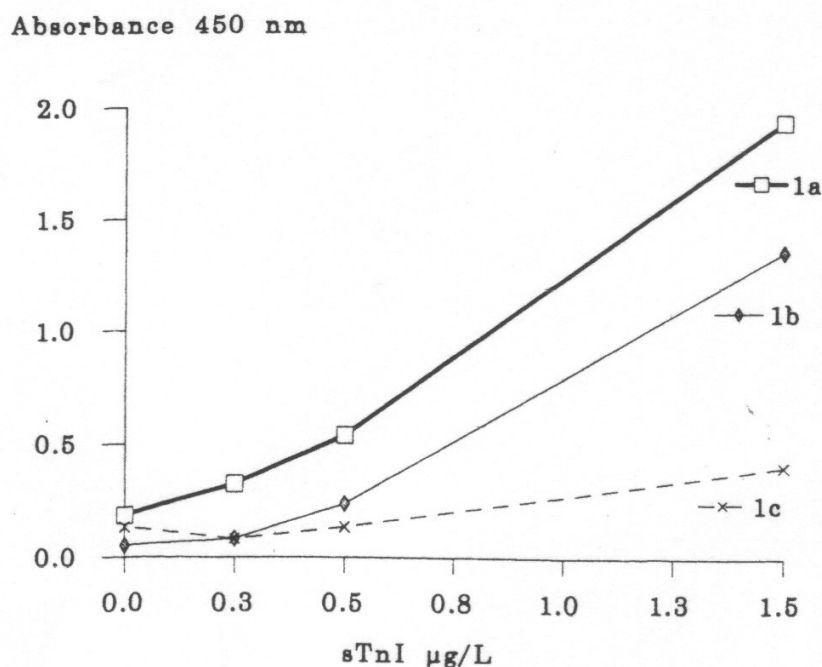
6. Révélation

La POD peut être révélée photo métriquement par différents substrats chromogènes. La TMB (3,3', 5,5', tétraméthyl-benzidine) a été retenue à raison de 600 µL par tube, 20 minutes à température ambiante à l'obscurité.

Les conditions retenues pour l'immunodosage scTnl sont

- Immobilisation de l'AcM sur tubes à ailettes enduits puis lyophilisés
- 50 µL d'une solution à 400 µg/L d'Ac murins de spécificités diverses
- 200µL de gamme sTnl (0 à 1.5µg/µL) dans PHN ou 200 µL d'échantillon à tester.
- 200µL de traceur AcM 10F2-POD en tampon Citrate, 0.1M, Ph6 , 0.1%Tween 20
- Incubation 18h à + 4°
- 4 lavages tampon KH₂PO₄, 0.1M, Ph 6.8, 0.1%Tween 20
- Révélation TMB (600 µL par tube) 20 min à température ambiante à l'obscurité.
- Arrêt de la réaction 200 µL H₂SO₄ 1N
- Lecture de l'adsorbance avec un spectrophotomètre positionné à 450 nm (Staus E 100, Kallestad, Sanofi Diagnostics.Inc) Après mémorisation de la courbe standard, le spectrophotomètre calcule la concentration en Tnl des échantillons inconnus par référence à une courbe standard linéaire.

Courbe de calibration pour le dosage de scTnI en fonction des conditions de température et d'incubation (180)



Critères de qualités de l'immunodosage scTnI

Les deux couples d'anticorps ont été étudié dans des conditions différentes par Rama (180) afin de déterminer les conditions optimales de dosage : faible bruit de fond, abaissement du seuil, de détection, bonne discrimination du signal entre les différents points de gamme, pour optimiser l'immunodosage de la scTnI.

- **Reproductibilité**

Définie comme la qualité de l'accord, dans une zone donnée de concentration, entre des mesures répétées, effectuées dans des conditions déterminées, la reproductibilité est exprimée par l'écart type ou le coefficient de variation (écart-type divisé par la moyenne) de la distribution des valeurs expérimentales de concentrations obtenues lors de la répétition des mesures sur un même échantillon. La précision est d'autant meilleure que l'erreur aléatoire est faible. La précision s'apprécie en répétant les mesures sur un même échantillon (intra essais), sur quelques jours (inter essais) et en calculant l'écart -type ou le coefficient de variation de la distribution des valeurs expérimentales.

Les coefficients de variation intra essai de l'immuno dosage ont été déterminé sur la mesure de chaque solution standard de sTnI et les coefficients de variation inter essais ont été déterminés par une mesure de 2 échantillons de référence chaque jour pendant 6 jours . Les coefficients intra et inter essais sont inférieurs à 10 %, la reproductibilité est jugée satisfaisante.

- Limites de détection

Définie comme la plus petite concentration fournissant une réponse significativement différente de celle d'un blanc. L'échantillon identique en tout point à l'échantillon à doser mais de concentration nulle ou standard 0.

Le seuil de la détection est défini par la distinction du standard 0 et ± 2 écart-type, il a été fixé pour la sTnI à 0.25 µg/L

- Exactitude des dosages

L'exactitude ou la justesse d'une méthode représente la qualité entre la valeur mesurée et la valeur vraie ou sa meilleure estimation en dehors des erreurs aléatoires. Les deux critères se rapportent à l'erreur systématique.

Epreuve de dilution : elle consiste à partir d'un ou plusieurs échantillons de concentration élevée en substance à doser, à réaliser une série de dilution dans un milieu approprié. Le milieu à utiliser impérativement est le diluant de la gamme et des échantillons de concentrations élevées. Les résultats démontrent la linéarité attendue pour la mesure de sTnI (180).

Epreuve de surcharge : elle consiste à ajouter à un ou plusieurs échantillons de faible concentration en substance à doser, des quantités connues d'étalon. Le test de surcharge a été utilisé avec un plasma humain contenant de la sTnI dans lequel des quantités connues de sTnI purifiées ont été ajoutées. Les réponses obtenues correspondent aux valeurs attendues et attestent d'une réponse identique de la sTnI purifiée et de la sTnI plasmatique humaine (180).

- Dérive

Evolution systématique des valeurs de concentration trouvées au cours du temps. La variation de cette erreur systématique est régulière et continue. Le phénomène se produit le plus souvent au cours d'une série de dosage peut provenir d'une dégradation progressive des solutions étalons.

Afin de s'assurer que les valeurs de concentrations sont indépendantes de leur position sur le portoir dans la manipulation ou de la série dans laquelle elles ont été mesurées fait appel à l'utilisation de sérum contrôle.

Pour ces immunodosages et ce pour chaque portoir 3 sérums témoins (un seul, un moyen, un fort) sont utilisés comme point de vérification interne de stabilité de la gamme d'étalonnage.

Le dosage de la scTnI qui reconnaît aussi la cTnI a permis d'établir une fonction d'étalonnage de la sTnI. L'utilisation des étalonnages en sTnI dans le dosage scTnI et en cTnI avec le dosage cTnI permet de déterminer en parallèle les concentrations de sTnI et de cTnI dans un sérum donné quelque soit le ratio des isoformes. Les conditions basales de sTnI circulantes en l'absence d'élévation pathologique) sont élevées ($\geq 1\mu\text{g/L}$) et le niveau de cTnI circulante s'il existe peut être négligé sans perte significative de précision.

Il existe 2 cas de figure possibles :

-Soit la concentration obtenue avec scTnI élevée et cTnI négatif : le dosage scTnI détermine strictement la concentration de sTnI .

-Soit la concentration déterminée avec le dosage scTnI est élevée avec un dosage cTnI positif, il faut rechercher une lésion myocardique.

Valeurs normales

cTnI de 0 à 15 pg/ml

sTnI seuil de détection 0,25 µg/L, valeur normale 0,2 à 2 pg/ml

Technique de dosage ultrasensible de la cTnI

Afin d'obtenir une meilleure sensibilité des dosages, un nouveau dosage en concentration picomolaire a été étudiée par Missov et Calzolari (151). Cette technique utilisant des anticorps monoclonaux différents présente une sensibilité analytique nettement plus élevée que le dosage habituel de la cTnI ; Le premier épitope comprend les 31 acides aminés du N terminal de la molécule de troponine I spécifique de la cTnI est reconnu par l'anticorps monoclonal 11 E 12

Le deuxième épitope est proche du groupement carboxyle de la molécule et reconnu par l'anticorps AcM 8E1. L'activité enzymatique est révélée par addition de substrat luminescent qui génère un signal proportionnel à la cTnI présente dans l'échantillon.

Résultats normaux : cTnI 100 picogramme/ml

Mesures morphologiques de la population

Mesure taille en cm et poids par balance (toise et balance étalonnées annuellement).

Calcul de l'indice de masse corporelle IMC ($\text{Poids} / \text{Taille}^2$)

Calcul de la masse grasse par la méthode des plis cutanés (formule de Durnin)

Etudes épidémiologiques

Réunion d'information incluant parents, enfants et entraîneurs pour expliquer la procédure (signalement des blessures et pathologies)

Les données de l'étude épidémiologique ont été recueillies quotidiennement sur formulaire pré établi : signes fonctionnels, des maladies et des blessures par les entraîneurs

Transmission quotidienne au médecin référent en cas de blessure ou maladie ou signes fonctionnels muscuclaires important pour avis médical dans la journée

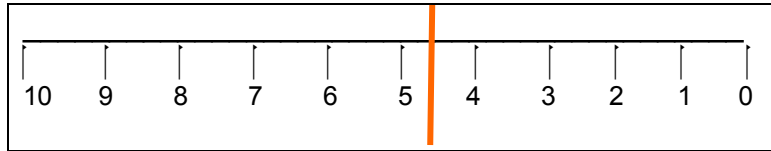
Surveillance systématique hebdomadaire site par le médecin référent de chaque pôle

Saisie des données sur base de données statistiques Excel, Access,

Enregistrement hebdomadaire des pathologies survenant sur les différents pôles.

Evaluation des signes fonctionnels musculaires : Score de douleur

Evaluation individuelle par échelle analogique sur règle graduée de 0 à 10. L'utilisation de la règle est expliquée individuellement, le chiffre désigné par l'athlète sur la règle est retenu comme score de douleur.



Traitements statistiques

Dans les études épidémiologiques : après guérison, nous avons colligé régulièrement toutes les fiches de déclaration de lésions musculaires et douleurs pour le traitement statistique. Celui-ci a été effectué en collaboration avec S. Louvet, statisticien à la Faculté de Médecine de l'Université de Nantes. Les bases de données Excel et Access ont fait l'objet d'un traitement statistique avec le logiciel Statgraphics 3.1.

Pour les autres études, nous avons utilisé des tests paramétriques et non paramétriques, Krukall et Wallis. Les comparaisons entre les populations ont été effectuées par test khi deux.

III – Etude sur les douleurs musculaires post-exercice et troponine I plasmatique

Introduction

Les lésions musculaires squelettiques peuvent être consécutives peuvent être consécutives à de très nombreux mécanismes. Parmi les mécanismes physiques, des microlésions musculaires survenant à l'exercice sont systématiques pour des efforts inhabituels en intensité et en durée. Il a également été démontré que les exercices excentriques pouvaient être reponsables de microlésions musculaires entraînant des signes fonctionnels musculaires tels que douleurs, raideurs, retentissement sur la performance ou impotence. Un tableau spécifique de lésions musculaires à l'exercice a été décrit par Sjoström et Friden (198) incluant douleurs, faiblesse musculaire, fatigue et raideur corrélées à des signes fonctionnels musculaires associés à une désorganisation des sarcomères au niveau des stries Z sur des biopsies musculaires effectuées sur des sujets au décours de distance d'effort de course épuisants. Ces constatations ont été reprises par Clarkson (42) lors d'études effectuées sur le membre supérieur. La notion de DOMS a été confirmée par les études de cet auteur. Un certain nombre d'auteurs dont Numan insistent sur le risque d'aggravation de ces lésions musculaires en l'absence d'aménagement de l'entraînement. Les entraîneurs se trouvent souvent confrontés à une situation problématique entre la nécessité de poursuivre le programme d'entraînement afin d'obtenir la préparation optimale de leur athlète et risquer une aggravation de la lésion existante. Ce risque est souvent sous évalué, l'épidémiologie des lésions musculaires sur les structures de haut niveau est estimée autour de 40 % sur l'ensemble des études citées précédemment.

Il apparaît donc important d'avoir des critères décisionnels pour évaluer l'importance des lésions musculaires chez les sujets susceptibles d'avoir un entraînement quotidien. Les études concernant les marqueurs de lésions musculaires cardiaques ont montré la préférence de la troponine I et T cardiaque par rapport au CK. Les CK sont les principaux marqueurs habituels des lésions musculaires ne correspondent pas à un critère décisionnel fiable dans la mesure où ils dépendent de la masse musculaire, du rythme circadien et du type d'exercice avec des taux variables à l'entraînement.

Rama (180) a étudié la mise au point d'un marqueur musculaire spécifique la sTnl. Il ne retrouve aucune augmentation chez 63 sujets témoins sains et a étudié la cinétique des sTnl en triathlon. Il constate une augmentation du pic de sTnl entre 6 et 24 heures après arrêt de l'effort avec des concentrations pouvant être particulièrement élevées chez certains sujets. Le retour à la normale de ce marqueur s'effectue en deux à quatre jours. Les études des dosages de repos effectués sur des populations de gymnastes et de footballeurs montraient des variations suivant les sujets mais n'ont pas été documentées par rapport aux exercices physiques effectués la veille et étaient susceptibles de se répercuter comme pour les CK sur la réponse des marqueurs.

Le but de notre étude est d'évaluer la réponse de sTnl et CK sur un groupe d'athlètes de niveau national présentant des signes musculaires très évocateurs de DOMS au décours d'un stage national suivi d'une compétition internationale posant le problème des conditions de reprise d'un entraînement intensif.

Méthode

Évaluation des marqueurs musculaires au repos après 3 jours sans aucune activité physique ou sportive

Bilan clinique comportant interrogatoire (antécédents, signes fonctionnels musculaires, résultats, entraînement)

Examen clinique complet ostéo articulaire avec évaluation des contractures et des douleurs

Évaluation des scores de douleurs de 0 à 10

Bilan biologique : dosages CK, sTnl, cTnl.

Population

Elle comprend 7 filles et 9 garçons athlètes de demi fond appartenant au centre de haut niveau régional d'athlétisme des pays de Loire. Ils ont tous été sélectionnés à un stage national suivi en fin de semaine d'une compétition internationale.

Leur entraînement hebdomadaire habituel comprend 5 séances par semaine de deux heures passant à 5 heures par jour d'entraînement lors du stage.

L'âge moyen est de 20 ± 2 ans pour les filles, 18 ± 2 ans pour les garçons.

Les paramètres morphologiques comprennent :

- un poids moyen de $56,4 \pm 4,8$ kg pour les filles et $72,9 \pm 6,8$ kg pour les garçons
- une taille moyenne de $165,1 \pm 5,8$ cm pour les filles et de $176,3 \pm 6,1$ cm pour les garçons.
- un pourcentage de masse grasse de $17,2 \pm 2,5$ % pour les filles et de $11,1 \pm 3,5$ % pour les garçons.

Parmi les antécédents ont noté pour le sujet n° 4 de très nombreuses récurrences de lésions musculaires des membres inférieurs l'ayant obligé ultérieurement à arrêter l'athlétisme malgré une prise en charge médicale satisfaisante en rééducation fonctionnelle.

Tableau XI

Caractéristiques de la population féminine

N° sujet	Age (années)	Poids (kg)	Taille (cm)	MG (%)
1	18	55.4	164	14
2	22	53	169	16
3	23	62	172	21
4	21	53.5	159	15
5	20	62	172	17
6	18	60	162	19
7	18	49.6	158	19

Tableau XII

Caractéristiques de la population masculine

N° sujet	Age (années)	Poids (kg)	Taille (cm)	MG (%)
1	21	72	176	11
2	16	64	181	7
3	16	61.5	167	14
4	22	76.5	185	5
5	20	74	176	11
6	20	82	186	12
7	20	73.5	174	15
8	16	76	178	11
9	17	76	180	14

Résultats

Les scores de douleurs évalués par échelle analogique s'échelonnent entre 6 et 8 pour l'ensemble des sujets. On retrouve à la palpation des masses musculaires une sensibilité avec discrète contracture faisant évoquer un tableau de DOMS. L'ensemble des sujets évoque des courbatures avec impossibilité de s'entraîner

Créatine kinases

Les valeurs normales de créatines kinases totales sont comprises entre 0 et 132 UI/l

Tableau XIII

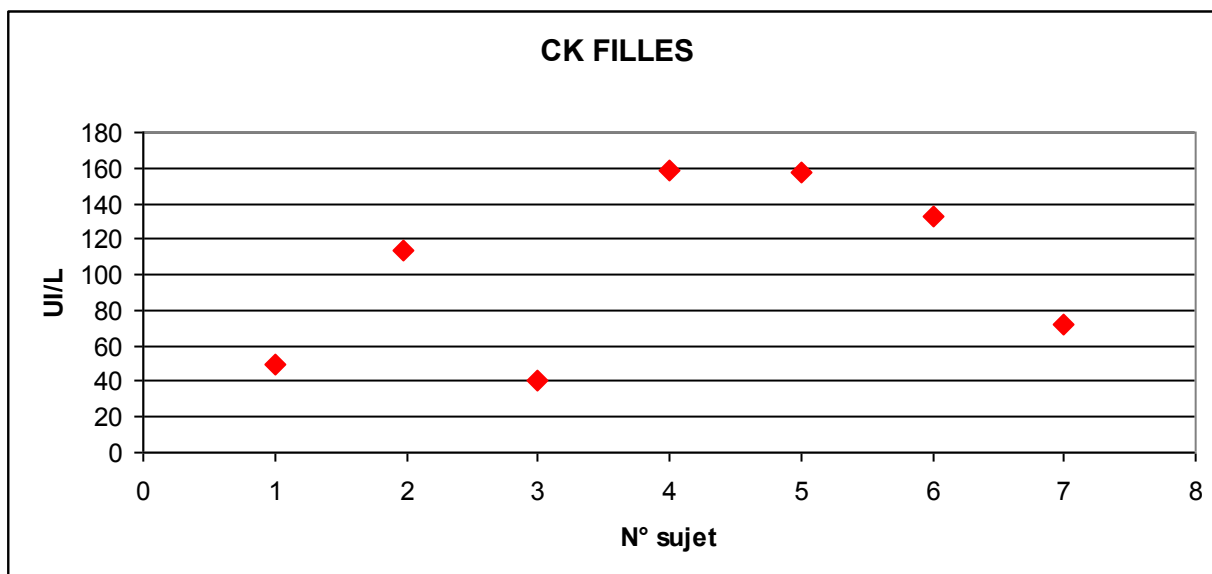
Valeurs de créatines kinases

Filles		Garçons	
N° sujet	CK (UI/L)	N° sujet	CK (UI/L)
1	50	1	131
2	114	2	124
3	41	3	88
4	159	4	482
5	158	5	138
6	133	6	203
7	72	7	727
		8	276
		9	301

Moyenne : filles 103 ± 50 UI/l, garçons 274 ± 209 UI/l

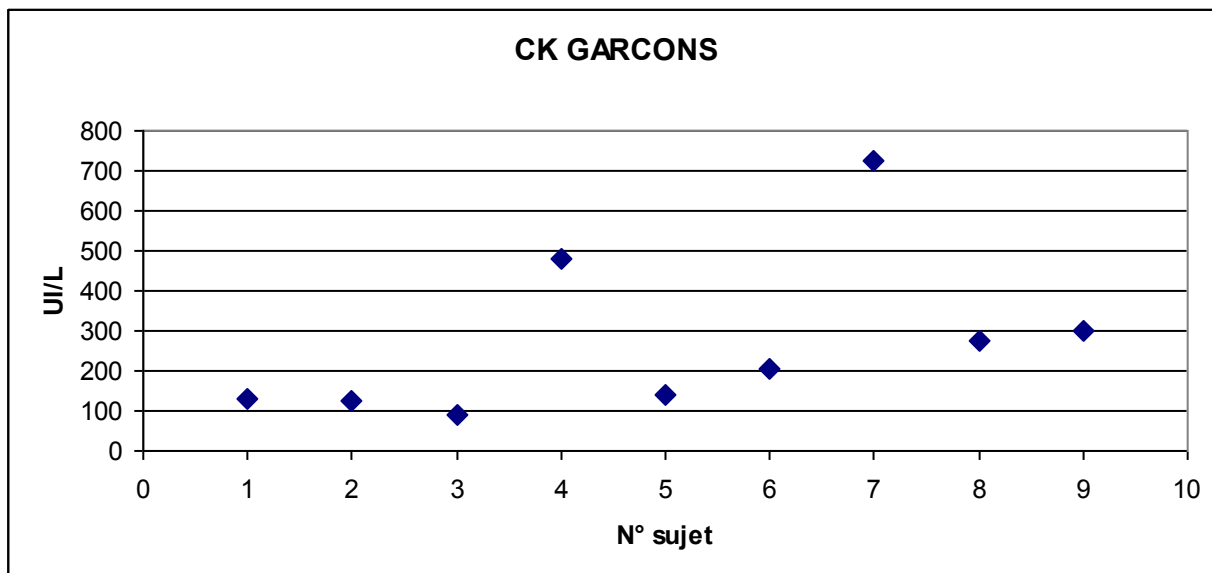
Chez les athlètes filles, l'ensemble des valeurs de CK de repos sont normales à l'exception de deux athlètes (sujet n°4 et 5) ayant des valeurs discrètement augmentées respectivement 158 et 159 UI/l.

Graphique 1



Pour les athlètes masculins, 4 sujets présentent des valeurs nettement augmentées de 482 UI/l (n°4) à 727 UI/l (n° 7) pour les valeurs extrêmes.

Graphique 2



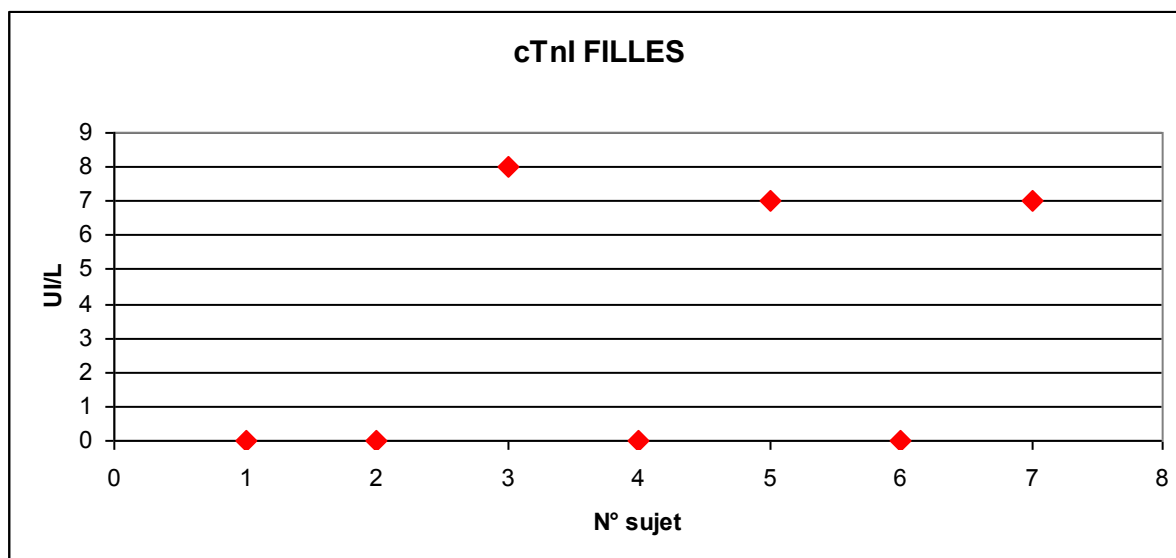
cTnl

Les valeurs normales de cTnl sont comprises entre 0 et 15 pg /ml

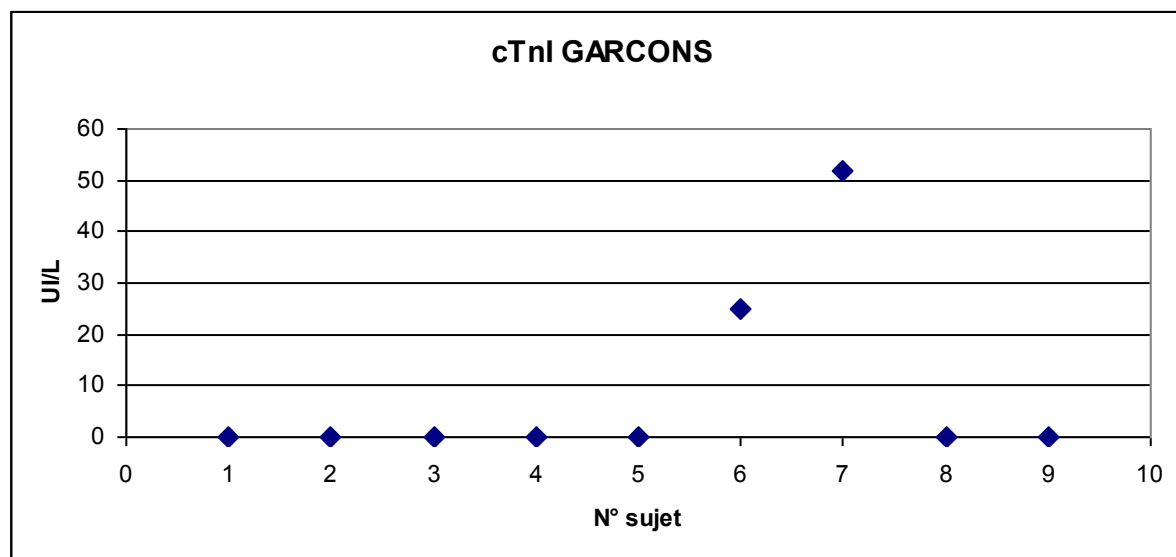
Tableau XIV

<i>Filles</i>		<i>Garçons</i>	
N° sujet	cTnl (pg/ml)	N° sujet	cTnl (pg/ml)
1	0	1	0
2	0	2	0
3	8	3	0
4	0	4	0
5	7	5	0
6	0	6	25
7	7	7	52
		8	0
		9	0

Graphique 3



Graphique 4



Pour les cTnI, les résultats sont normaux chez les filles. Deux sujets garçons présentent un taux anormalement élevé de cTnI (sujets 6 et 7)

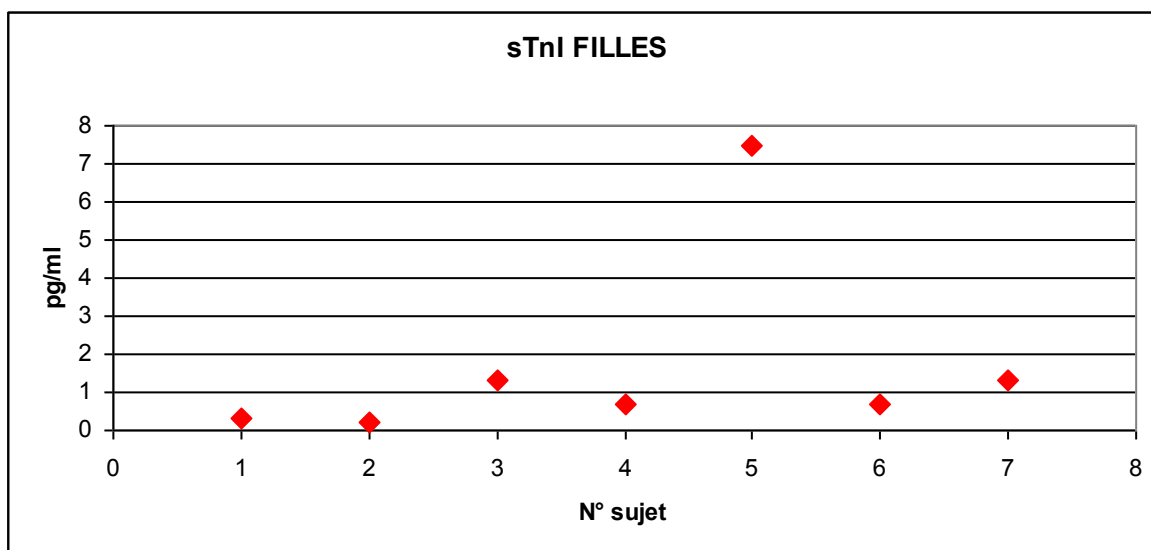
sTnI

Les valeurs normales de sTnI sont comprises entre 0,2 et 2 pg/ml

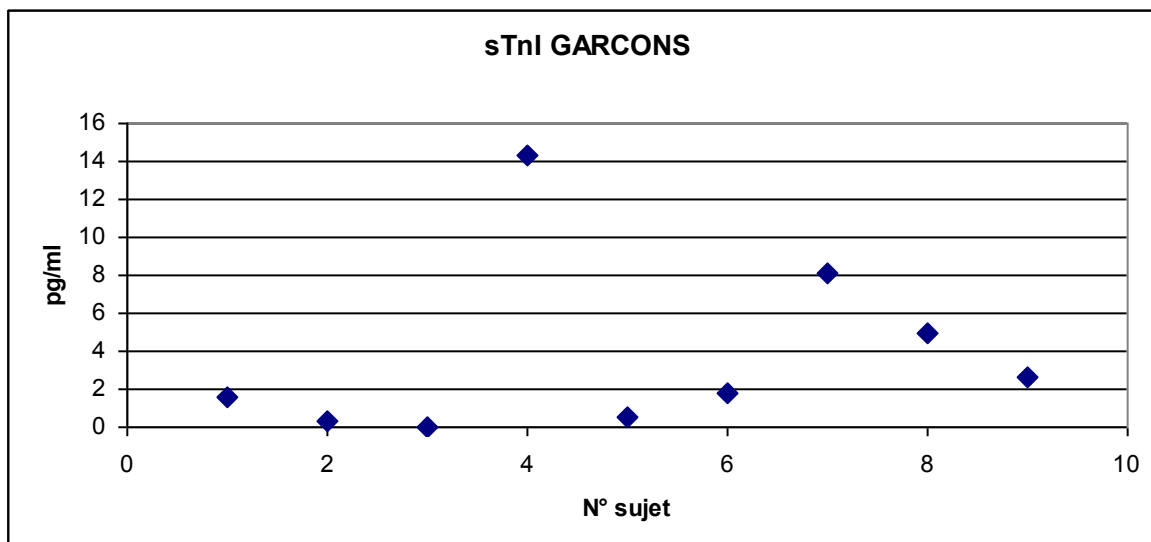
Tableau XV

<i>Filles</i>		<i>Garçons</i>	
N° sujet	sTnI (pg/ml)	N° sujet	sTnI (pg/ml)
1	0,3	1	1,6
2	0,2	2	0,3
3	1,3	3	0
4	0,7	4	14,3
5	7,5	5	0,5
6	0,7	6	1,8
7	1,3	7	8,1
		8	5
		9	2,6
Moyenne	1.71 ± 2.5	Moyenne	3,8 ± 4.7

Graphique 5

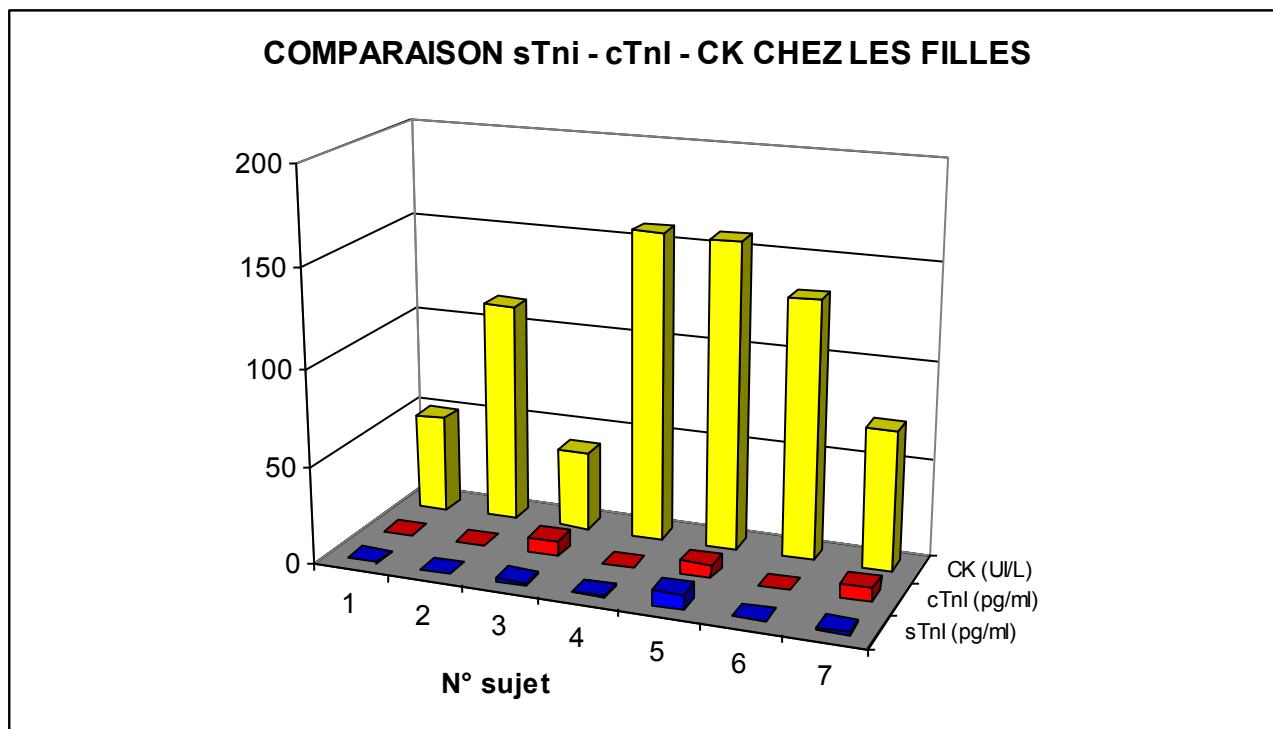


Graphique 6

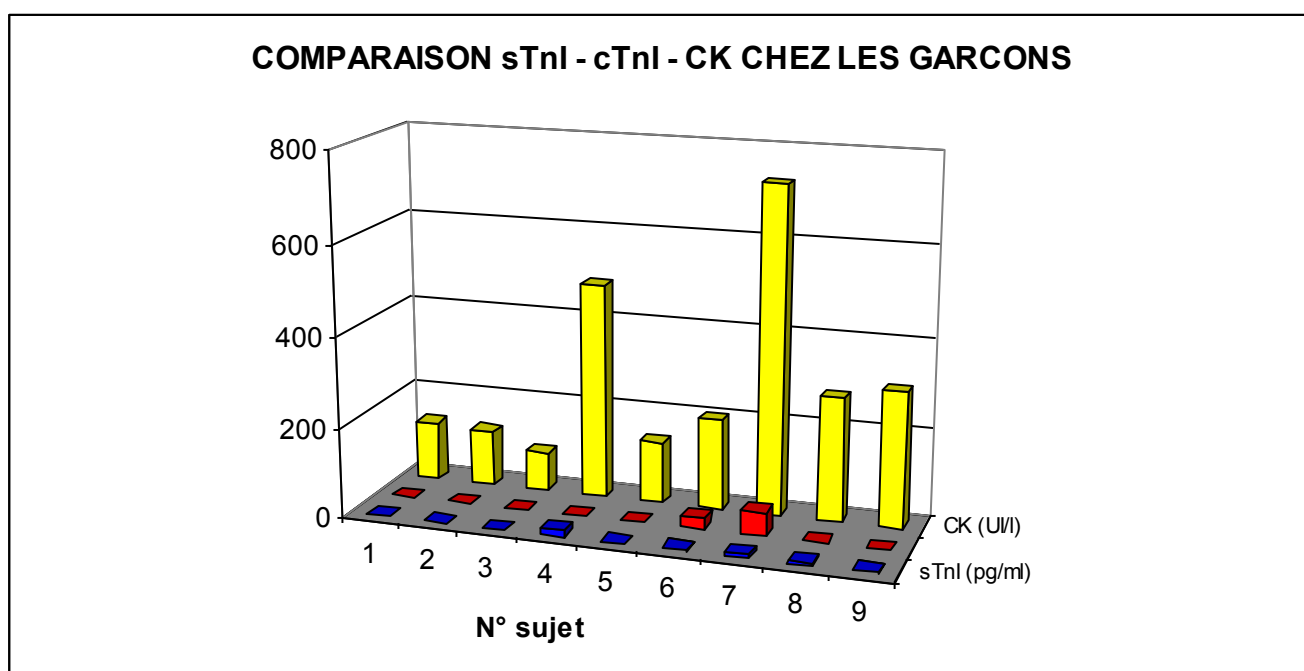


Pour les sTnI, un seul sujet féminin présente une valeur élevée trois fois supérieure à la normale. Pour les garçons, on constate que les sujets 4, 7, 8 présentent des valeurs anormalement élevées, jusqu'à 7 fois la normale pour le sujet n°4.

Graphique 7



Graphique 8



On constate des valeurs nettement plus faibles chez les sujets féminins par rapport aux sujets masculins pour les CK.

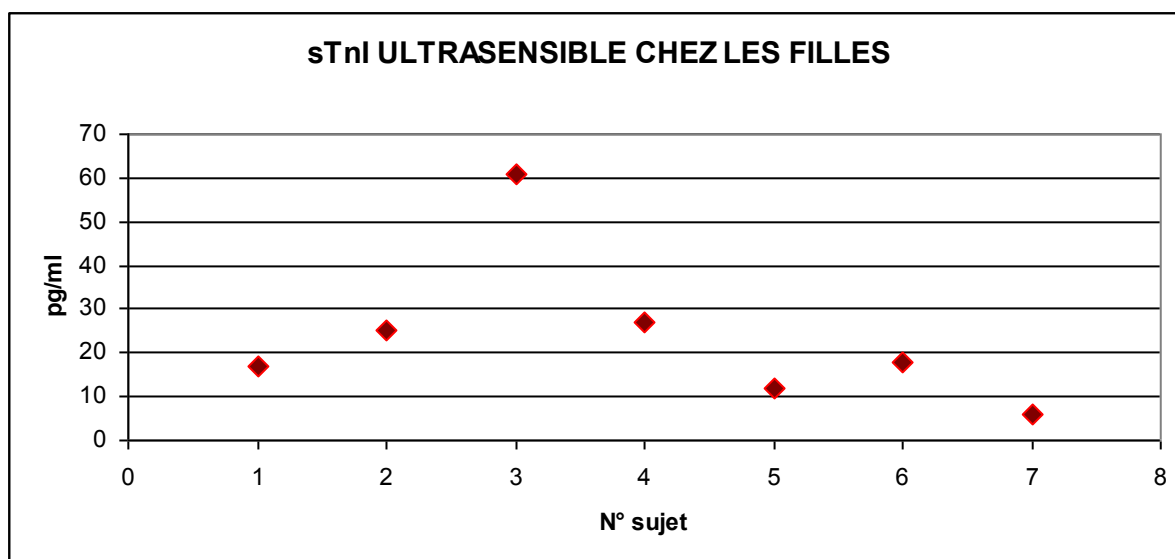
TECHNIQUE DE DOSAGE ULTRASENSIBLE

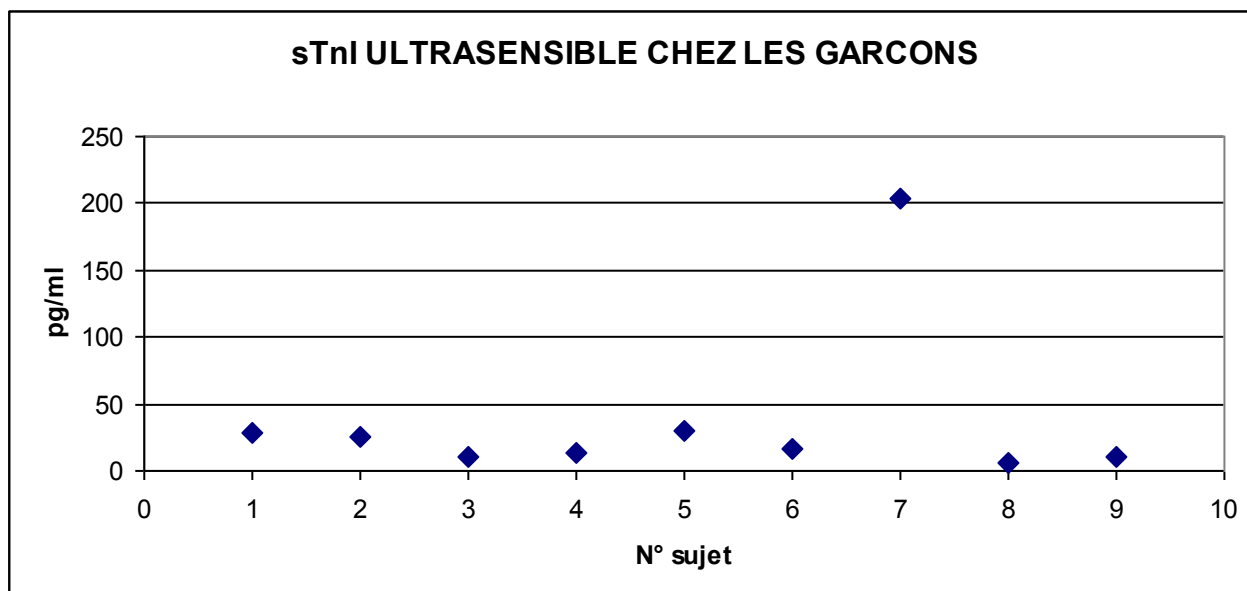
La valeur normale est inférieure à 100 pg/ml

Tableau XVI

<i>Filles</i>		<i>Garçons</i>	
N° sujet	STnl ultrasensible (pg/ml)	N° sujet	sTnl ultrasensible (pg/ml)
1	17	1	29
2	25	2	26
3	61	3	10
4	27	4	13
5	12	5	30
6	8	6	16
7	6	7	204
		8	6
		9	10
Moyenne	23.7 ± 17	Moyenne	38.2 ± 63

Graphique 9





Graphique 10

DISCUSSION

Pour l'ensemble des sujets féminins les CK sont normales, il n'y a donc pas de bonne corrélation avec les signes fonctionnels musculaires. Pour les sujets masculins, on constate une élévation modérée de 400 et 700 UI/L pour deux athlètes. Ces valeurs sont normales compte tenu des exercices physiques effectués la semaine passée. Des valeurs de CK supérieures à 1000 UI/L sont rapportées dans la littérature après effort.

On observe une différence significative entre les sujets masculins et féminins, les athlètes féminines présentant une masse musculaire plus faible. Ceci a déjà été évoqué pour les différences entre les sexes pour les CK (95)

Chez les sujets féminins, on constate que les cTnI sont toutes négatives. Pour les sujets masculins, deux sujets présentent une augmentation de ces valeurs nécessitant un contrôle et une confirmation par un nouveau dosage qui n'a pu être effectué en raison des incidents décrits plus haut.

Des valeurs de sTnI anormalement élevées sont retrouvées chez le sujet présentant des signes fonctionnels les plus sévères sur le plan clinique et des antécédents de récurrence de lésions musculaires. Rama (180) rapporte des réponses similaires chez les footballeurs et en triathlon. Le sujet n°4 présente une augmentation de 7 fois la normale et le sujet n°7 de quatre fois la normale. Cette augmentation de sTnI est seulement confirmée pour le sujet n°7 en technique ultrasensible pour laquelle on note une augmentation de 100%.

Les dosages de sTnI semblent bien corrélés aux signes fonctionnels musculaires décrits par les athlètes. Dans la littérature pour Koller (108), ces dosages correspondent à des lésions musculaires, l'augmentation des sTnI correspondant à une lésion du sarcolemme. On retrouve également dans notre population des sujets hauts répondeurs comme cela a été décrit pour les CK par Totsuka (215). Rama retrouve également cette augmentation chez certains athlètes et fait discuter une différence de fragilité tissulaire qui n'a pour l'instant pas été documentée.

IV – ETUDE DES DOSAGE DE TROPONINE I LORS D' EPREUVES D'EFFORT DANS UNE POPULATION DE CYTOPATHIES MITOCHONDRIALES

Introduction

Les causes de l'intolérance à l'effort sont de mieux en mieux connues après la description des déficits enzymatiques, phosphorylase et blocs de la voie glycolytique (194). Les anomalies mitochondriales ont constitué un deuxième groupe dans le cadre nosologique des myalgies et crampes d'effort.

Sous les termes de cytopathies mitochondriales, on regroupe un ensemble d'affections et de tableaux cliniques différents qui sont habituellement caractérisés par la présence d'anomalies morphologiques des mitochondries caractérisés en microscopie optique sous forme de dépôts granuleux éosinophiles donnant un aspect rouge déchiqueté à la fibre musculaire (ragged red fibers RRF)

Ces atteintes musculaires ont des expressions cliniques variables pouvant toucher les muscles des membres provoquant une fatigabilité et une inadaptation à l'effort. Elles peuvent aussi toucher les muscles ophtalmiques donnant des myopathies oculaires ou des atteintes néonatales souvent fatales.

Les sujets présentant une myopathie par déficit enzymatique ont le plus souvent des paramètres biologiques normaux au repos. Les CK ne présente pas toujours d'augmentation en dehors de l'effort. La sollicitation musculaire à l'effort dans le cadre d'une épreuve d'effort standardisée en laboratoire permet de vérifier l'adaptation des paramètres métaboliques ou d'identifier un déficit enzymatique ou d'orienter vers d'autres hypothèses diagnostic. On constate fréquemment que les patients ont présentés des signes fonctionnels musculaires à l'effort pendant de longues années avant qu'un diagnostic ne puisse être évoqué.

Un protocole de dépistage des signes fonctionnels musculaires a été mis en place dans le service de Médecine du Sport dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire de dépistage sous la responsabilité du Dr Louboutin Neuro physiologiste. Les bilans de dépistage des cytopathies mitochondriales à partir signes fonctionnels musculaires d'effort ont été publiés dans le cadre d'une thèse (150). Les CK sont les marqueurs musculaires habituels de ces pathologies. Nous avons proposé un protocole de dosage de troponine I pour l'évaluation de la place des lésions musculaires dans les signes fonctionnels musculaires existant habituellement dans les tableaux de cytopathies mitochondriales. Afin d'évaluer la limitation et les signes fonctionnels musculaires par rapport à un effort standardisé, nous avons effectué les dosages au repos avant un effort sur bicyclette régométrique et au cours des récupérations au décours immédiat de l'effort, à 6 heures et 6 heures et à 24 heures. Nous proposons d'évaluer l'intérêt du dosage de sTnI en tant que marqueur musculaire par rapport aux CK dans une population de patients présentant une suspicion ou un diagnostic de cytopathie mitochondriale.

Méthodologie

PROTOCOLE DEPISTAGE PATHOLOGIES MUSCULAIRES

Le bilan pré exercice comprend

- Un interrogatoire détaillant les signes fonctionnels et l'existence d'une limitation à l'effort et en récupération. Le questionnaire recherche une prise médicamenteuse ou toxique (alcool, diurétiques, laxatifs, statines, lithium. Il détaille les activités physiques hebdomadaires du sujet et son mode de vie.
- Un examen clinique cardio pulmonaire, cutané et ORL permettant d'éliminer un syndrome infectieux en cours, une pathologie cardio pulmonaire à l'auscultation.

- Une courbe débit volume élimine un syndrome obstructif pouvant être responsable d'une limitation d'origine pulmonaire.
- Un électrocardiogramme de repos et prise de tension artérielle afin d'éliminer une pathologie contre indiquant l'épreuve d'effort
- Un bilan biologique comprenant
 - ⇒ des dosages permettant d'éliminer une pathologie pouvant entraîner une faiblesse musculaire(anémie , hypothyroïdie,carence en magnésium, carence en potassium, atteinte hépatique, rénale ou endocrinienne : numération formule, ionogramme,bilan thyroïdien (TSH,T3,T4),fer,ferritine,transferrine,triglycérides,cholestérol, transaminases, créatine, acide urique.
 - ⇒ dosage de carnitine libre ou totale.
 - ⇒ dépistage d'une glycogénose (glycémie, acides gras libres, pH sanguin, lactates
 - ⇒ test de dépistage des déficits de la chaîne respiratoires : taux de lactates, pyruvate, corps cétoniques et leur rapport molaire.
 - ⇒ dosage des protéines totales pour tenir compte d'une hémococoncentration liée à la sudation au cours du test pouvant modifier l'interprétation des dosages.
 - ⇒ dosage de l'ammoniémie : reflet de l'intensité de l'exercice effectué et dépistage d'une élévation exagérée liée à la dégradation des acides aminés dans le Mac Ardle.

Le test d'effort est effectué sur bicyclette ergométrique selon un protocole triangulaire. Charge initiale de 30 watts avec un incrément de 10 watts /minute

Les conditions d'arrêt de l'effort : épuisement musculaire, signes fonctionnels musculaires invalidant, malaise, anomalies ECG ou chiffres tensionnels dépassant les normes OMS, atteinte de la FC max théorique du sujet , ventilation maximale et plafonnement de la consommation d'oxygène).

Au cours du test, la fréquence cardiaque et la tension artérielle sont notées à la fin de chaque palier toutes les minutes.

Les paramètres ventilatoires sont calculés à partir d'échantillon recueillis par l'intermédiaire d'un prélèvement micro capillaire au masque. L'analyse cycle par cycle des échantillons prélevés permet l'analyse de la VO₂, de la VCO₂, la détermination du débit ventilatoire et de la fréquence ventilatoire ainsi que les calculs des paramètres ERO₂ (équivalent respiratoire en O₂), ERCO₂ (équivalent respiratoire en CO₂, quotient respiratoire.

Le prélèvement micro capillaire de l'acide lactique et du PH est effectué toutes les 3 minutes au cours du test

A l'arrêt de l'effort :

Prélèvement d'acide lactique et le dosage du PH est effectué à 1 et 3 minutes.

Prélèvement sanguin veineux pour le dosage de CPK, aldolase, troponine I cardiaque et squelettique effectué dès l'arrêt de l'effort et à 6 minutes de récupération.

Un nouveau prélèvement veineux est effectué 24 heures exactement après le test pour le dosage des CK et des troponines I. Le patient étant resté hospitalisé jusqu'à ce dernier prélèvement afin de ne pas perturber les résultats par une activité physique intempestive.

Dans un second temps, après discussion des résultats lorsque l'indication de biopsie a été confirmée, une information du protocole de biopsie est exposé au patient et un consentement écrit du patient est transmis avant convocation pour biopsie musculaire. Ce prélèvement et l'analyse des biopsies de tissu musculaire ont été effectués par les mêmes intervenants (Dr LOUBOUTIN, K ROUGER).

Les biopsies sont effectuées sous anesthésie locale, le prélèvement situé au niveau du quadriceps (vaste externe). Les fragments de muscle prélevés sont congelés dans l'isopentane refroidi à -165°C par l'azote liquide. Les prélèvements conservés à -80°C sont coupés au cryostat (Frigocut 2800N, Reichert- Jung, Cambridge Instruments) à -23°C en coupes transversales (ou longitudinales pour les études d'immunocytochimie) de $10\text{ }\mu\text{m}$ d'épaisseur.

Techniques de coloration

Les coupes sont colorées à l'hématéine-éosine, au trichrome de Gomori et au rouge noir Soudan, afin d'apprécier la distribution des lésions (le nombre de fibre nécrotiques, de fibres régénérées avec centralisation nucléaire, de cellules normales avec noyaux en position périphérique).

Techniques d'histoenzymologie

L'étude des ATP ases myofibrillaires permet la détermination des différents types de fibres selon la classification de Brooke et Kaiser (1969) en révélant l'activité enzymatique ATP ase du fragment S1 de la myosine. On peut alors évaluer les modifications éventuelles du type des fibres musculaires au cours du temps lors du développement ou d'un processus de nécrose régénération.

Une pré incubation acide des coupes à Ph 4,35 et 4,53(respectivement mélange 65/35 et 50/50 : tampon acide acétique 0,2 M- acétate de sodium 0,2 M) à température ambiante pendant 10 minutes est réalisée. Après lavage à l'eau distillée, incubation de 40minutes à 37°C en présence d'ATP à pH 9,4 (tampon véronal sodique 0,1 M / CaCl_2 0,18m/ H_2O (mélange 20/10/70) en présence de 1,5 mg/ml ATP Na 2 .

La distinction des deux types de fibres : les fibres de type I, acido-résistantes apparaissent uniformément sombres et les fibres de type II acido- sensibles apparaissent claires pour ces pH.

La distinction des deux sous groupes IIA et IIB est réalisée par l'utilisation des pré-incubations à deux pH acides. Les fibres de type IIA sont plus sensibles à l'acidité. Elles perdent toute l'activité ATPasique de la myosine lors de la pré incubation à pH 4,53alors que les fibres IIB ne perdent cette activité que lors de la pré incubation à p H 4,35.

Selon la même technique que précédemment, est effectué une pré incubation des coupes à p H 9,4 ((tampon véronal sodique 0,1 M / CaCl_2 0,18m/ H_2O) puis une incubation de 30 minutes en présence d'ATP à pH 9,4 qui entraîne une inversion de la coloration : les fibres de type I alcalino sensibles apparaissent claires, les fibres de type II, alcalino résistantes apparaissent sombres.

Les coupes ont également été colorées pour révéler l'activité des enzymes mitochondriaux : DPNHTR (dihydropyridine nucléotide reductase form tetrazolium reductase). Les fibres musculaires de type IIA sont uniformément sombres, les fibres de type IIB sont faiblement colorées.

L'étude morphologique comporte plusieurs temps (une population de sportif sert de témoins pour l'analyse comparative).

- On recherche une inégalité de taille des fibres, un nombre anormal de fibres régénérées, la présence de fibres centro nucléées.
- Etude des enzymes oxydatives : succinate deshydrogénase ou complexe III de la chaîne respiratoire mitochondriale (aspect de coup d'ongle sous sarcolemmnique)
- Cytochrome C oxydase ou complexe IV de la chaîne respiratoire mitochondriale, aspect d'agrégats périphériques sous sarcolemmniques)
 - étude de l'activité phosphorylase musculaire : l'absence d'activité signe une maladie de Mac Ardle

Matériel

Test d'effort effectué sur bicyclette ergométrique (Dynavit, Hellige, France)
Test de fonction respiratoire : système Pneumotest Jaeger Wursburg Allemagne
Mesure de Vo2 max : système Métasyst (Brainware, Grenoble France)
Electrocardiogramme de repos et de récupération : Market France
Enregistrement cardio télémétrique de la fréquence cardiaque à l'effort : émetteur et récepteur Nyhon Koden France
Prise de tension artérielle par brassard Spengler.
Dosage d'acide lactique Mycrozyme

Population

Critères d'inclusion

Bilan diagnostique de myopathie ou suspicion de myopathie basée sur des signes fonctionnels à l'effort : crampes systématiques à l'effort, contractures récidivantes systématiques à l'effort, limitation sévère du périmètre de marche ou de course d'origine musculaire.

Critères d'exclusion

Limitation de la performance liée à un syndrome infectieux, une anémie, une pathologie cardiaque ou pulmonaire primitive entraînant un retentissement sur les possibilités d'effort.

Tableau XVII **Caractéristiques de la population**

N° Sujet	Age (années)	Poids (kg)	Taille (cm)	Mg (%)
1	28	81	179	15
2	30	89	188	15
3	77	71.8	170	18
4	18	69	175	12
5	53	79.8	161	41
6	20	70.8	171	27
7	44	72.6	174	16
8	38	62	174	7
9	44	78	177	24
10	19	69.2	179	15
11	47	52.8	169	29
12	38	67	176	11
13	16	56	181	9
14	20	55	175	9
15	16	60	170	12
16	40	74.8	180	21
17	51	69	171	10
18	33	71.8	170	18
19	46	96.4	184	25
20	48	52	166	18
21	48	71,8	170	18
22	50	63.2	154	35
23	19	42	147	16
24	51	84.5	157	45
25	48	71	170	25
26	28	64	169	14

Tableau XVIII Diagnostics et pathologies associées

N° Sujet	Diagnostic	Pathologies associées
1	Neuropathie IgM	
2	Rhumatisme psoriasique	
3	Neuropathie IgG	Gammapathie monoclonale IgA
4	Inadaptation effort	
5	Inadaptation effort	
6	Inadaptation effort	
7	Myopathie mitochondriale	
8	Myopathie mitochondriale	
9	Myopathie après toxique musculaire	
10	Myopathie mitochondriale	
11	Myopathie mitochondriale	
12	Maladie de Becker et Thomsen	
13	Inadaptation effort	
14	Inadaptation effort	
15	Myopathie mitochondriale	
16	Myopathie mitochondriale	
17	Inadaptation effort	
18	Inadaptation effort	
19	Inadaptation effort	
20	Myopathie mitochondriale	
21	Rhabdomyolyse à l'effort	
22	Cytopathie mitochondriale	Hypoparathyroïdie
23	Neuropathie IgM	
24	Hypoparathyroïdie	
25	Maladie de Steinert	
26	Cytopathie mitochondriale	

Résultats au repos

Tableau XIX

N° Sujet	Créatine kinase (UI/l)	STnl (pg/ml)	cTnl (pg/ml)
1	ND	2.4	0
2	ND	0.3	0
3	139	2.8	0
4	ND	1	0
5	ND	0.1	0
6	ND	0.3	0
7	ND	0.1	0
8	ND	2.2	0
9	115	6.7	0
10	ND	0.7	0
11	124	0.3	0
12	628	16.6	0
13	ND	0	0
14	528	1.5	0
15	ND	1.5	0
16	ND	0.9	0
17	ND	1.1	0
18	ND	1.5	0
19	92	1.4	0
20	99	1	0
21	ND	2.6	0
22	ND	0.6	0
23	46	0.6	0
24	ND	2.2	0
25	48	3.6	0
26	47	0.9	3
Moyenne et Ecart-type	186,6 ± 210	0,66 ± 0,5	

Résultats post effort

Tableau XX

N° sujet	Créatine kinase (UI/l)	sTnl (pg/ml)	cTnl (pg/ml)
2	139	0.2	0
4	156	1	0
10	116	1.1	0
12	631	25.2	0
13	57	0	0
18	80	1.5	0
19	107	1.8	0
20	ND	1	0
22	47	0.5	0
24	50	2.2	0
26	52	0.6	0
Moyenne et Ecart type	143 ± 175	0,66 ± 3,76	

Résultats en récupération

Tableau XXI

N° sujet	Créatine kinase (UI/l)	STnl (pg/ml)	cTnl (pg/ml)
2	96	0.1	0
4	143	1.5	0
10	65	0.2	0
12	309	25.2	0
13	49	0	0
18	104	3.3	0
19	92	11	0
22	48	0.8	0
24	55	3	0
26	53	0.8	0
Moyenne Et Ecart type	101,4 ± 80	4 ± 5,6	

On constate une discrète augmentation des CK au repos pour les sujets 12 et 14. Cette augmentation est inchangée pour le sujet n°12 à l'arrêt de l'effort. En récupération à 24 heures on ne retrouve pas de valeurs élevées chez les sujets. Pour l'ensemble des autres sujets, les valeurs sont basses.

Discussion

On constate que deux sujets (12 et 14) présentent une augmentation des CK au repos. Le sujet n° 12 présente une myopathie de Becker et Thomsen, le sujet n°14 présente une inadaptation à l'effort sans diagnostic. Aucune cytopathie mitochondriale ne présente d'élévation des CK au repos.

Aucun sujet ne présente de valeur anormale pour les cTnl, en l'absence de signes fonctionnels cardiaques. On ne retrouve pas comme lors de l'étude précédente ou chez certains auteurs comme Rama, de valeur élevées.

Pour les sTnl, le sujet n°12 présente une sTnl huit fois plus élevée que la normale alors que le sujet n° 14 ne présentait aucune augmentation de cTnl par rapport à l'augmentation de CK.

Après effort le sujet n°12 présente les mêmes valeurs qu'au repos avec une augmentation plus importante des sTnl à 6 heures. En récupération à 24 heures, le sujet n° 12 présente une différence sur les CK avec diminution nette. Par contre les sTnl restent inchangées élevées.

On ne constate donc pas de modification des sTnl et des CK avec un test d'effort sauf pour un sujet présentant une myopathie de Becker. Rama retrouvait les memes résultats sur des sujets transplantés (180). L'effort sur bicyclette n'étant pas un effort de type excentrique, ce type de test ne permet pas de déterminer les sujets sensibles aux lésions musculaires et ne provoque pas de microlésions compte tenu de la durée brève de l'effort.

Ce test ne peut donc être utilisé en dépistage. Le dosage de repos et post effort permettant de repérer les sujets haut répondeurs.

V – Etude épidémiologique prospective des lésions musculaires sur 3 pôles des Pays de Loire 2000 – 2005

L'évaluation des lésions musculaires sur les centres de haut niveau (pôles) est peu développée dans le domaine des études prospectives à long terme. Dans les études rétrospectives, il n'est pas facile de déterminer précisément l'importance des douleurs musculaires, des signes fonctionnels musculaires transitoires et des Doms. Fréquemment, les rapports fédéraux concernant la pathologie musculaire sur les pôles ne répertorie que la pathologie micro traumatique. D'autres part, beaucoup d'études ne concernent que des athlètes adultes de haut niveau, alors que la majorité des sujets incorporés dans les pôles ont moins de 18 ans ; la sollicitation biomécanique très différente d'un sport à l'autre sur des mouvements répétitifs ne facilite pas les comparaisons entre les différents type de pratique sportive intensive. Les études rétrospectives sont souvent limitées à une saison, période comprise entre septembre et juin. Ces études parfois multicentriques sont soumises au biais de la différence de codage des lésions effectuées par des médecins différents. Il existe également un turn over important des sujets sélectionnés (environ 30 % sur les centres de haut niveau) introduisant une difficulté supplémentaire dans l'analyse multifactorielle des résultats de ces études épidémiologiques. D'une saison sur l'autre, on peut observer des changements inhérents au type d'entraîneur ou à son type de formation au mode de sélection, à la catégorie d'âge sélectionnée et au type d'entraînement avec une variation en fonction de la répartition de l'intensité sur la saison.

En fonction du type de sport la sollicitation biomécanique n'est pas comparable. Dans ce contexte, nous proposons d'évaluer, les lésions musculaires sur 3 pôles bénéficiant d'une surveillance médicale hebdomadaire pôle tennis, tennis de table et basket de la région des Pays de Loire. Nous avons mis en place une étude prospective sur 5 ans en accord avec les Ligues de ces différents sports.

Méthode

Notre étude est une étude prospective qui a débutée à la rentrée des différents pôles en septembre 2000 et s'est achevée en juin 2005, couvrant 5 saisons scolaires sur cette période : saisons 2000-2001, 2001-2002, 2002-2003, 2003-2004, 2004-2005.

Les sujets et leurs familles ont adhéré au projet par contrat acceptant les modalités de l'étude et de la surveillance médicale ; celles-ci leur ont été expliqué par une réunion d'information en début de saison et confirmé par contrat individuel confirmant leur accord. Lors de la réunion d'information, les modalités du dépistage, le rythme des visites, les conditions d'examen, le but du dépistage et la procédure ont été expliqué simultanément aux enfants, familles et entraîneurs simultanément. Ces éléments ont été rappelés lors de l'entretien individuel des familles lors de leur bilan d'aptitude.

Chaque sujet a bénéficié d'une visite d'aptitude à l'entraînement intensif avant d'intégrer les différents pôles. Ces bilans d'aptitude ont tous été effectué par le même médecin (Dr Paruit) suivant le protocole de dépistage des risques de l'entraînement intensif mis au point dans le service de Médecine du Sport au CHU de Nantes répondant au recommandations des bilans fédéraux respectifs.

Le bilan d'aptitude à l'entraînement intensif comprend :

⇒ interrogatoire (niveau sportif, titres sportifs, classement, signes fonctionnels à l'effort, note de forme, antécédents familiaux et personnels, facteurs de risques cardiovasculaires, traitements)

⇒ enquête diététique : répartition quotidienne des apports alimentaires sur les différents repas, éviction de certains aliments, signes en faveur de trouble des conduites alimentaires.

⇒ enquête psychologique : dépistage des risques psychologiques de l'entraînement intensif (stress, dépression, addiction, burn out)

⇒ examen physique : auscultation cardio-pulmonaire, palpation systématique abdominale aires ganglionnaires et examen ostéo articulaire et rachidien pour le dépistage de pathologies pouvant s'aggraver avec l'entraînement intensif (ostéochondroses, douleurs musculaire, ligamentaire ou articulaires).

⇒ dépistage d'un syndrome obstructif (courbe débit volume)

⇒ dépistage d'anomalies électriques cardiaques (ECG de repos et d'effort)

⇒ épreuve d'effort maximale avec mesure des paramètres respiratoires (V02 max)

Dans les trois disciplines, les sujets étaient soumis à un entraînement hebdomadaire de 14 heures par semaine minimum réparti sur 5 jours de la semaine.

Ils ont tous bénéficiés d'une scolarité commune aménagée au Cens (Nantes). Cet aménagement scolaire est dépourvu d'EPS, (Education Physique et Sportive scolaire). La préparation physique étant intégrée à l'entraînement.

Les jeunes athlètes intégrés sur ces 3 pôles bénéficient des mêmes conditions de repas scolarité et hébergement en Creps.

Les conditions d'entraînement et les critères de sélection différents suivant les sports nous avons détaillé les études épidémiologiques par sport : tennis, tennis de table et basket.

Dans cette étude seule les douleurs musculaires et lésions musculaires ont été retenues pour le traitement statistique, nous effectuerons ensuite des comparaisons par sports.

Modalités du recueil des données de l'étude épidémiologique

Le suivi clinique hebdomadaire a été effectué sur chaque pôle par le même médecin tout au long de chaque saison. Dr Guyon pour le pôle basket, Dr Paruit pour les pôles tennis et tennis de table.

Les sujets sont interrogés quotidiennement par les entraîneurs pour le dépistage des signes fonctionnels musculaires et des douleurs. En cas de pathologie traumatique brutal, un avis médical est pris en urgence auprès du médecin référent du pôle.

En dehors de ces situations d'urgence, un bilan récapitulatif hebdomadaire des signes fonctionnels par joueur est transmis par l'entraîneur avant la visite hebdomadaire systématique effectuée par le médecin référent sur chaque pôle : tennis (lundi soir) tennis de table (mardi soir), basket (jeudi soir).

Pour le pôle tennis, l'examen de chaque sujet est systématique de 2000 à 2002 alors que pour les pôles tennis de table et basket les examens cliniques effectués de façon hebdomadaire se font sur demande de l'entraîneur ou du joueur.

En dehors des douleurs musculaires et lésions musculaires faisant l'objet de l'étude, les autres pathologies répertoriées concernaient les fractures, entorses, douleurs non musculaires, syndromes infectieux et autres pathologies.

Chaque consultation de dépistage était répertoriée par écrit sur une fiche de déclaration d'accident sportif comprenant :

- a. nom prénom de l'athlète
- b. nom et fonction du médecin examinateur
- c. circonstances de survenue (type de mouvement au moment de l'accident, phase de jeu, match ou entraînement)
- d. type d'accident
- e. siège
- f. diagnostic proposé lors du premier examen par le médecin
- g. conduite à tenir médicale mise en place (radios, échos, examen complémentaires, avis spécialisés, prise en charge kiné, traitement médicamenteux)
- h. durée de l'arrêt sportif et prévision de l'arrêt sportif concernant les entraînements le footing
- i. l'évolution secondaire notant les récurrences et les séquelles
- j. date et signature de l'intervenant

En cas de pathologie musculaire évocatrice d'une lésion musculaire avec impotence et contracture, l'indication d'une échographie musculaire était posée permettant de déterminer le stade précis de la lésion et son évolution. En cas de persistance de signes cliniques à 3 semaines, l'indication d'un nouveau contrôle échographique était posée.

Pour le codage des lésions, nous avons utilisé la classification de Rodineau (186) couramment utilisée en médecine du sport, similaire de celle évoquée par Kouvalchouk (111) comprenant des lésions de stade 0 (douleur sans contracture, atteinte réversible de la fibre musculaire sans atteinte du tissu conjonctif, réparation en quelques heures), stade 1 (atteinte irréversible de certaines fibres musculaires douleur avec contracture sans douleur contre résistance), stade 2 douleur contracture + douleur contre résistance avec impossibilité de reprise au bout d'une semaine, stade 3 (douleur, contracture, douleur contre résistance, impossibilité de reprise au bout de deux semaines, lésions échographiques nettes), stade 4 (rupture musculaire).

Après guérison, nous avons colligé régulièrement toutes les fiches de déclaration pour le traitement statistique. Celui-ci a été effectué en collaboration avec S. Louvet, statisticien à la Faculté de Médecine de l'Université de Nantes. Les bases de données Excel et Access ont fait l'objet d'un traitement statistique avec le logiciel Statgraphics 3.1 ().

Nous avons utilisé des tests paramétriques et non paramétriques, Krukall et Wallis. Les comparaisons entre les populations ont été effectuées par test khi deux.

Population

L'étude a porté sur 119 sujets intégrés respectivement sur les pôles tennis basket et tennis de table des Pays de Loire entre la saison 2000-2001 et 2004-2005.

La répartition de la population sur les cinq saisons pour chaque sport est détaillée dans les tableaux suivants :

Tableau XXII

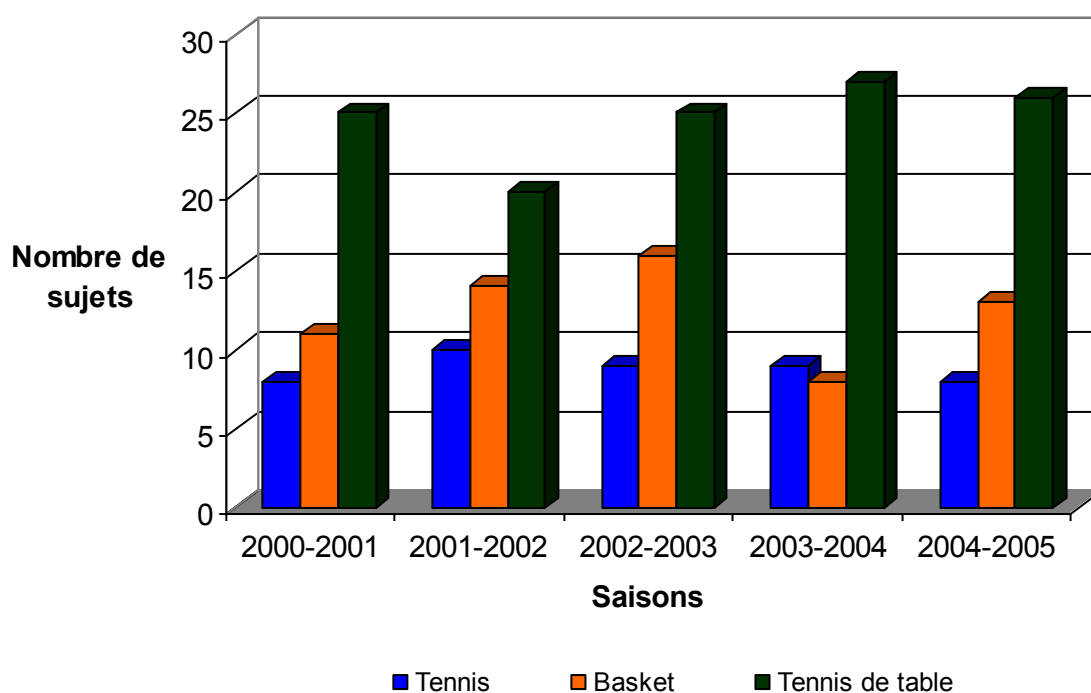
Répartition de la population en fonction des différents sports sur les 5 saisons :

	Tennis	Basket	Tennis de table
2000-2001	8	11	25
2001-2002	10	14	20
2002-2003	9	16	25
2003-2004	9	8	27
2004-2005	8	13	26

Certains sujets étant restés plus d'une saison sur leur pôle dans chaque sport, le nombre total des sujets ayant intégrés l'étude se répartit de la façon suivante : 24 joueurs de tennis, 36 joueurs de basket et 59 joueurs de tennis de table. Soit au total 119 sujets étudiés sur les 5 saisons de 2000 à 2005.

Graphique 11

Répartition du nombre de sujets par années et par sports



CARACTERISTIQUES DES POPULATIONS TENNIS, BASKET ET TENNIS DE TABLE

A - POLE TENNIS PAYS DE LOIRE 2000 – 2005

Tableau XXIII

Répartition par sujets et par sexe (24 sujets)

Sujets	N°	Sexe
BOU. M.	2	F
DUP. S.	5	F
GAR. L.	7	F
GRA. L.	8	F
PAI. G.	15	F
RAB. D.	17	F
VIC. E.	24	F
BOI. A.	1	M
DES. M.	3	M
DIA. J.	4	M
FOU. R.	6	M
JOM. T.	9	M
KON. J.	10	M
LEI. E.	11	M
LER. X.	12	M
LHU. Y.	13	M
MAC. H.	14	M
PIO. M.	16	M
REY. O.	18	M
REZ. H.	19	M
SLI. I.	20	M
SLI. M.	21	M
TAF. P.	22	M
TER. N.	23	M

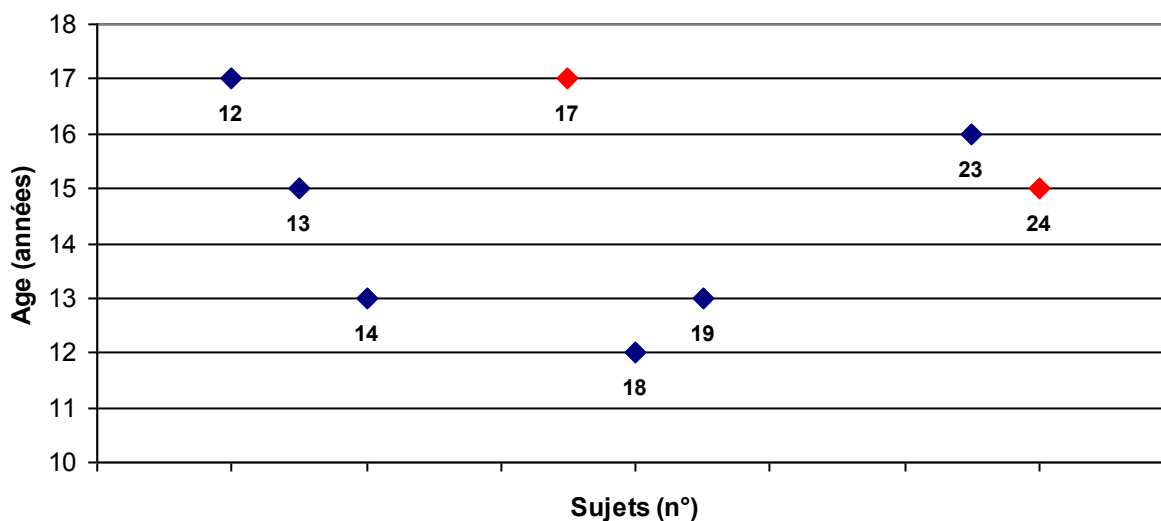
REPARTITION DES CARACTERISTIQUES (âge – sexe – classement) DE LA POPULATION PAR SAISON (*population féminine symbolisée en rouge sur les graphiques*)

Saison 2000-2001

Tableau XXIV

Sujet (n°)	Age (années)	Sexe	Classement
17	17	F	4/6
24	15	F	15/2
Moyenne et Ecart-type	16 ± 1		
12	17	M	1/6
13	15	M	1/6
14	13	M	1/6
18	12	M	15/1
19	13	M	15/1
23	16	M	1/6
Moyenne et Ecart-type	14 ± 2		

Graphique 12 : Répartition de la population en fonction de l'âge



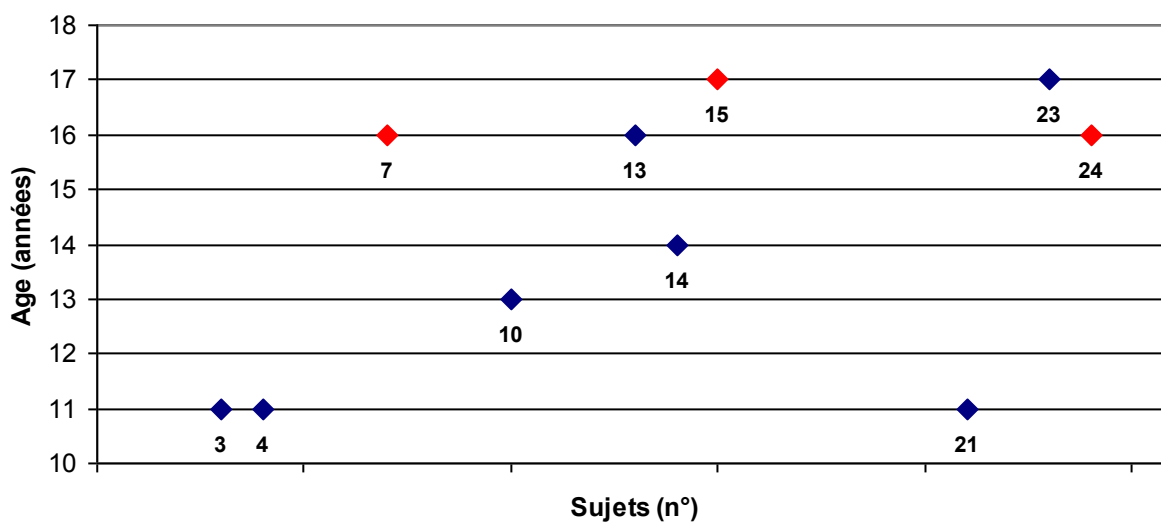
REPARTITION DES CARACTERISTIQUES (âge – sexe – classement) DE LA POPULATION PAR SAISON (*population féminine symbolisée en rouge sur les graphiques*)

Saison 2001-2002

Tableau XXV

Sujet (n°)	Age (années)	Sexe	Classement
7	16	F	3/6
15	17	F	1/6
24	16	F	1/6
Moyenne et Ecart-type	16 ± 0,5		
3	11	M	15/4
4	11	M	15/4
10	13	M	15/2
13	16	M	4/6
14	14	M	15/1
21	11	M	15/4
23	17	M	1/6
Moyenne et Ecart-type	13 ± 2		

Graphique 13 : Répartition de la population en fonction de l'âge



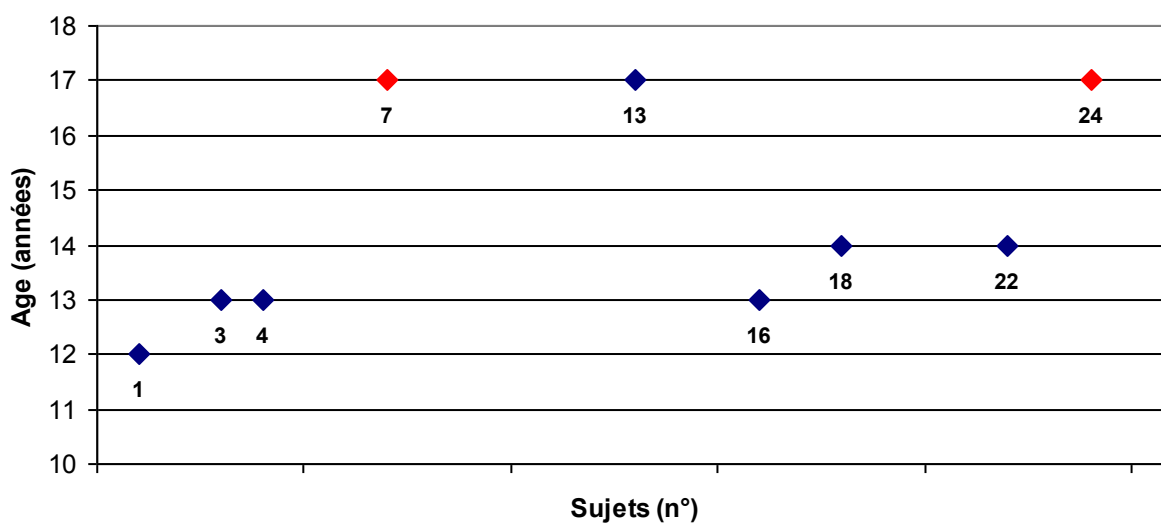
REPARTITION DES CARACTERISTIQUES (âge – sexe – classement) DE LA POPULATION PAR SAISON (*population féminine symbolisée en rouge sur les graphiques*)

Saison 2002-2003

Tableau XXVI

Sujet (n°)	Age (années)	Sexe	Classement
7	17	F	1/6
24	17	F	-2/6
Moyenne et Ecart-type	17 ± 0		
1	12	M	15/4
3	13	M	15/3
4	13	M	15/2
13	17	M	2/6
16	13	M	15/3
18	14	M	15/1
22	14	M	15/3
Moyenne et Ecart-type	14 ± 1		

Graphique 14 : Répartition de la population en fonction de l'âge



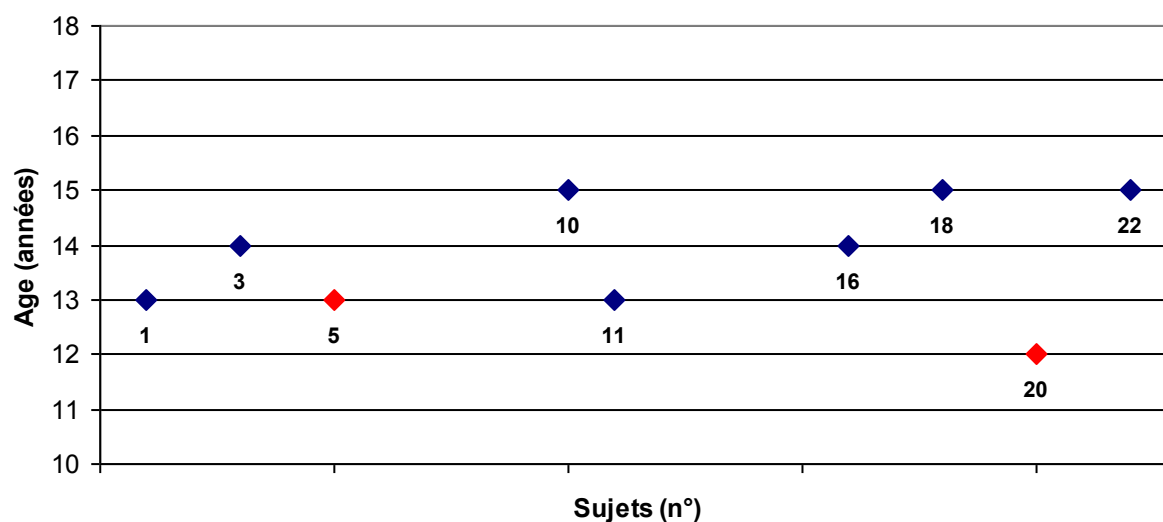
REPARTITION DES CARACTERISTIQUES (âge – sexe – classement) DE LA POPULATION PAR SAISON (*population féminine symbolisée en rouge sur les graphiques*)

Saison 2003-2004

Tableau XXVII

Sujet (n°)	Age (années)	Sexe	Classement
5	13	F	5/6
20	12	F	15
Moyenne et Ecart-type	12,5 ± 0		
1	13	M	15/1
3	14	M	15
11	13	M	15/1
10	15	M	15/1
16	14	M	15/1
18	15	M	4/6
22	15	M	15/2
Moyenne et Ecart-type	14 ± 1		

Graphique 15 : Répartition de la population en fonction de l'âge



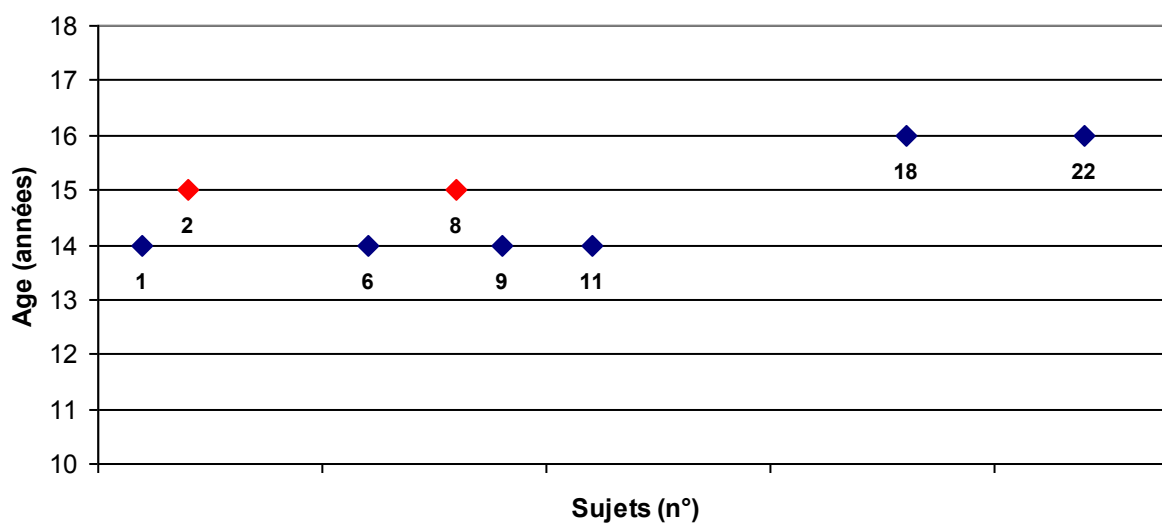
REPARTITION DES CARACTERISTIQUES (âge – sexe – classement) DE LA POPULATION PAR SAISON (*population féminine symbolisée en rouge sur les graphiques*)

Saison 2004-2005

Tableau XXVIII

Sujet (n°)	Age (années)	Sexe	Classement
2	15	F	4/6
8	15	F	3/6
Moyenne et Ecart-type	15 ± 0		
1	14	M	15/1
6	14	M	15/1
9	14	M	15/1
11	14	M	15/1
18	16	M	4/6
22	16	M	3/6
Moyenne et Ecart-type	14 ± 1		

Graphique 16 : Répartition de la population en fonction de l'âge



CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES DE LA POPULATION DU POLE TENNIS

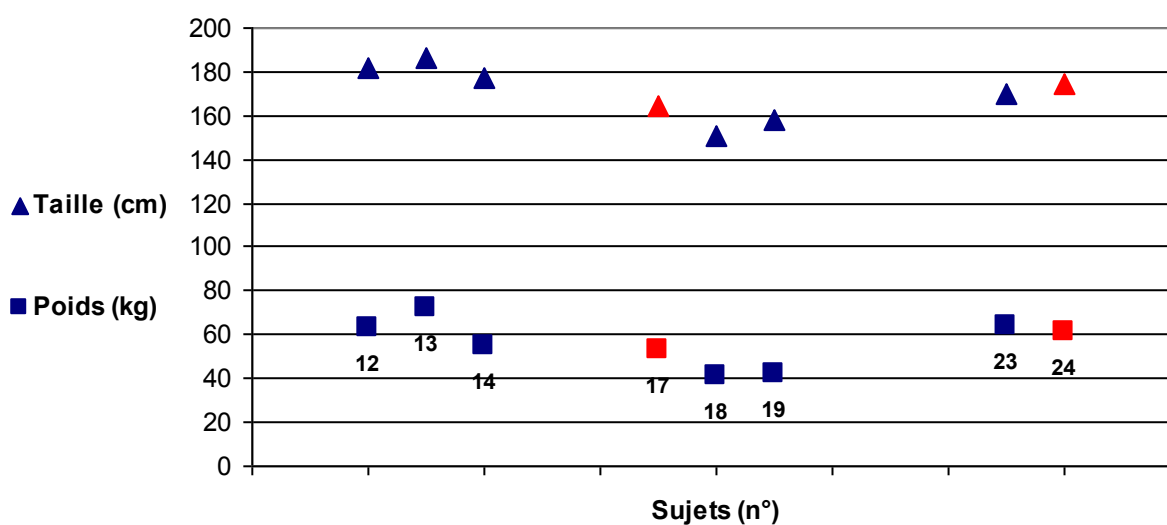
PAR SAISON (*population féminine symbolisée en rouge sur les graphiques*)

Saison 2000-2001

Tableau XXIX

Sujet (n°)	Taille (cm)	Poids (kg)	% graisse
17	164	53	20
24	174	61	21
Moyenne et Ecart-type	169 ± 7	57 ± 5	20 ± 1
12	182	63	10
13	186	72	19
14	177	55	7
18	151	41	18
19	158	42	8
23	170	64	8
Moyenne et Ecart-type	170 ± 14	56 ± 12	11 ± 5

Graphique 17 : Répartition en fonction des caractéristiques morphologiques



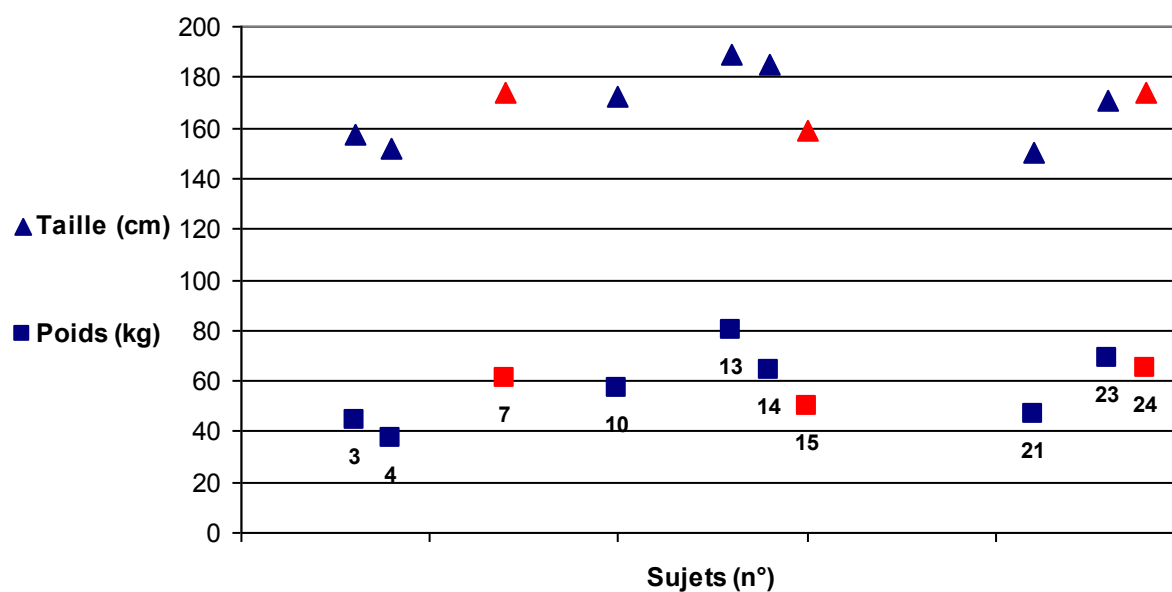
CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES DE LA POPULATION DU POLE TENNIS **PAR SAISON** (*population féminine symbolisée en rouge sur les graphiques*)

Saison 2001-2002

Tableau XXX

Sujet (n°)	Taille (cm)	Poids (kg)	% graisse
7	174	61	24
15	159	50	23
24	174	65	28
Moyenne et Ecart-type	169 ± 8	58 ± 7	25 ± 2
3	157	44	12
4	152	37	6
10	172	57	9
13	189	80	21
14	185	64	7
21	150	47	15
23	171	69	11
Moyenne et Ecart-type	168 ± 15	57 ± 15	11 ± 5

Graphique 18 : Répartition en fonction des caractéristiques morphologiques



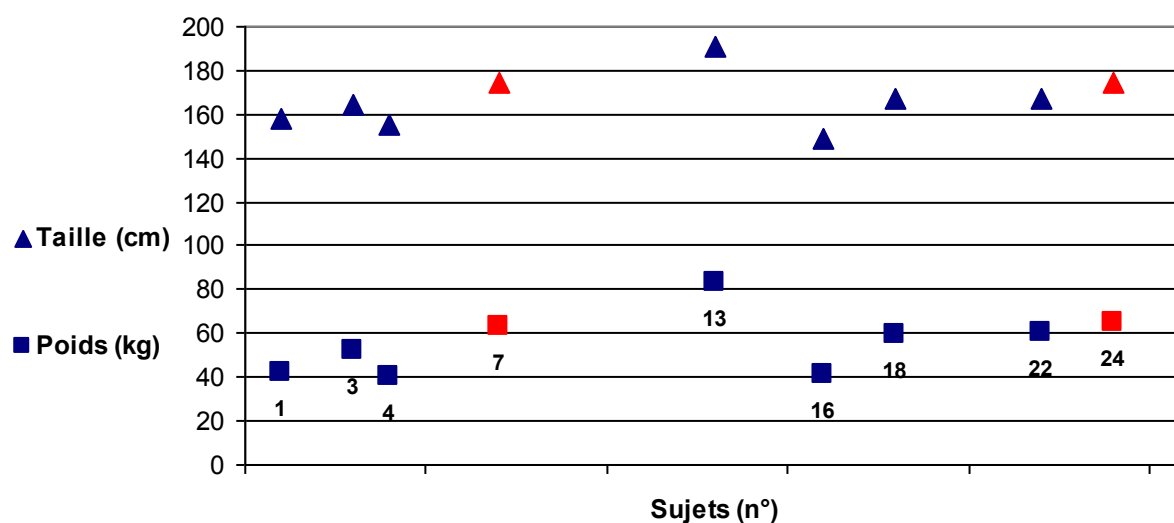
CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES DE LA POPULATION DU POLE TENNIS PAR SAISON (*population féminine symbolisée en rouge sur les graphiques*)

Saison 2002-2003

Tableau XXXI

Sujet (n°)	Taille (cm)	Poids (kg)	% graisse
7	174	63	23
24	174	65	28
Moyenne et Ecart-type	174 ± 0	64 ± 1	25 ± 3
1	158	42	5
3	164	52	10
4	155	40	6
13	191	83	18
16	149	41	13
18	167	59	13
22	167	60	13
Moyenne et Ecart-type	164 ± 13	53 ± 13	11 ± 4

Graphique 19 : Répartition en fonction des caractéristiques morphologiques



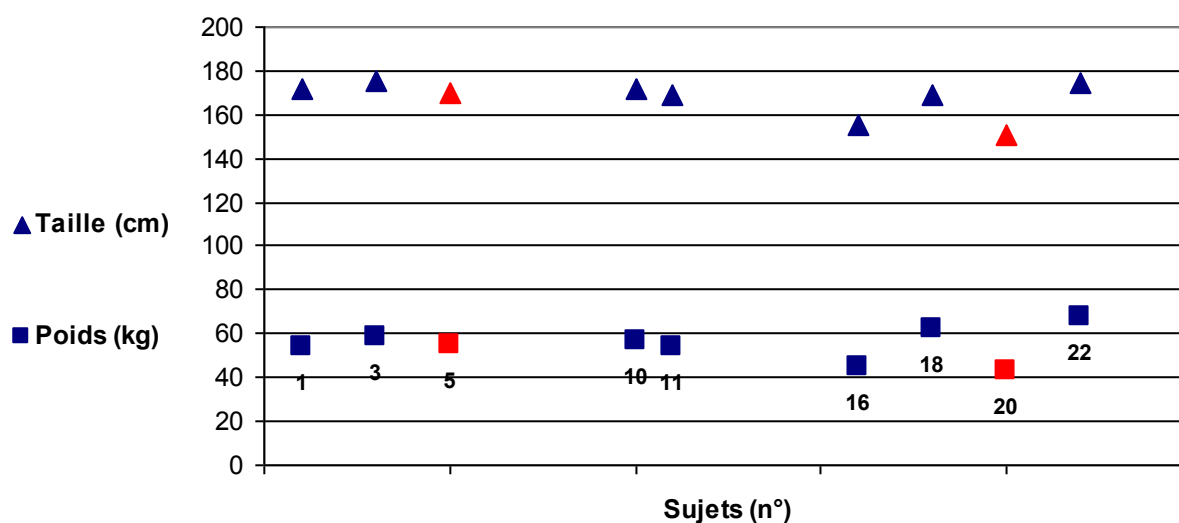
CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES DE LA POPULATION DU POLE TENNIS PAR SAISON (*population féminine symbolisée en rouge sur les graphiques*)

Saison 2003-2004

Tableau XXXII

Sujet (n°)	Taille (cm)	Poids (kg)	% graisse
5	170	55	26
20	151	43	18
Moyenne et Ecart-type	165 ± 13	49 ± 8	22 ± 5
1	172	54	5
3	175	58	11
10	169	54	7
11	172	57	9
16	155	45	14
18	169	62	15
22	174	68	13
Moyenne et Ecart-type	169 ± 6	56 ± 7	10 ± 4

Graphique 20 : Répartition en fonction des caractéristiques morphologiques



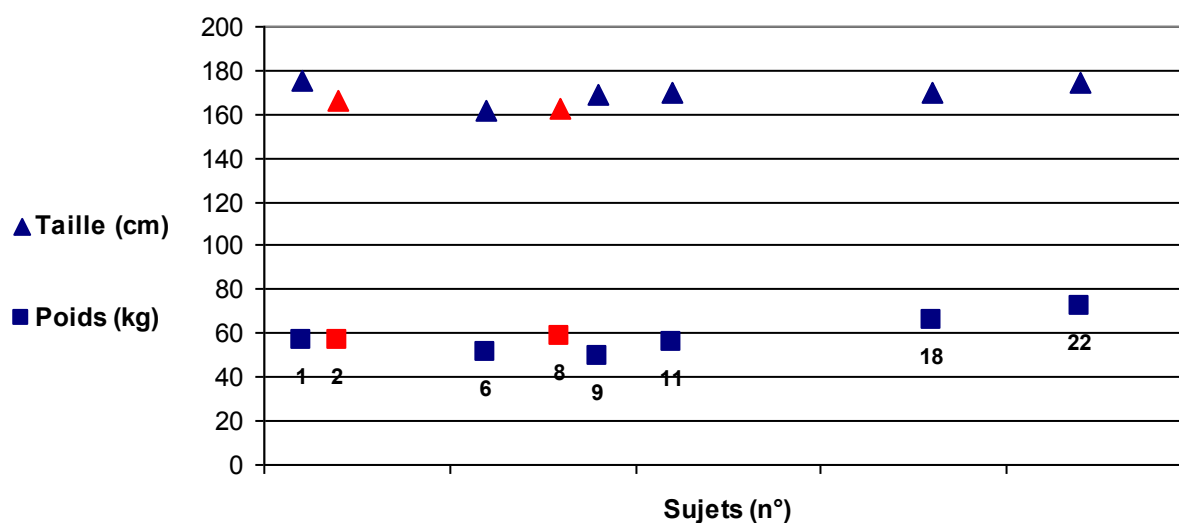
CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES DE LA POPULATION DU POLE TENNIS **PAR SAISON** (*population féminine symbolisée en rouge sur les graphiques*)

Saison 2004-2005

Tableau XXXIII

Sujet (n°)	Taille (cm)	Poids (kg)	% graisse
2	166	57	22
8	163	58	23
Moyenne et Ecart-type	164 ± 2	57 ± 1	22 ± 1
1	175	57	8
6	162	51	10
9	169	49	8
11	170	56	9
18	170	66	15
22	174	72	14
Moyenne et Ecart-type	170 ± 4	58 ± 9	10 ± 3

Graphique 21 : Répartition en fonction des caractéristiques morphologiques



On ne retrouve pas de différence significative pour les tailles et les poids des groupes des différentes années (R respectivement à 0,9 et 0,97).

B - POLE BASKET PAYS DE LOIRE 2000 – 2005 (36 sujets masculins)

En basket, dans la région pays de Loire les masculins et féminins bénéficient d'une organisation séparée, nous n'avons retenu dans le projet que le pôle masculin.

Tableau XXXIV

Population POLE BASKET saison 2000 à 2005

Sujets	N°	Sujets	N°
ABL. C.	1	LEF. E.	19
ANN. P.	2	LEL. J.	20
BER. W.	3	LEM. C.	21
BES. A.	4	LES. T.	22
COL. F.	5	MAE. N.	23
CRE. F.	6	MAL. R.	24
DAV. V.	7	MOU. E.	25
DEL. J.	8	PHI. M.	26
DRO. P.	9	PRI. T.	27
FER. J.	10	RIC. P.	28
GOM. F.	11	RON. A.	29
GUI. T.	12	ROT. M.	30
HEM. P.	13	SAU. C.	31
IDO. K.	14	TAM. N.	32
JAL. A.	15	TAN. Y.	33
JOM. R.	16	TSO. E.	34
LAN. S.	17	VER. M.	35
LEB. R.	18	VERG. M.	36

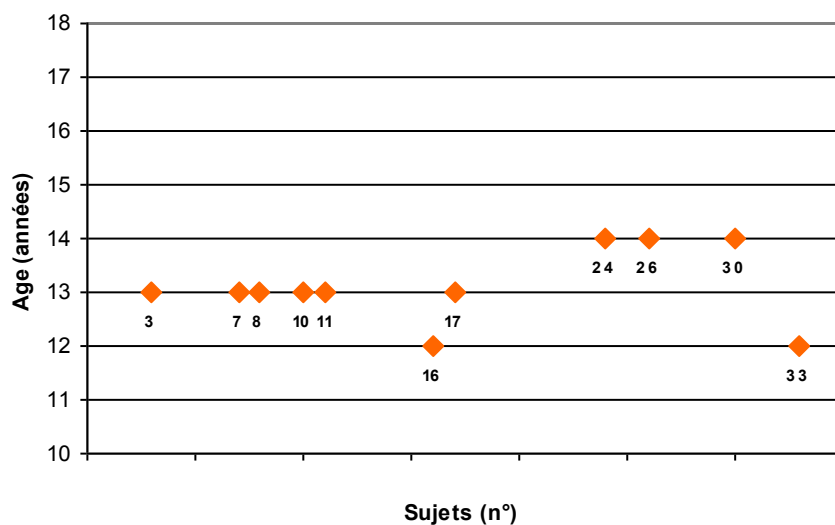
Caractéristiques de la population masculine par saison

Saison 2000-2001

Tableau XXXV

Sujet (n°)	Age (années)
3	13
7	13
8	13
10	13
11	13
16	12
17	13
24	14
26	14
30	14
33	12

Graphique 22 : Répartition de la population en fonction de l'âge

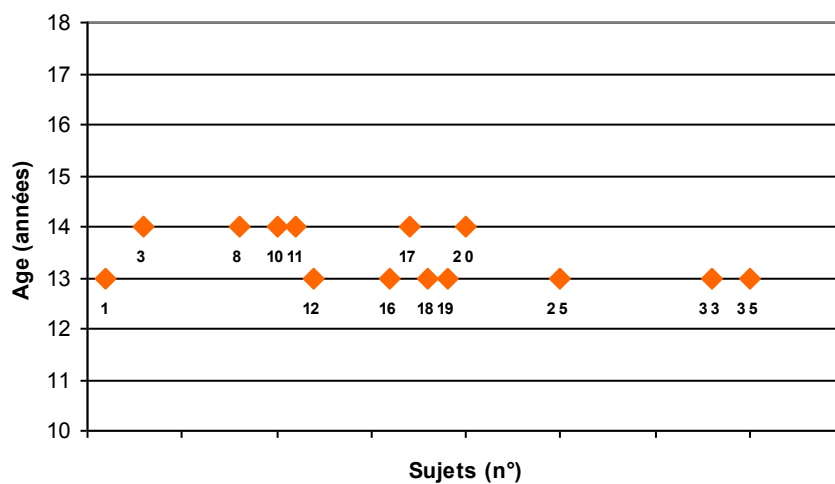


Saison 2001-2002

Tableau XXXVI

Sujet (n°)	Age (années)
1	13
3	14
8	14
10	14
11	14
12	13
16	13
17	14
18	13
19	13
20	14
25	13
33	13
35	13

Graphique 23 : Répartition de la population en fonction de l'âge

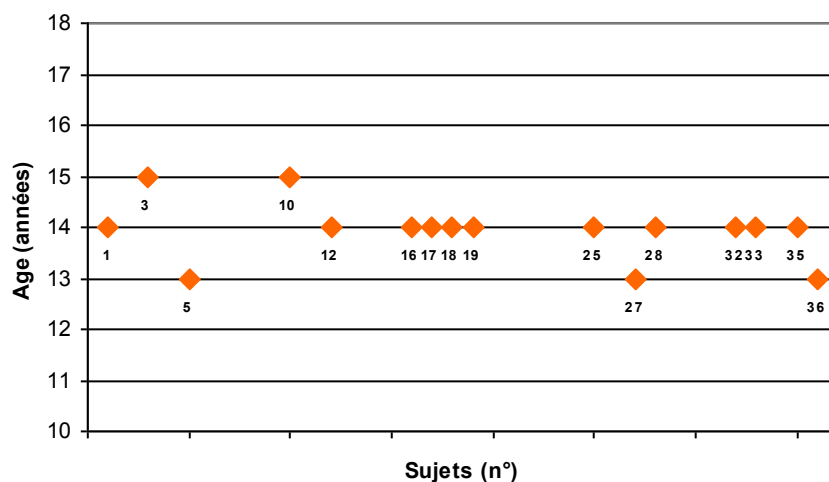


Saison 2002-2003

Tableau XXXVII

Sujet (n°)	Age (années)
1	14
3	15
5	13
10	15
12	14
16	14
17	14
18	14
19	14
25	14
27	13
28	14
32	14
33	14
35	14
36	13

Graphique 24 : Répartition de la population en fonction de l'âge

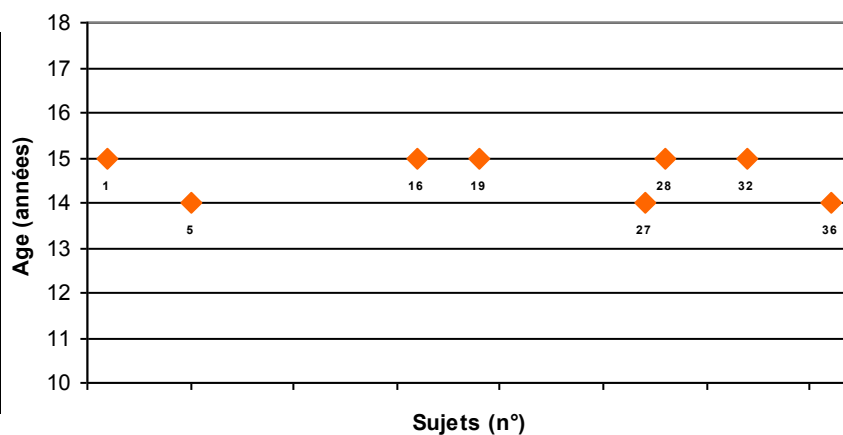


Saison 2003-2004

Tableau XXXVIII
de l'âge

Sujet (n°)	Age (années)
1	15
5	14
16	15
19	15
27	14
28	15
32	15
36	14

Graphique 25 : Répartition de la population en fonction

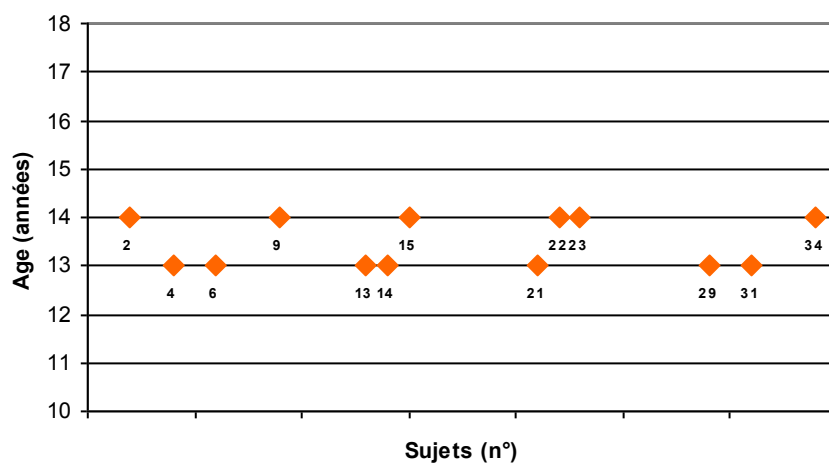


Saison 2004-2005

Tableau XXXIX

Sujet (<i>n°</i>)	Age (<i>années</i>)
2	14
4	13
6	13
9	14
13	13
14	13
15	14
21	13
22	14
23	14
29	13
31	13
34	14

Graphique 26 : Répartition de la population en fonction de l'âge



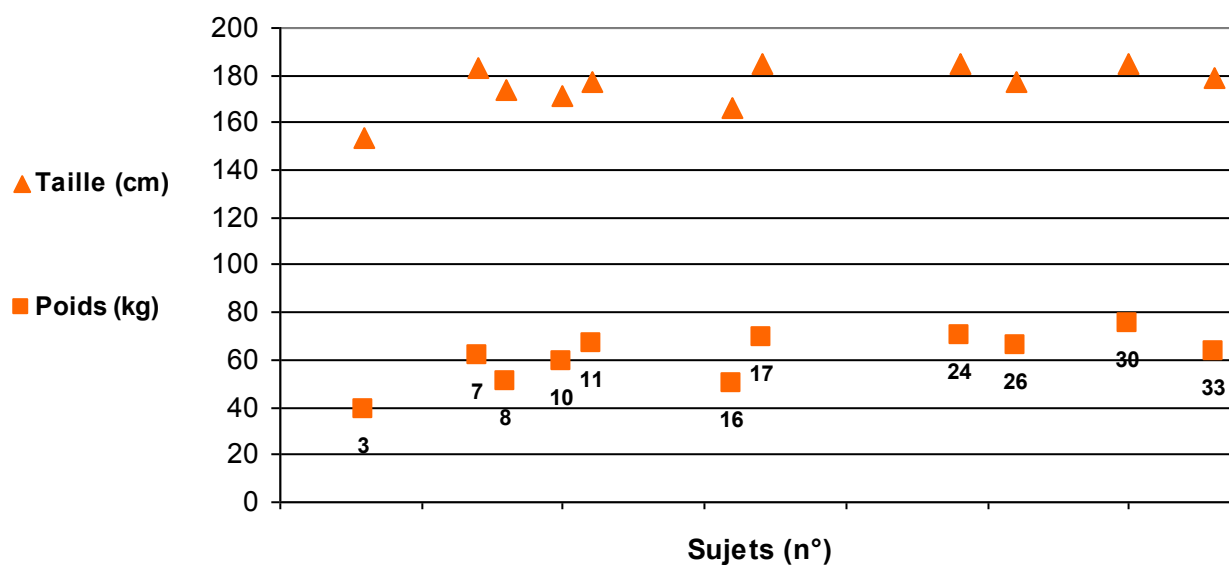
CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES DE LA POPULATION DU POLE BASKET PAR SAISON (population féminine symbolisée en rouge sur les graphiques)

Saison 2000-2001

Tableau XL

Sujet (n°)	Taille (cm)	Poids (kg)	% graisse
3	154	39	7
7	183	62	11
8	174	51	5
10	171	59	9
11	177	67	11
16	166	50	9
17	185	69	15
24	185	70	11
26	177	66	11
30	185	75	12
33	179	63	11
Moyenne et Ecart-type	176 ± 10	61±10	10±3

Graphique 27 : Répartition en fonction des critères morphologiques



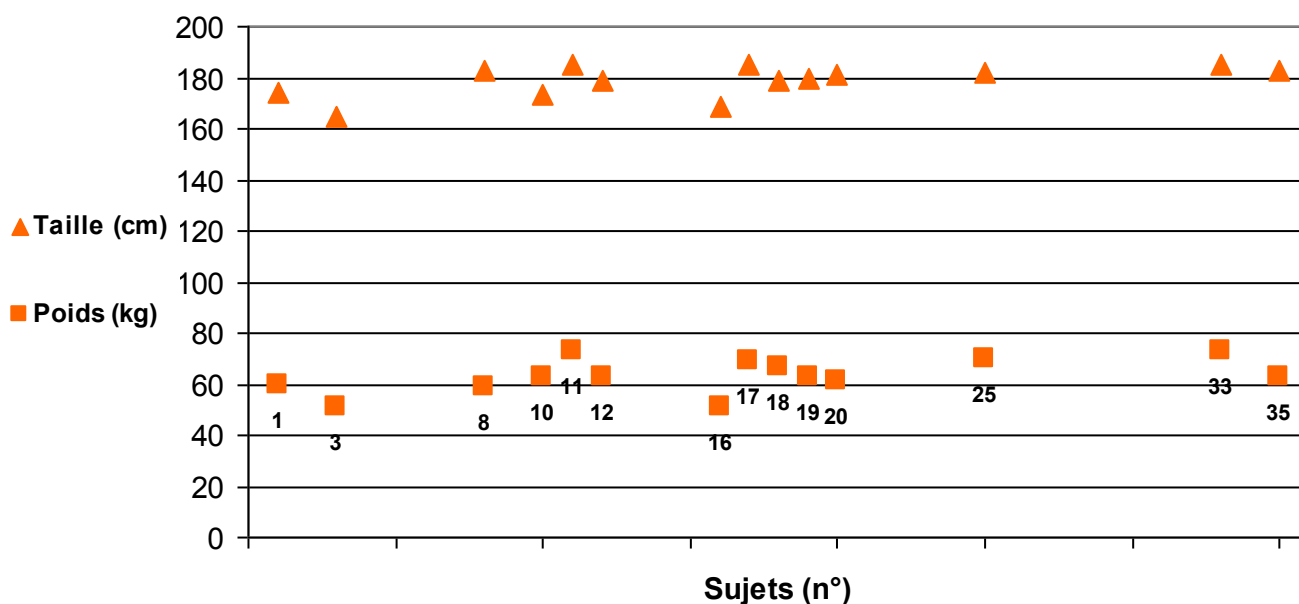
CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES DE LA POPULATION DU POLE BASKET PAR SAISON (*population féminine symbolisée en rouge sur les graphiques*)

Saison 2001-2002

Tableau XLI

Sujet (n°)	Taille (cm)	Poids (kg)	% graisse
1	174	60	9
3	165	51	8
8	183	59	6
10	173	63	11
11	185	73	12
12	179	63	13
16	169	51	9
17	185	69	15
18	179	67	13
19	180	63	12
20	181	61	9
25	182	70	7
33	185	73	13
35	183	63	10
Moyenne et Ecart-type	179 ± 6	63 ± 6	10 ± 2

Graphique 28 : Répartition en fonction des critères morphologiques



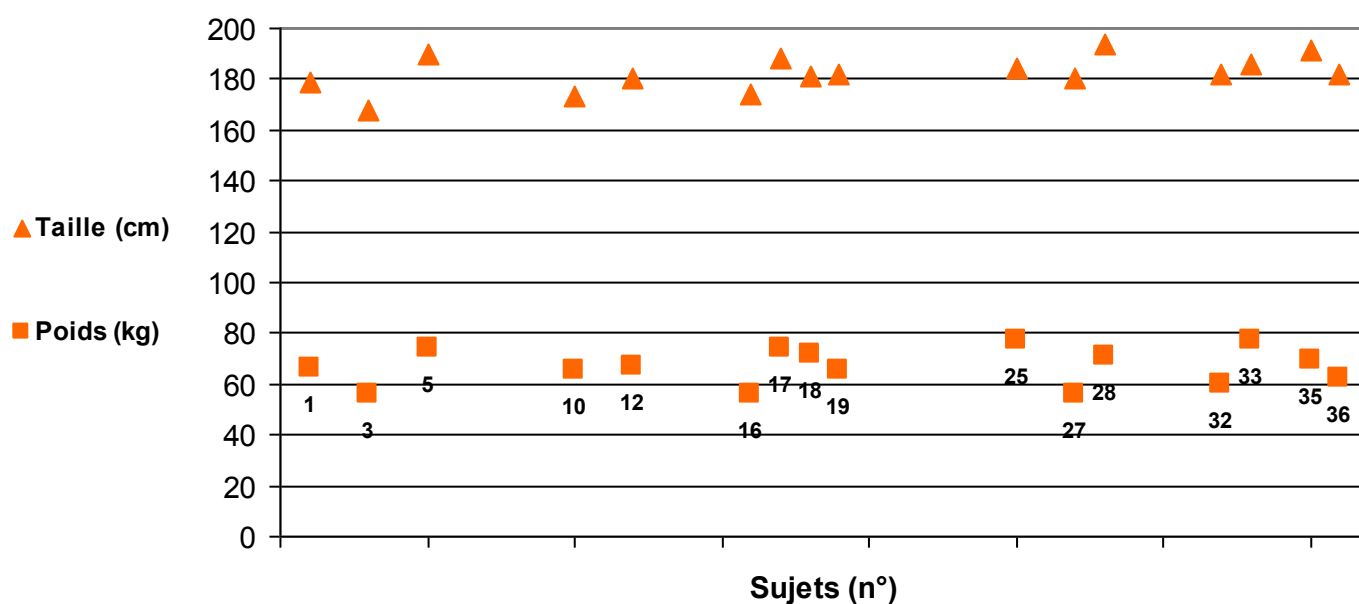
CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES DE LA POPULATION DU POLE BASKET PAR SAISON (*population féminine symbolisée en rouge sur les graphiques*)

Saison 2002-2003

Tableau XLII

Sujet (n°)	Taille (cm)	Poids (kg)	% graisse
1	179	66	11
3	168	56	7
5	190	74	12
10	173	65	13
12	180	67	10
16	174	56	15
17	188	74	16
18	181	72	12
19	182	65	9
25	184	77	9
27	180	56	12
28	194	71	16
32	186	77	12
33	182	60	9
35	191	69	7
36	182	62	11
Moyenne et Ecart-type	182 ± 6	66 ± 7	11 ± 2

Graphique 29 : Répartition en fonction des critères morphologiques



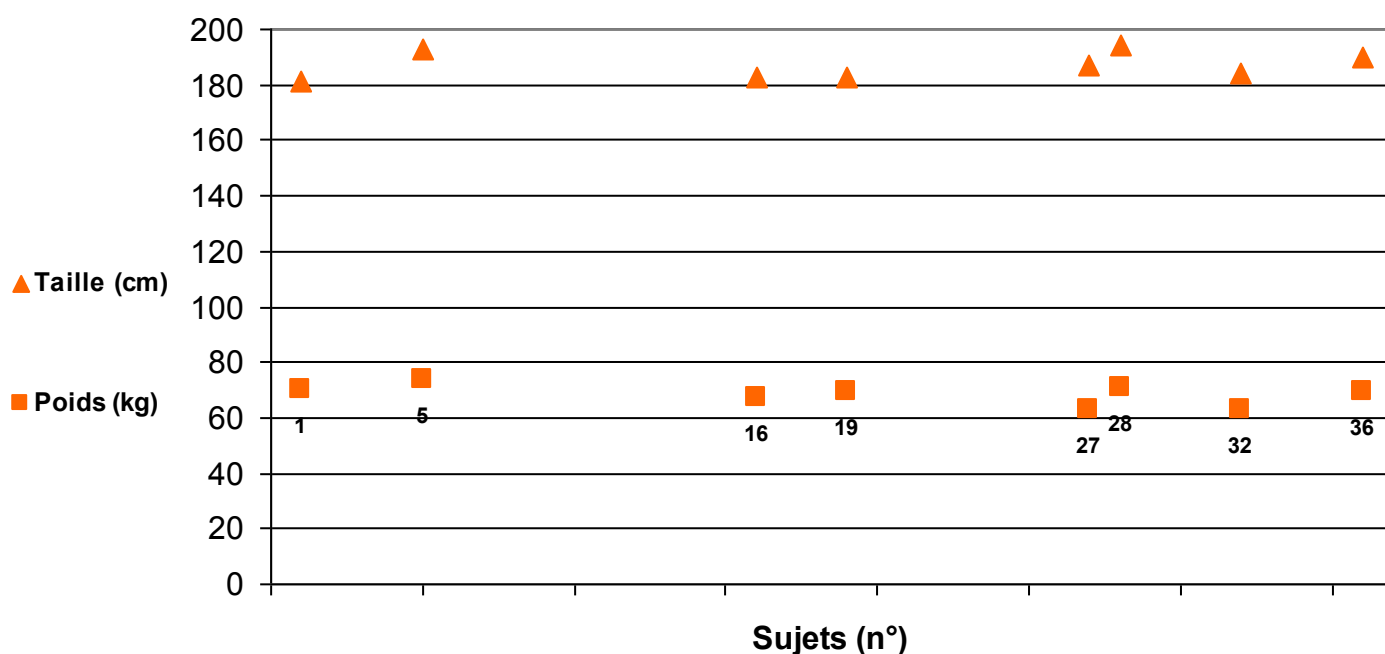
CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES DE LA POPULATION DU POLE BASKET **PAR SAISON** (*population féminine symbolisée en rouge sur les graphiques*)

Saison 2003-2004

Tableau XLIII

Sujet (n°)	Taille (cm)	Poids (kg)	% graisse
1	181	70	10
5	193	74	13
16	183	67	7
19	183	69	11
27	187	63	10
28	194	71	16
32	184	63	9
36	190	69	14
Moyenne et Ecart-type	186 ± 5	68 ± 4	11 ± 3

Graphique 30 : Répartition en fonction des critères morphologiques



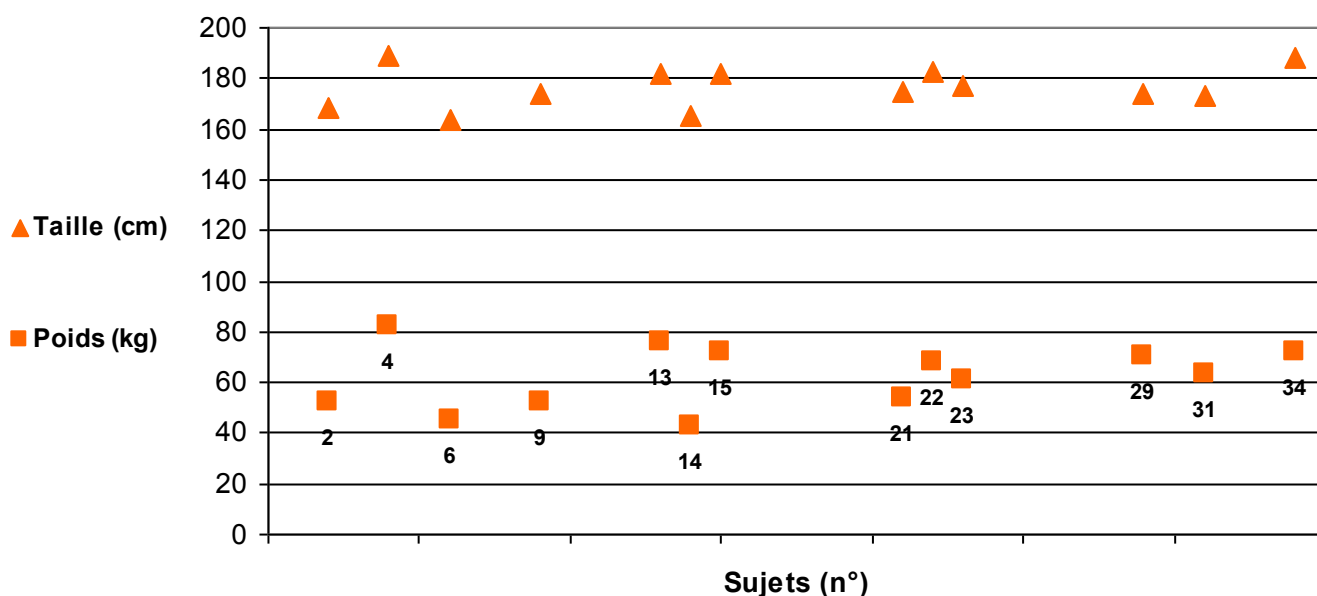
CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES DE LA POPULATION DU POLE BASKET PAR SAISON (population féminine symbolisée en rouge sur les graphiques)

Saison 2004-2005

Tableau XLIV

Sujet (n°)	Taille (cm)	Poids (kg)	% graisse
2	168	52	8
4	189	82	21
6	164	45	9
9	174	52	7
13	182	76	13
14	165	43	6
15	182	72	20
21	175	54	9
22	183	68	10
23	177	61	13
29	174	70	16
31	173	63	16
34	188	72	9
Moyenne et Ecart-type	176 ± 8	62 ± 12	12 ± 5

Graphique 31 : Répartition en fonction des critères morphologiques



Les tests paramétriques et non paramétriques ne retrouvent aucune différence significative entre les différentes années pour le poids, par contre on retrouve une différence faiblement significative en les moyennes des tailles lors cette comparaison. Années.

C - POLE TENNIS DE TABLE PAYS DE LOIRE 2000 – 2005 (59 sujets)

L'étude des Pôles Espoirs et Pôles France suivis au cours des 5 saisons a concerné 59 sujets et 232 consultations. Les caractéristiques de la population ont été détaillées dans les tableaux suivants

Population de joueurs et joueuses ayant intégré les pôles tennis de table au cours des 5 saisons.

Tableau XLV

Sujet	N°	Sexe	Sujet	N°	Sexe
BEA. A.	4	F	AUF. A.	1	M
BLA. M.	7	F	AUF. J.	2	M
CAH. N.	12	F	BAU. Y.	3	M
CHA. A.	14	F	BEZ. P.	5	M
CLA. C.	17	F	BIO. F.	6	M
DUR. C.	20	F	BOB. L.	8	M
DUR. D.	21	F	BOI. R.	9	M
FIL. C.	22	F	BOU. J.	10	M
GIR. C.	27	F	BRE. B.	11	M
GUI. C.	30	F	CAS. G.	13	M
LAS. K.	33	F	CHA. G.	15	M
LEG. M.	37	F	CHE. K.	16	M
LEL. S.	38	F	DEL. R.	19	M
LES. A.	41	F	FON. J.	23	M
LOS. A.	42	F	GAB. K.	24	M
POL. K.	48	F	AUF. A.	1	M
POR. C.	49	F	GAR. G.	25	M
PRA. A.	51	F	GAR. P.	26	M
ROC. S.	52	F	GRA. S.	28	M
ROL. A.	53	F	GUE. P.	29	M
SOP. M.	56	F	GUY. A.	31	M
TRA. N.	58	F	JUL. T.	32	M
			LEA. J.	34	M
			LEB. F.	35	M
			LEC. V.	36	M
			LEM. V.	39	M
			LER. A.	40	M
			MAL. P.	43	M
			OLL. J.	44	M
			PAN. M.	45	M
			PAR. D.	46	M
			PER. J.	47	M
			POT. D.	50	M
			SAK. Ti.	54	M
			SAK. To.	55	M
			TEM. K.	57	M
			ZIM. G.	59	M

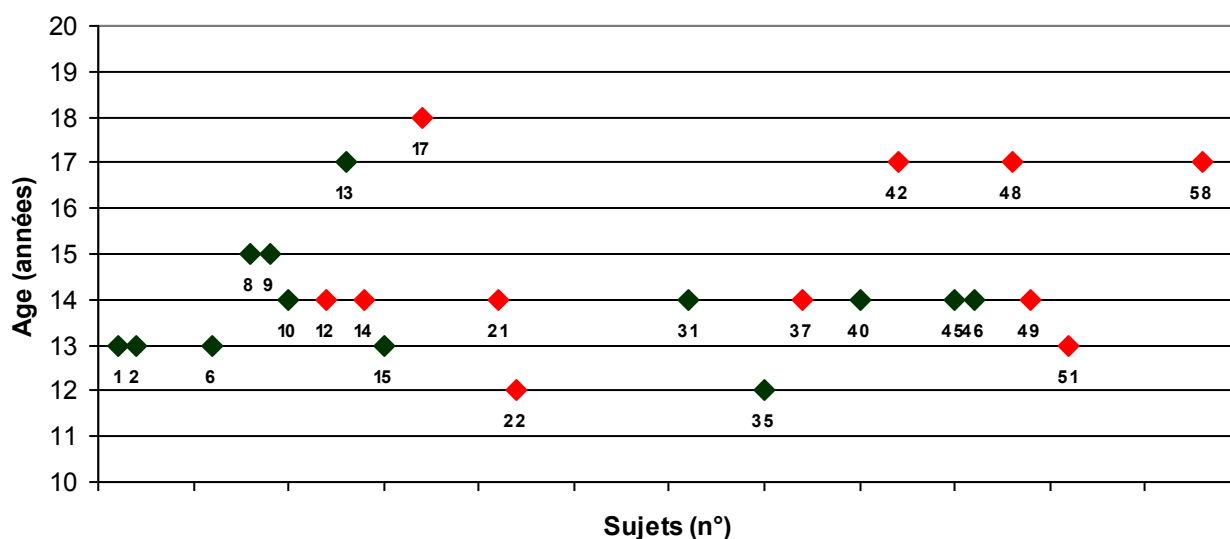
REPARTITION DES CARACTERISTIQUES (âge – sexe) DE LA POPULATION PAR ANNEE (population féminine symbolisée en rouge sur les graphiques)

Saison 2000-2001

Tableau XLVI

Sujet (n°)	Age (années)	Sexe	Sujet (n°)	Age (années)	Sexe
12	14	F	1	13	M
14	14	F	2	13	M
17	18	F	6	13	M
21	14	F	8	15	M
22	12	F	9	15	M
37	14	F	10	14	M
47	17	F	13	17	M
48	17	F	15	13	M
49	14	F	31	14	M
51	13	F	35	12	M
58	17	F	40	14	M
			45	14	M
			46	14	M
Moyenne et Ecart-type	15 ± 2		Moyenne et Ecart-type	14 ± 1	

Graphique 32 : Répartition de la population en fonction de l'âge



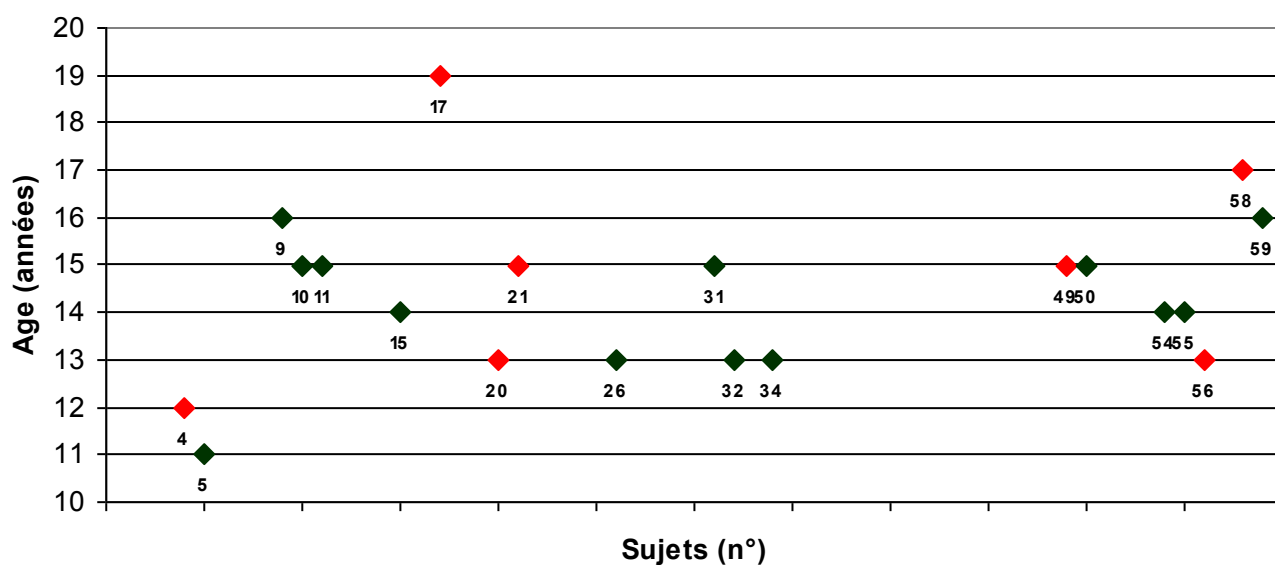
REPARTITION DES CARACTERISTIQUES (âge – sexe) DE LA POPULATION PAR ANNEE (population féminine symbolisée en rouge sur les graphiques)

Saison 2001-2002

Tableau XLVII

Sujet (n°)	Age (années)	Sexe
4	12	F
17	19	F
20	15	F
21	13	F
49	15	F
56	13	F
58	17	F
Moyenne et Ecart-type	14 ± 2	
5	11	M
9	16	M
10	15	M
11	15	M
15	14	M
26	13	M
31	15	M
32	13	M
34	13	M
50	15	M
54	14	M
55	14	M
59	16	M
Moyenne et Ecart-type	14 + 1	

Graphique 33 : Répartition de la population en fonction de l'âge



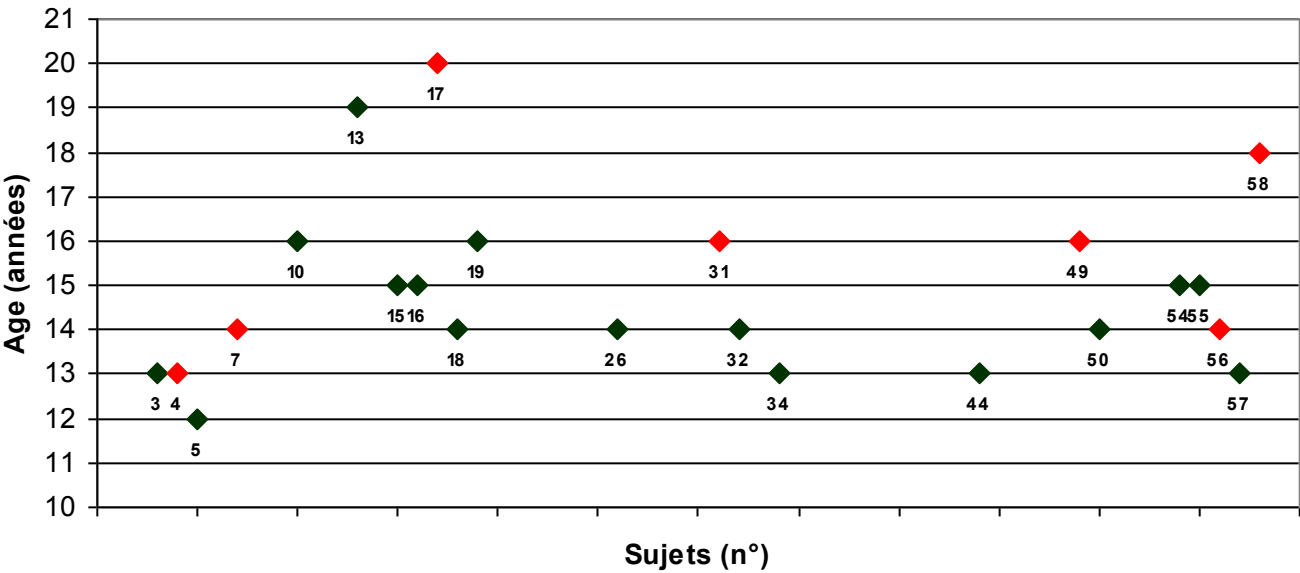
REPARTITION DES CARACTERISTIQUES (âge – sexe) DE LA POPULATION PAR ANNEE (population féminine symbolisée en rouge sur les graphiques)

Saison 2002-2003

Tableau XLVIII

Sujet (n°)	Age (années)	Sexe
4	13	F
7	14	F
17	20	F
31	16	F
49	16	F
56	14	F
58	18	F
Moyenne et Ecart-type	16 ± 3	
3	13	M
5	12	M
10	16	M
13	19	M
15	15	M
16	15	M
18	14	M
19	16	M
26	14	M
32	14	M
34	13	M
44	13	M
50	14	M
54	15	M
55	15	M
57	13	M
Moyenne et Ecart-type	14 ± 1	

Graphique 34 : Répartition de la population en fonction de l'âge



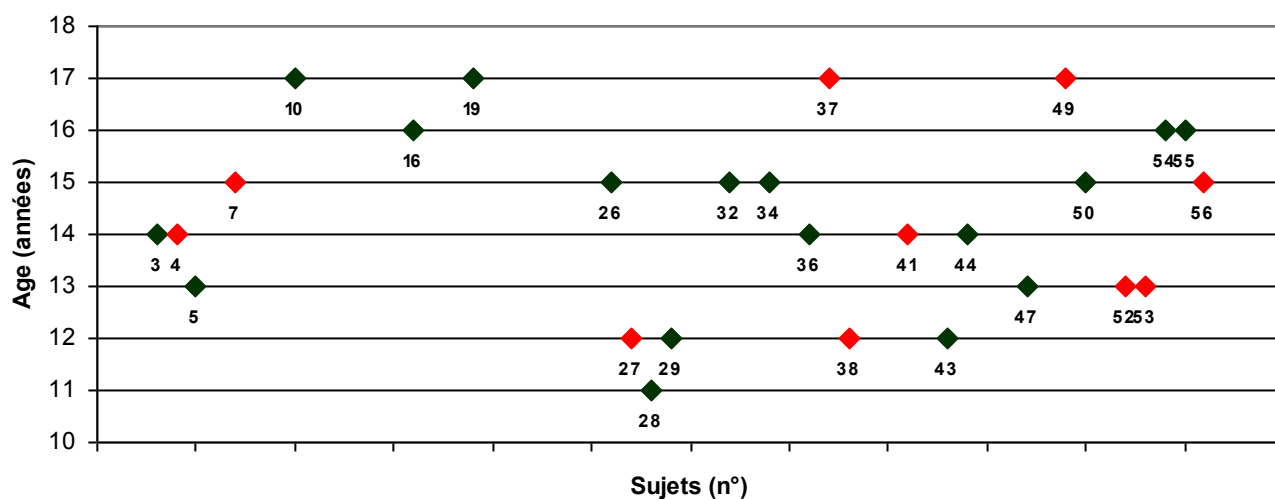
REPARTITION DES CARACTERISTIQUES (âge – sexe) DE LA POPULATION PAR ANNEE (population féminine symbolisée en rouge sur les graphiques)

Saison 2003-2004

Tableau XLIX

Sujet (n°)	Age (années)	Sexe
4	14	F
7	15	F
27	12	F
37	17	F
38	12	F
41	14	F
49	17	F
52	13	F
53	13	F
56	15	F
Moyenne et Ecart-type	14 ± 1	
3	14	M
5	13	M
10	17	M
16	16	M
19	17	M
26	15	M
28	11	M
29	12	M
32	15	M
34	15	M
36	14	M
43	12	M
44	14	M
47	13	M
50	15	M
54	16	M
55	16	M
Moyenne et Ecart-type	14 ± 1	

Graphique 35 : Répartition de la population en fonction de l'âge



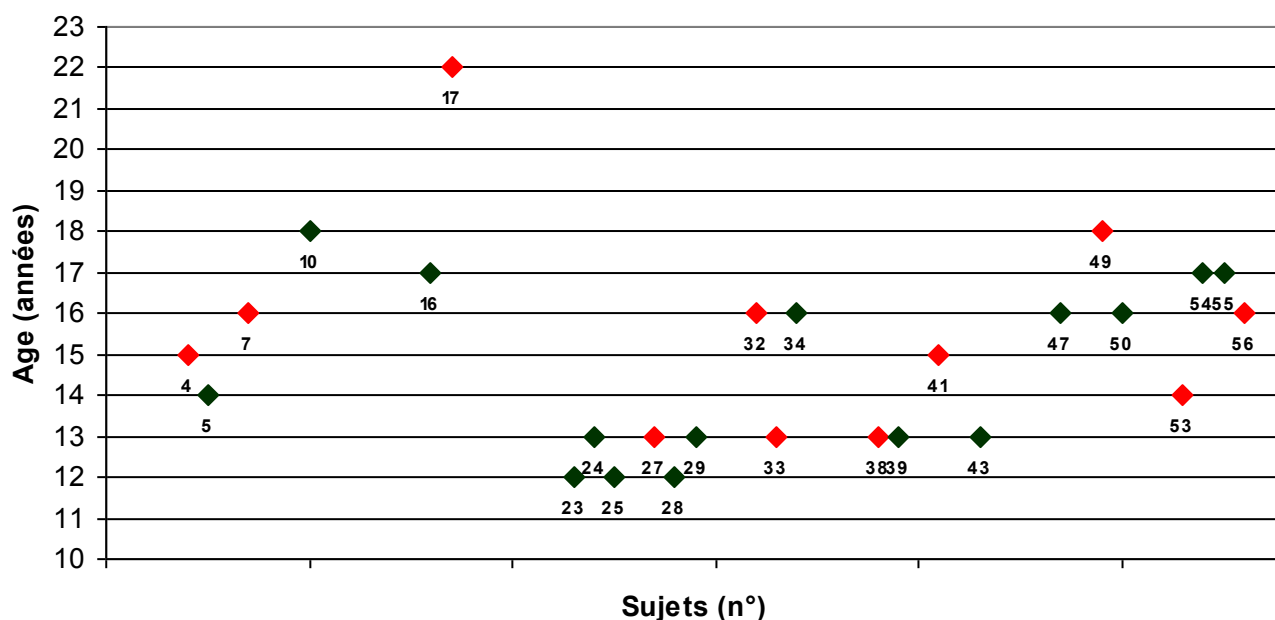
REPARTITION DES CARACTERISTIQUES (âge – sexe) DE LA POPULATION PAR ANNEE (population féminine symbolisée en rouge sur les graphiques)

Saison 2004-2005

Tableau L

Sujet (n°)	Age (années)	Sexe	Sujet (n°)	Age (années)	Sexe
4	15	F	5	14	M
7	16	F	10	18	M
17	22	F	16	17	M
27	13	F	23	12	M
32	16	F	24	13	M
33	13	F	25	12	M
38	13	F	28	12	M
41	15	F	29	13	M
49	18	F	34	16	M
53	14	F	39	13	M
56	16	F	43	13	M
			47	16	M
			50	16	M
			54	17	M
			55	17	M
Moyenne et Ecart-type	15 ± 2		Moyenne et Ecart-type	14 ± 2	

Graphique 36 : Répartition de la population en fonction de l'âge



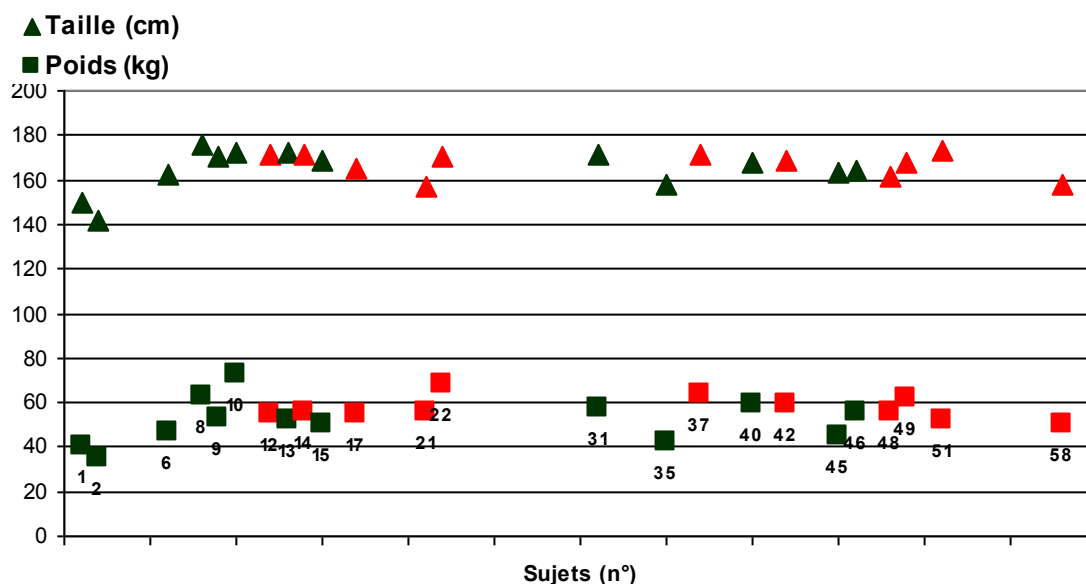
CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES DE LA POPULATION DU POLE TENNIS DE TABLE PAR SAISON (*population féminine symbolisée en rouge sur les graphiques*)

Saison 2000-2001

Tableau LI

Sujet (n°)	Taille (cm)	Poids (kg)	% graisse
12	171	55	21
14	171	56	19
17	165	55	23
21	157	56	23
22	170	68	25
37	171	64	28
42	169	59	18
48	161	56	22
49	168	62	25
51	173	52	18
58	158	50	20
Moyenne et Ecart-type	166 ± 5	57 ± 2	22 ± 3
1	150	40	11
2	142	35	14
6	162	47	9
8	176	63	11
9	170	53	10
10	172	73	20
13	172	52	8
15	169	50	6
31	171	57	12
35	158	42	8
40	168	59	10
45	163	45	8
46	164	56	12
Moyenne et Ecart-type	164 ± 10	51 ± 10	10 ± 3

Graphique 37 : Répartition en fonction des critères morphologiques



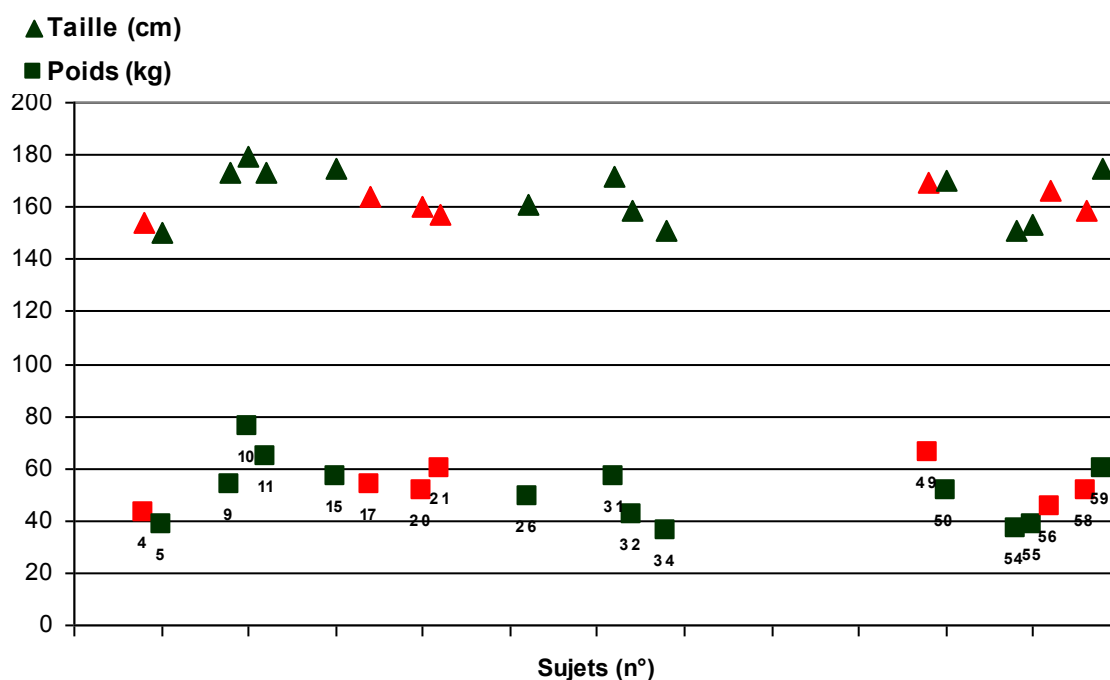
CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES DE LA POPULATION DU POLE TENNIS DE TABLE PAR SAISON (population féminine symbolisée en rouge sur les graphiques)

Saison 2001-2002

Tableau LII

Sujet (n°)	Taille (cm)	Poids (kg)	% graisse
4	154	43	17
17	164	54	22
20	157	60	31
21	160	51	24
49	169	66	25
56	166	45	17
58	159	51	20
Moyenne et Ecart-type	161 ± 5	53 ± 8	22 ± 5
5	150	38	7
9	173	54	8
10	179	76	21
11	173	64	15
15	175	57	9
26	161	49	16
31	172	57	8
32	159	42	12
34	151	36	9
50	170	51	9
54	151	37	6
55	153	38	7
59	175	60	12
Moyenne et Ecart-type	164 ± 10	50 ± 12	10 ± 4

Graphique 38 : Répartition en fonction des critères morphologiques



CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES DE LA POPULATION DU POLE TENNIS **DE TABLE PAR SAISON** (*population féminine symbolisée en rouge sur les graphiques*)

Saison 2002-2003

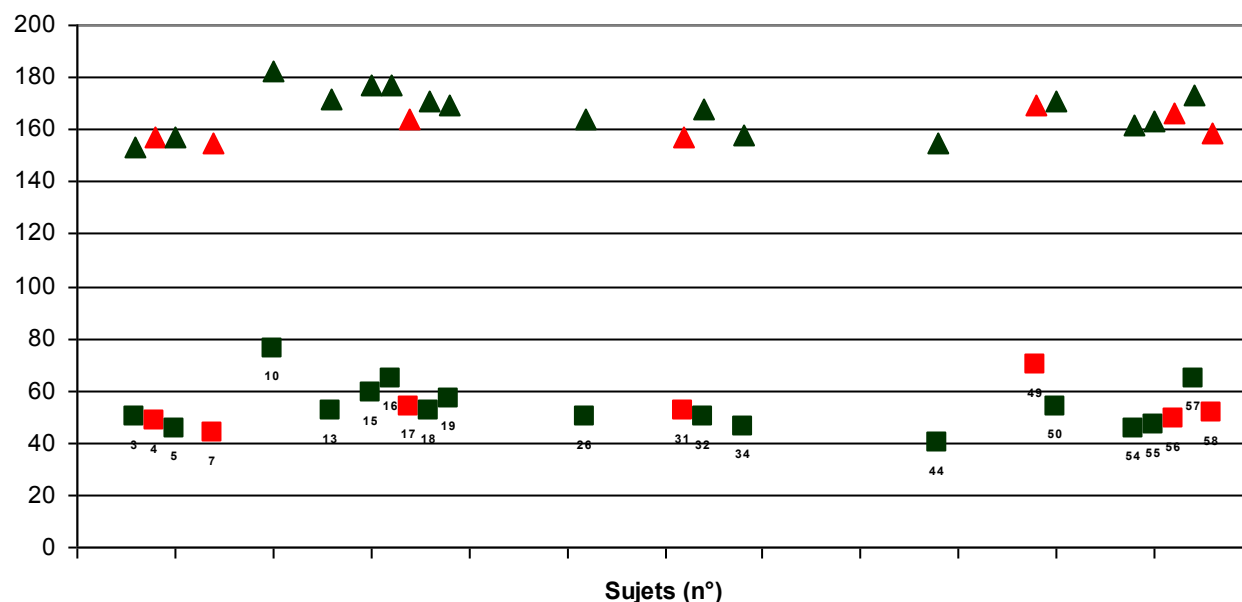
Tableau LIII

Sujet (n°)	Taille (cm)	Poids (kg)	% graisse
4	157	48	21
7	155	44	17
17	164	54	22
31	157	52	19
49	169	70	23
56	166	49	16
58	159	51	20
Moyenne et Ecart-type	161 ± 5	52 ± 8	19 ± 2
3	153	50	18
5	157	45	8
10	182	76	18
13	172	52	8
15	177	59	7
16	177	64	11
18	171	52	9
19	169	57	10
26	164	50	12
32	168	50	9
34	158	46	9
44	155	40	15
50	171	54	13
54	162	45	8
55	163	47	8
57	173	64	13
Moyenne et Ecart-type	167 ± 8	53 ± 9	11 ± 3

Graphique 39 : Répartition en fonction des critères morphologiques

▲ Taille (cm)

■ Poids (kg)

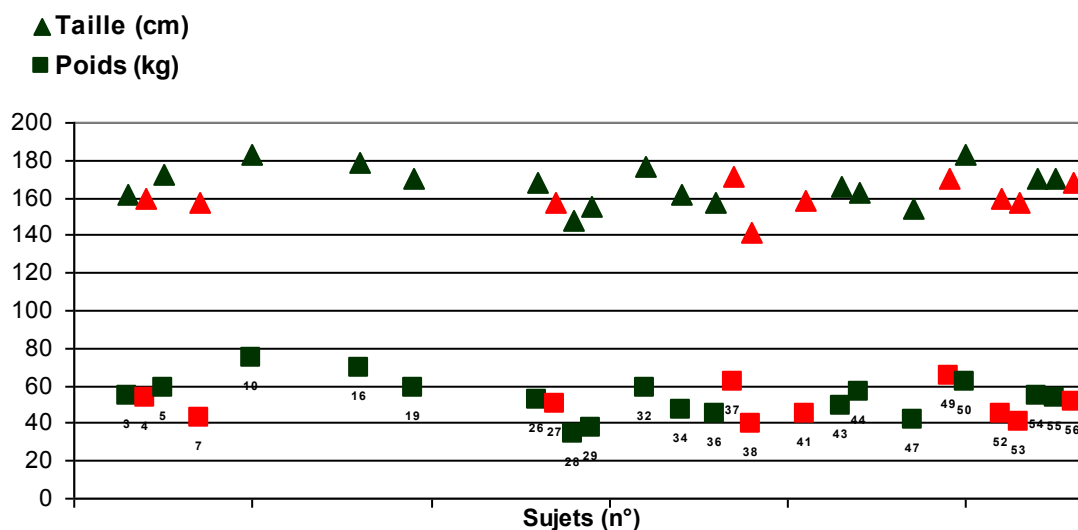


CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES DE LA POPULATION DU POLE TENNIS
DE TABLE PAR SAISON (*population féminine symbolisée en rouge sur les graphiques*)
Saison 2003-2004

Tableau LIV

Sujet (n°)	Taille (cm)	Poids (kg)	% graisse
4	160	53	19
7	157	43	19
27	157	50	24
37	171	62	26
38	142	39	17
41	159	45	23
49	170	65	27
52	160	45	6
53	157	40	15
56	168	51	18
Moyenne et Ecart-type	160 ± 8	49 ± 8	19 ± 6
3	162	54	13
5	172	58	8
10	183	75	25
16	179	69	11
19	170	59	10
26	168	52	13
28	148	34	6
29	155	37	8
32	177	58	8
34	162	47	5
36	157	45	10
43	166	49	7
44	163	56	12
47	154	42	15
50	183	62	8
54	170	54	10
55	170	53	7
Moyenne et Ecart-type	167 ± 10	53 ± 10	10 ± 4

Graphique 40 : Répartition en fonction des critères morphologiques

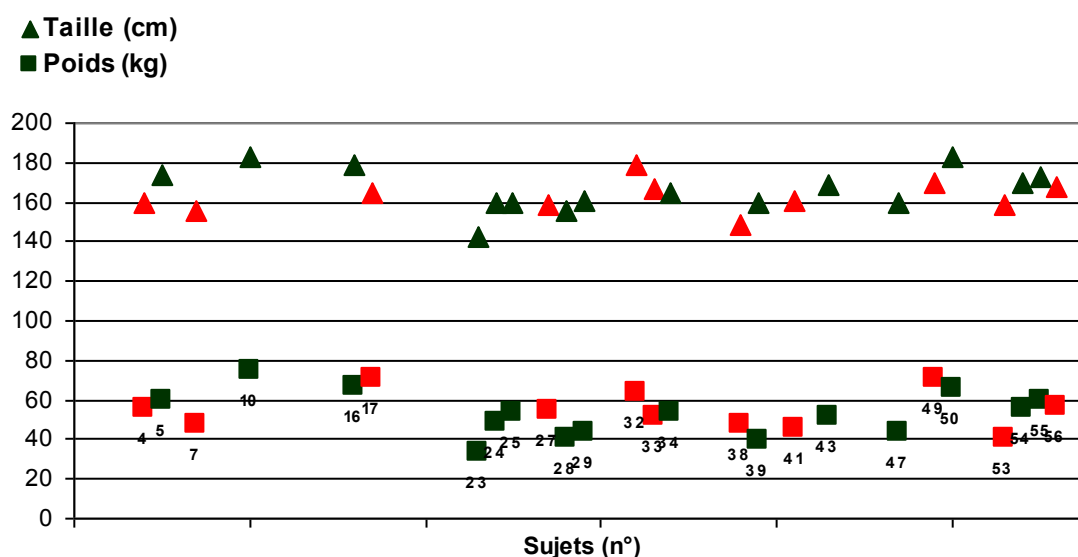


CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES DE LA POPULATION DU POLE TENNIS
DE TABLE PAR SAISON (*population féminine symbolisée en rouge sur les graphiques*)
Saison 2004-2005

Tableau LV

Sujet (n°)	Taille (cm)	Poids (kg)	% graisse
4	160	56	19
7	156	47	19
17	165	71	22
27	159	55	28
32	179	64	10
33	167	52	23
38	148	47	19
41	161	45	21
49	170	71	29
53	159	40	15
56	168	57	21
Moyenne et Ecart-type	162 ± 8	55 ± 10	20 ± 5
5	174	60	8
10	183	75	15
16	179	67	13
23	142	33	10
24	160	48	13
25	160	54	20
28	156	40	9
29	161	43	10
34	165	54	9
39	160	39	9
43	169	52	8
47	160	43	12
50	183	66	10
54	170	56	10
55	173	60	10
Moyenne et Ecart-type	166 ± 11	52 ± 11	11 ± 3

Graphique 41 : Répartition en fonction des critères morphologiques



On ne retrouve aucune différence significative pour la taille et le poids entre les différentes saisons.

RESULTATS

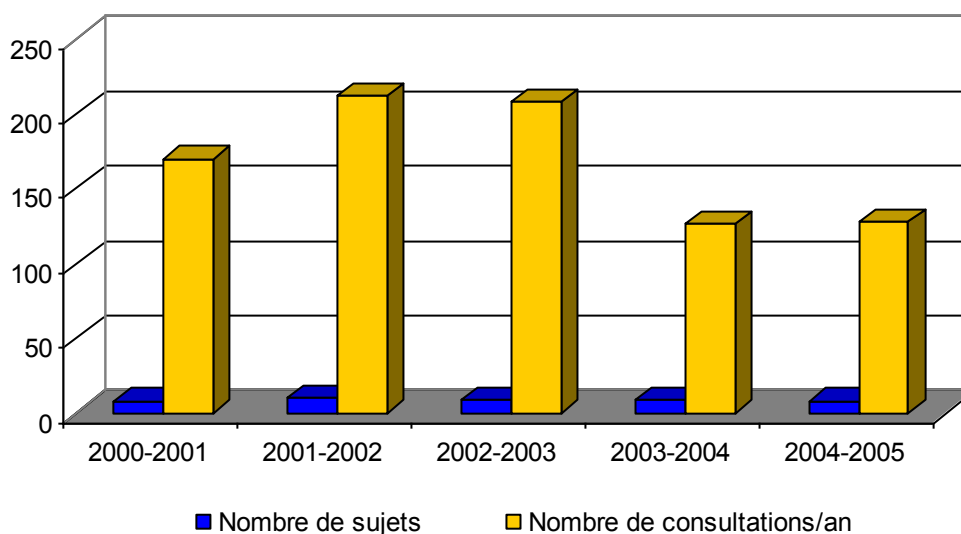
Sur le pole tennis, l'étude prospective a concerné 972 consultations sur les 5 années. A partir de 2003, le rythme des consultations hebdomadaires a été réduit a une consultation toutes les 3 semaine pour un examen systématique après la semaine la plus intensive du cycle d'entraînement mensuel.

Tableau LVI

Répartition annuelle du nombre de consultations sur les 5 saisons

Saison	Nombre de sujets	Nb de consultation/an
2000-2001	8	170
2001-2002	10	212
2002-2003	9	208
2003-2004	9	126
2004-2005	8	128
TOTAL		972

Graphique 42



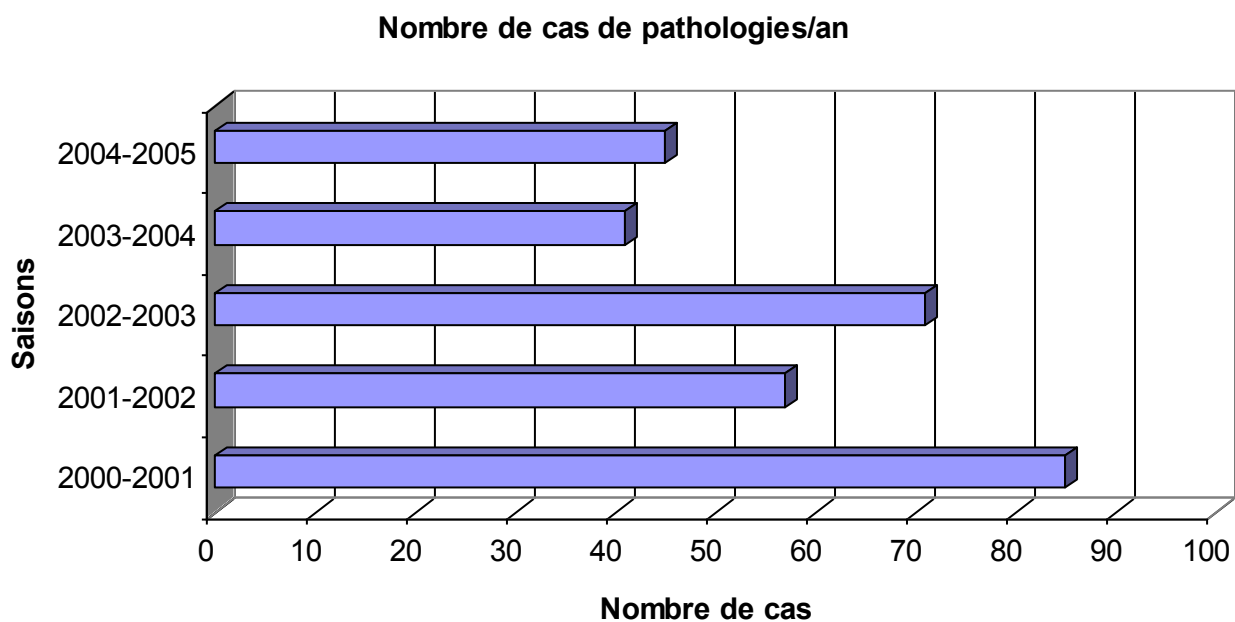
Sur ces 972 consultations, nous avons répertorié 299 cas de pathologies ayant nécessité une prise en charge médicale. Sur ces 299 diagnostics, on compte 174 lésions musculaires représentant 58 % de la prise en charge médicale. Nous Détaillons la répartition saison par saison dans le tableau LVII.

Tableau LVII

Répartition des pathologies et lésions musculaires en fonction de la saison

Saison	Nombre de cas de pathologies/an	Nombre de lésions/an	Pourcentage des lésions en fonction des pathologies
2000-2001	85	30	35
2001-2002	57	48	84
2002-2003	71	45	63
2003-2004	41	31	75
2004-2005	45	20	44
TOTAL	299	174	

Graphique 43

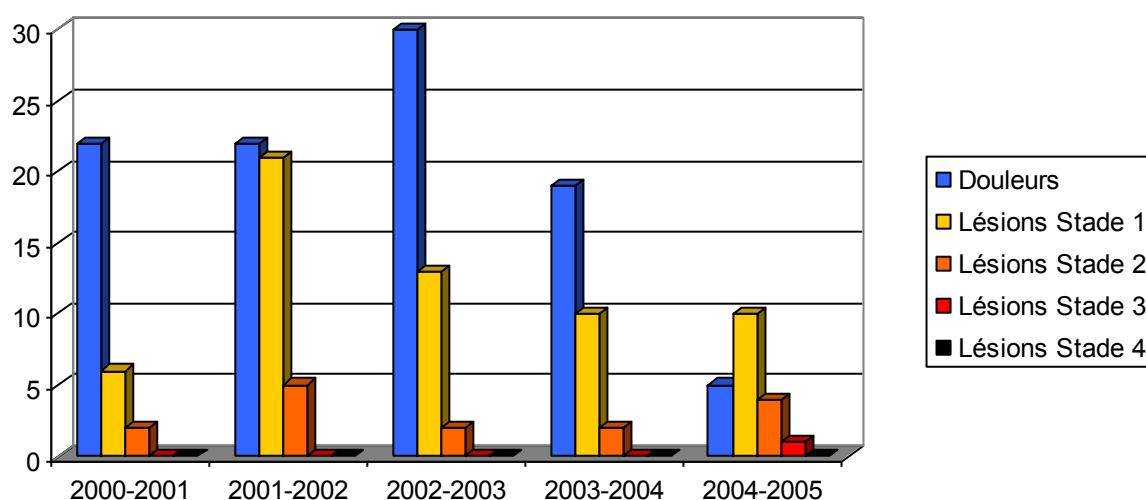


Types de lésions musculaires par saison

Tableau LVIII

Saison	Douleurs	Lésions Stade 1	Lésions Stade 2	Lésions Stade 3	Lésions Stade 4
2000-2001	22	6	2	0	0
2001-2002	22	21	5	0	0
2002-2003	30	13	2	0	0
2003-2004	19	10	2	0	0
2004-2005	5	10	4	1	0
TOTAL	98	60	15	1	0

Graphique 44 : Répartition en fonction du type de lésions musculaires



Il n'y a pas de différence significative du nombre des lésions musculaires lorsque l'on compare les différentes saisons par rapport aux nombres de consultations.

Nous observons une distribution non homogène (***) entre les différentes saisons pour les lésions musculaires par rapport aux autres pathologies ainsi que la répartition des douleurs par rapport aux lésions musculaires.

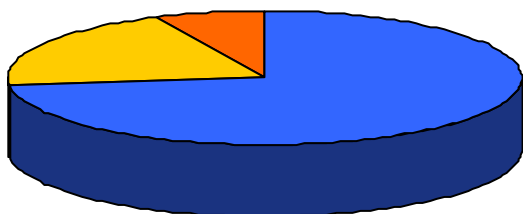
Pourcentage de types de lésions musculaires par saison

Tableau LIX

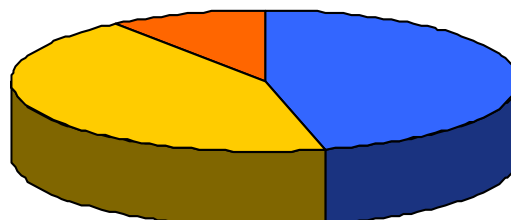
	Douleurs	Lésions Stade 1	Lésions Stade 2	Lésions Stade 3	Lésions Stade 4
2000-2001	73	20	7	0	0
2001-2002	46	44	10	0	0
2002-2003	66	32	6	0	0
2003-2004	61	32	6	0	0
2004-2005	15	50	20	5	0

Graphique 45

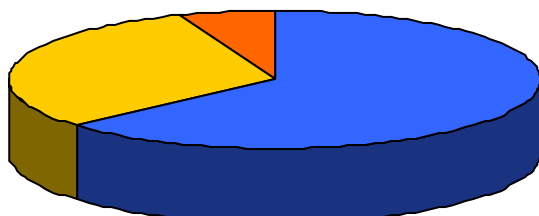
2000-2001



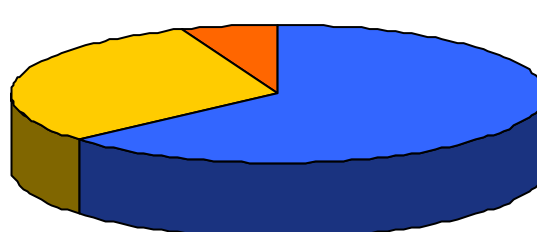
2001-2002



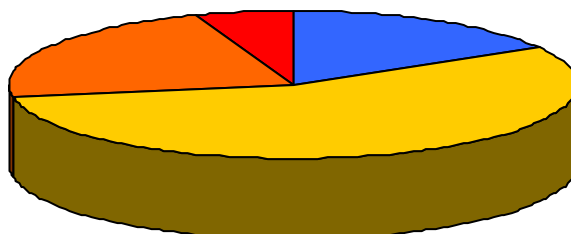
2002-2003



2002-2003



2004-2005



Pour le pôle tennis, on constate le même nombre de lésions musculaires au cours des deux premières saisons (22 cas). En 2004, on constate une augmentation avec l'arrivée d'un nouvel entraîneur (il n'a effectué qu'une saison), remplacé ensuite par un entraîneur national de tennis ayant reçu une formation complète en physiologie de l'exercice. On a alors observé une diminution du nombre de lésions et une meilleure prise en compte de la pathologie en 2003-2004 et une diminution importante des douleurs en 2004-2005.

Pour les lésions stade 1, on note un nombre de cas faible par an mais une augmentation importante avec l'entraîneur n°2. Pour les lésions stade 3 elles sont très rares dans notre étude, un seul cas a été observé en 2004, l'enfant n'ayant pas respecté l'arrêt demandé par l'entraîneur sur une lésion musculaire débutante.

Les lésions musculaires sont de 30 % avec l'entraîneur n° 3 alors qu'elles étaient de 40% avec l'entraîneur n°2 et 20 % avec l'entraîneur n°1.

On constate aussi une meilleure collaboration et un meilleur repérage des signes fonctionnels avec l'entraîneur n° 3 ; les chiffres restant inchangés si l'on compare deux saisons. On observe une nette diminution en 2005 des lésions, avec une codification optimum, les lésions stade 1 étant arrêtées précocement. Le groupe des sujets de la saison 2004-2005 étant plus jeunes par rapport aux autres groupes. On constate 50% de lésions stade 1 et 20% de lésions stade 2. Dans la littérature, peu d'études concernent l'enfant et précise le stade lésionnel. Fréquemment, les études sont rétrospectives et ne prennent pas en compte les microlésions musculaires.

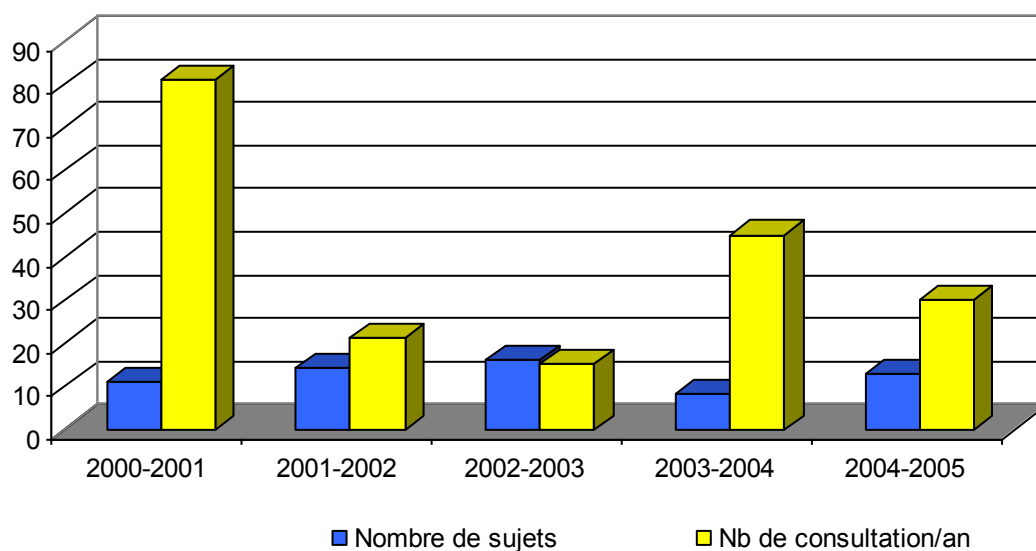
Sur le pôle basket, nous avons colligé 285 consultations entre les saisons 2000 et 2005 correspondant au dépistage et à la prise en charge de 74 lésions musculaires (26 % des consultations) dont la répartition par année et par type de lésion est détaillée dans les tableaux suivants :

Nombre de consultations

Tableau LX : Répartition des consultations suivant les différentes saisons

Saison	Nombre de sujets	Nb de consultation/an
2000-2001	11	81
2001-2002	14	58
2002-2003	16	37
2003-2004	8	45
2004-2005	13	64
TOTAL		285

Graphique 46 : Répartition des consultations suivant les différentes saisons

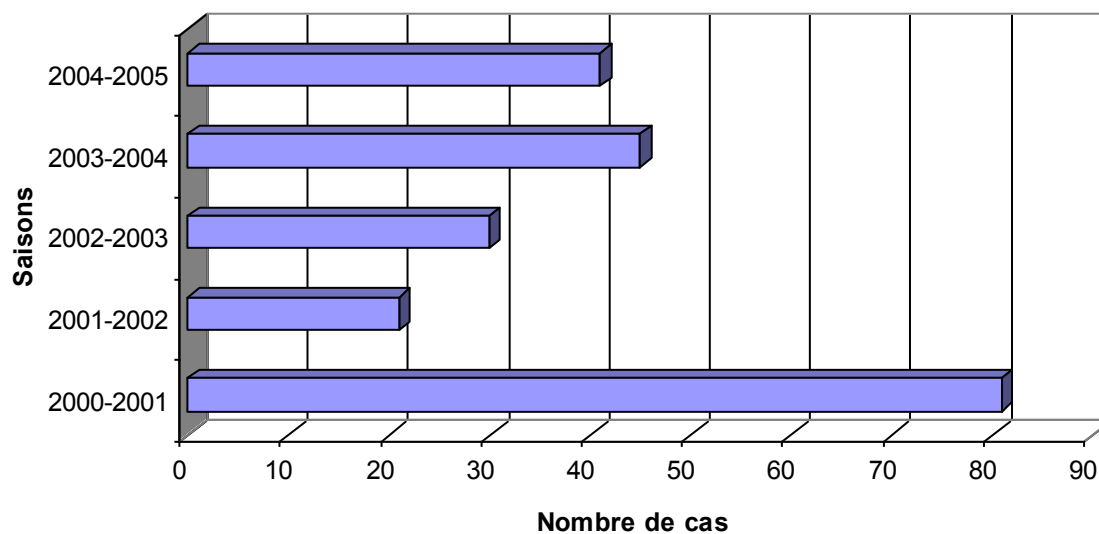


Répartition des pathologies et lésions musculaires en fonction de la saison

Tableau LXI

Saison	Nombre de cas de pathologies/an	Nombre de lésions/an	Pourcentage des lésions en fonction des pathologies
2000-2001	81	12	15
2001-2002	58	8	14
2002-2003	37	11	30
2003-2004	45	20	44
2004-2005	64	23	36
TOTAL	285	74	

Graphique 47 : Nombre de cas de pathologies par an



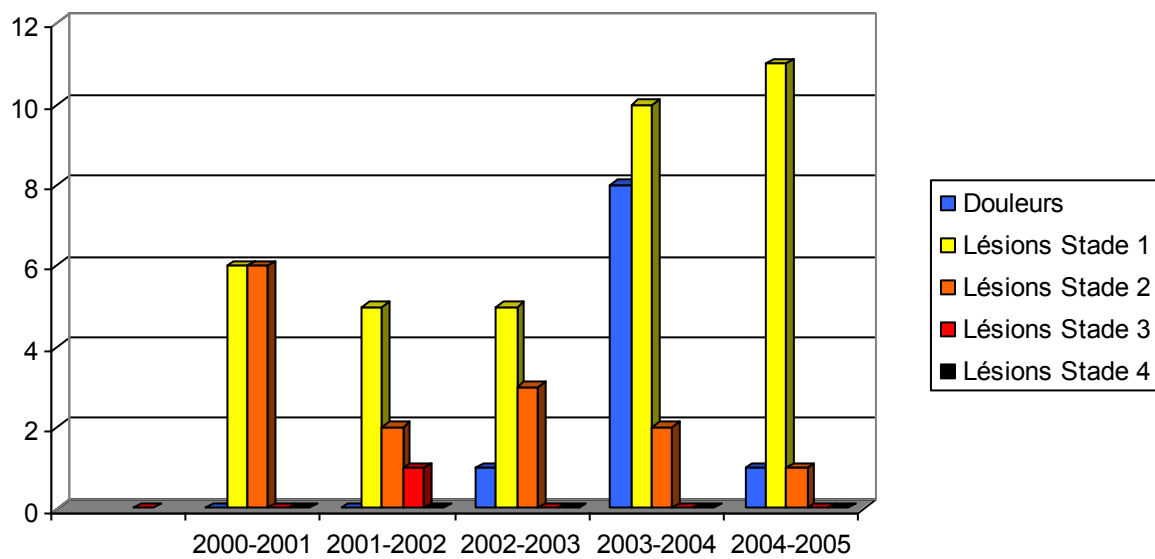
On note un nombre faible de lésions musculaires, l'importance de la pathologie concernant les entorses et les ostéochondroses pour lesquelles on constatait des protocoles d'immobilisation prolongés.

Types de lésions musculaires par saison

Tableau LXII

Saison	Douleurs	Lésions Stade 1	Lésions Stade 2	Lésions Stade 3	Lésions Stade 4
2000-2001	0	6	6	0	0
2001-2002	0	5	2	1	0
2002-2003	1	5	3	2	0
2003-2004	8	10	2	0	0
2004-2005	2	16	4	1	0
TOTAL	11	42	17	4	0

Graphique 48 : Répartition des types de lésions musculaires par saison



On observe une distribution non homogène pour la répartition des lésions musculaires entre les différentes saisons par rapport aux pathologies ayant motivé une consultation médicale.

Il existe une différence significative (**) pour le nombre de cas de douleurs entre les différentes saisons. Par contre, nous ne retrouvons pas de différence significative pour le nombre de lésions stade 1 entre les différentes saisons.

On constate une augmentation importante des lésions stade 1 au cours des deux dernières saisons avec un recrutement de sujets plus jeunes en phase pubertaire et l'introduction d'exercices de musculation.

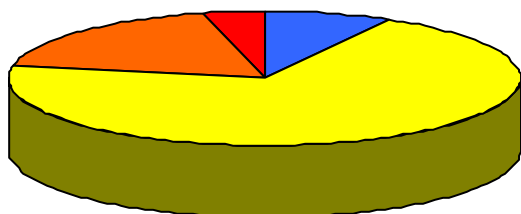
Pourcentage de types de lésions musculaires par saison

Tableau LXIII

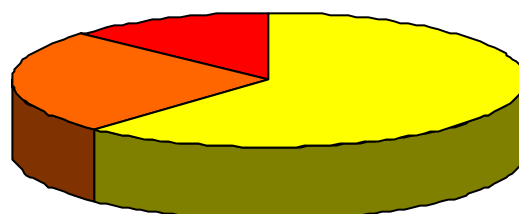
	Douleurs	Lésions Stade 1	Lésions Stade 2	Lésions Stade 3	Lésions Stade 4
2000-2001	0	50	50	0	0
2001-2002	0	62	25	13	0
2002-2003	9	46	27	18	0
2003-2004	40	50	10	0	0
2004-2005	8	70	18	4	0

Graphique 49

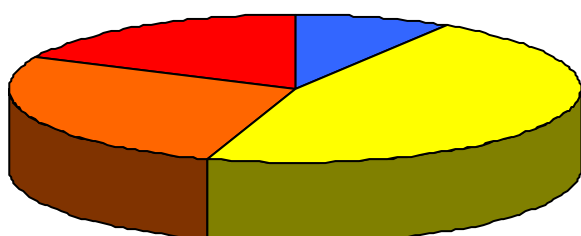
2004-2005



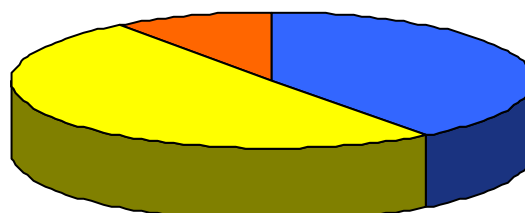
2001-2002



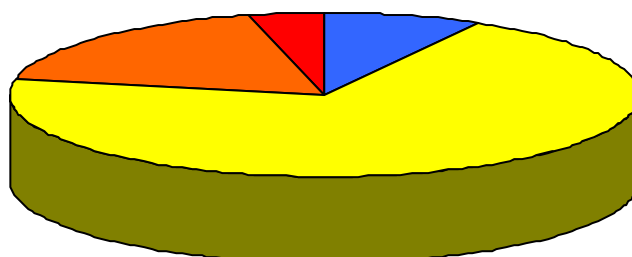
2002-2003



2003-2004



2004-2005



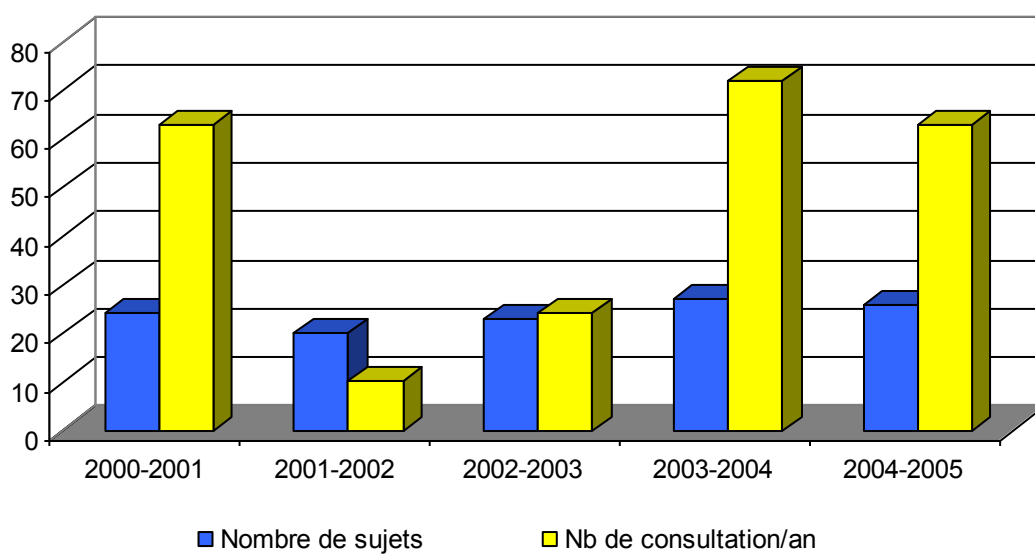
Sur le pôle tennis de table, sur les 232 consultations effectuées sur 5 ans sur les pôles tennis de table, on constate 104 lésions musculaires soit 44 % des consultations.

Nombre de consultations

Tableau LXIV

Saison	Nombre de sujets	Nb de consultation/an
2000-2001	24	63
2001-2002	20	10
2002-2003	23	24
2003-2004	27	72
2004-2005	26	63
TOTAL		232

Graphique 50 : Répartition du nombre de consultations en fonction des saisons

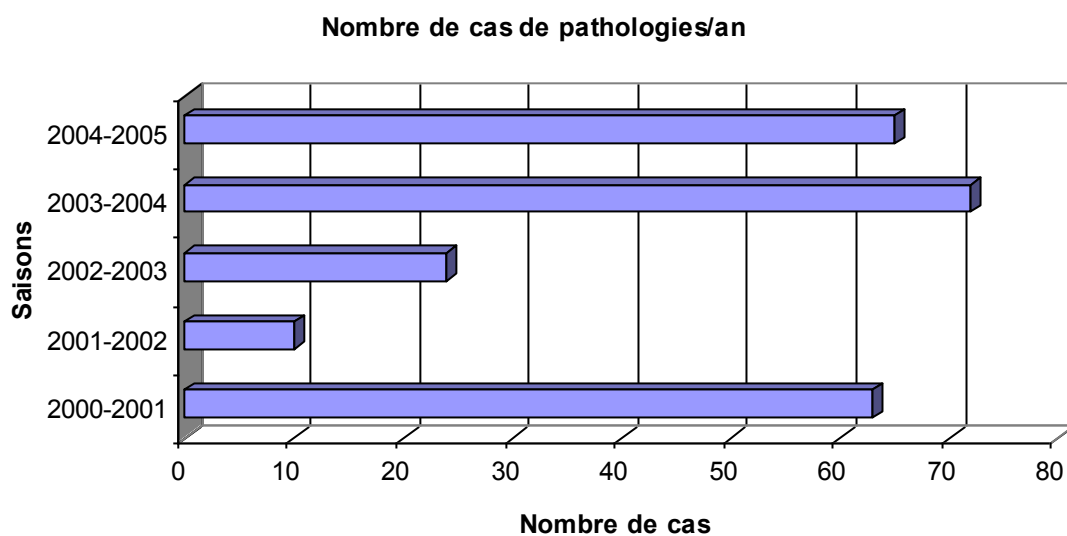


Répartition des pathologies et lésions musculaires en fonction de la saison

Tableau LXV

Saison	Nombre de cas de pathologies/an	Nombre de lésions/an	Pourcentage des lésions en fonction des pathologies
2000-2001	63	20	32
2001-2002	10	8	80
2002-2003	24	11	45
2003-2004	72	36	50
2004-2005	65	29	44
TOTAL	234	104	

Graphique 51 : Répartition des pathologies en fonction de la saison

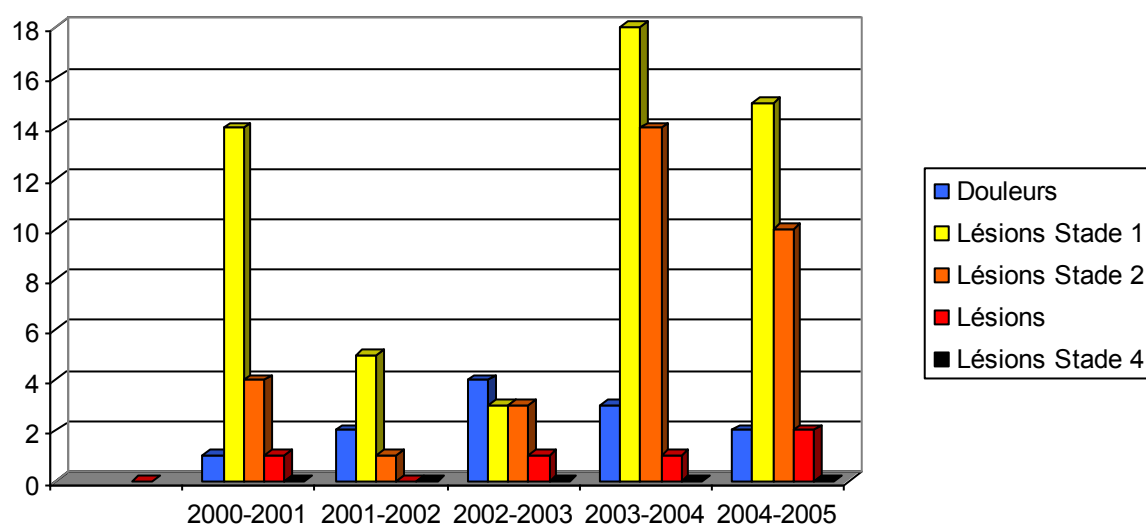


Types de lésions musculaires par saison

Tableau LXVI

Saison	Douleurs	Lésions Stade 1	Lésions Stade 2	Lésions Stade 3	Lésions Stade 4
2000-2001	1	14	4	1	0
2001-2002	2	5	1	0	0
2002-2003	4	3	3	1	0
2003-2004	3	18	14	1	0
2004-2005	2	15	10	2	0
TOTAL	12	55	32	5	0

Graphique 52



On constate une augmentation nette des pathologies sur les deux dernières saisons avec la mise en place d'entraînement physique encadré par un entraîneur STAPS ;

Il n'y a pas de distribution homogène des lésions en tennis de table par rapport aux consultations entre les différentes saisons

Pour les douleurs, on ne constate une distribution non homogène (*), il existe une différence significative entre les différentes saisons

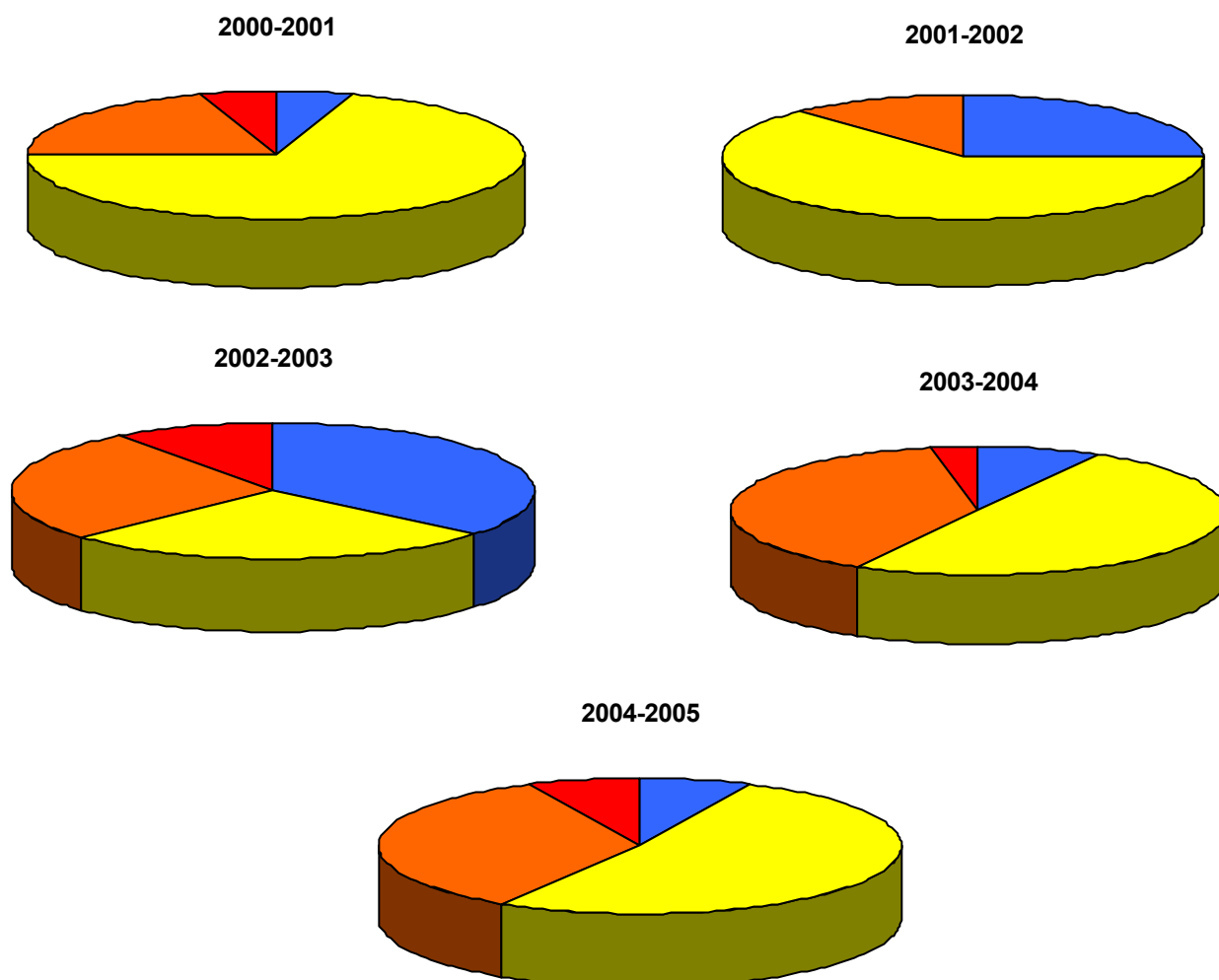
Pour les lésions stade 1, on ne constate pas de différence significative sur les 5 saisons.

Pourcentage de types de lésions musculaires par saison

Tableau LXVII

	Douleurs	Lésions Stade 1	Lésions Stade 2	Lésions Stade 3	Lésions Stade 4
2000-2001	5	70	20	5	0
2001-2002	25	63	12	0	0
2002-2003	36	27	27	10	0
2003-2004	8	50	39	3	0
2004-2005	7	52	34	7	0

Graphique 53



DISCUSSION

Sur 600 consultations, suivant les différents sports, on ne note aucune différence significative entre les saisons pour les trois différents sports. Ceci confirme l'importance de ces pathologies dans la pratique sportive intensive. Les études chez l'adulte retrouvent une incidence de 40 %. Nous constatons une variation importante entre certaines saisons suivant les paramètres entraîneurs entraînés. Les différences statistiques entre les saisons peuvent s'expliquer dans chaque sport par les changements de paramètres avec un renouvellement de l'ordre de 30 % des sujets, la sélection de sujets plus jeunes souvent en cours de puberté.

Suivant les sports, le risque biomécanique est différent. Le risque de lésion extrinsèque par contusion n'existe qu'en basket et n'existe pas dans les deux autres sports. On ne dispose pas de données précises sur les risques de lésions musculaires en fonction des durées d'exercice par catégories d'âge.

Malgré un protocole rigoureux le codage peut être légèrement différents entre les médecins. Il apparaît très important de tenir compte de la récupération spécifique de ces sujets jeunes.

D'après Rodineau (186) trop souvent les étiquettes de contractures, elongations, claquages ne servent qu'à masquer l'ignorance ou tout au moins l'incertitude alors qu'il est essentiel que le traitement assure une diminution du risque de récurrence. Pour Kouvalchouk (111) la clinique est toujours suffisante pour autoriser le diagnostic de contusion, contracture, elongation, rupture. D'après lui, le diagnostic de gravité des claquages est souvent impossible. Ces difficultés de classification des lésions sont des points essentiels : la classification échographique ne renseigne que les lésions importantes cliniquement évidentes pour une décision d'arrêt de plusieurs semaines. Le problème décisionnel se pose pour les douleurs et lésions stade 1 avec un risque d'aggravation en cas de reprise précoce. L'évaluation des DOMS n'est pas évoquée par ces différents auteurs. Elles ne font pas parties des recommandations habituelles de surveillance d'un entraînement intensif.

VI - Intérêt de la surveillance des signes fonctionnels musculaires et douleurs musculaires post effort à partir d'une échelle analogique et l'évolution des scores de douleurs musculaires

INTRODUCTION

Le risque de lésions musculaires microtraumatiques et de DOMS est largement décrit dans la littérature mais peu fréquemment évoqué dans la surveillance de l'entraînement intensif des enfants. L'entraîneur se trouve isolé devant des plaintes fonctionnelles musculaires des sujets jeunes et s'interrogent souvent sur la conduite à tenir devant ces douleurs musculaires fréquentes. Vont-elles régresser ? Ou risquent-elles de se compliquer de lésions musculaires plus importantes.

On constate que lors de la surveillance hebdomadaire classiquement seul l'impotence et les contractures sont prises en compte, il n'y a pas d'évaluation régulière des DOMS et une absence de scoring de la douleur.

En cas de douleur sur quelle intensité l'entraîneur doit-il déclencher un avis médical ? Comment évaluer l'intensité de la douleur. La technique du scoring par échelle analogique est utilisée depuis les travaux de Clarkson sur les DOMS mais cela ne concerne que des études ponctuelles effectuées à plusieurs semaines d'écart.

Afin d'évaluer la répartition des DOMS au cours d'une saison nous avons effectué une étude de la surveillance des signes fonctionnels musculaires et des douleurs musculaires post effort à partir d'une échelle analogique sur le polo tennis pendant une saison.

BUT

Etude de l'évolution des scores sur une période de 155 jours, du 15 novembre au 15 juin 2005.

POPULATION

La population comprend les 8 joueurs intégrés en 2004-2005 sur le polo tennis comportant 6 sujets masculins, deux sujets féminins, âgés respectivement en moyenne de $14,5 \pm 1$ an.

Tableau LXVIII

N° Joueur	Sexe	Age (années)	Classement	Taille (cm)	Poids (kg)
1	M	15	15/1	175	57
2	F	16	4/6	166	57
3	M	15	15	162	51
4	F	15	3/6	163	58
5	M	14	15/3	169	49
6	M	15	15/1	170	56
7	M	17	4/6	170	66
8	M	17	3/6	174	72

La taille moyenne de la population féminine est de 164 ± 2 cm, le poids moyen est de 57 ± 1 kg et le pourcentage de graisse 22 ± 1 %.

La taille moyenne de la population masculine est de 170 ± 4 cm, le poids moyen est de 58,9 kg et le pourcentage de graisse 10 ± 3 %.

L'entraînement quotidien comprend deux à quatre heures de tennis et entraînement physique par jour répartis sur 5 jours. Cette répartition d'activité est théorique car peut être modifiée par la participation aux tournois chevauchant les week end et la semaine en fonction des résultats et de la montée dans les tableaux de compétition. Sur ce pôle, les athlètes bénéficient d'horaires aménagés, n'ont pas d'activités physiques et sportive scolaires

Les classements sont de 3/6 et 4/6 pour les filles et de 15 /1 à 3/6 pour les garçons.

METHODE

Pour évaluer précisément l'activité musculaire et le score de douleur (scoring), une évaluation prospective a été effectuée par recueil des données quotidiennes (grille) comportant :

- Le score de douleur de 0 à 10 à l'aide d'une échelle analogique (règle graduée ci-dessous).
- Avant chaque entraînement l'enfant précise à l'entraîneur sur l'échelle le score et le siège des douleurs ressenties. En cas d'impotence, un avis médical était demandé dans les 24 heures.

L'étude a débuté le 15 novembre 2004 et s'est achevée le 17 juin 2005 ce qui représentent 31 semaines représentant 155 jours ouvrables d'entraînement ou 213 jours en incluant les samedis et dimanches ou des jours de compétition pouvaient être comptabilisés.

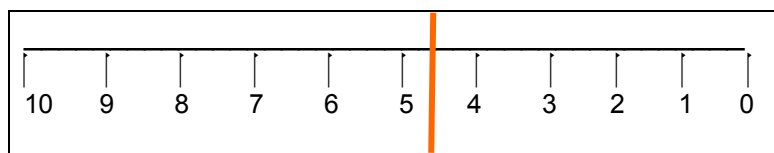
Afin de calculer de façon précise le pourcentage de jours comportant des signes fonctionnels musculaires, nous avons recodé les scores de douleur sur

- les nombres de jours d'entraînement
- le nombre de jour de compétition
- le nombre de jours de repos
- le nombre de jours de blessure
- le nombre de jours où le score = 0
- le nombre de jours où le score de douleur est supérieur à 5 et ne permet pas l'entraînement

MATERIEL

Evaluation des signes fonctionnels musculaires

Evaluation individuelle par échelle analogique sur règle graduée de 0 à 10. L'utilisation de la règle est expliquée individuellement, le chiffre désigné par l'athlète sur la règle est retenu comme score de douleur.



Base de données Access ; traitement statistique par Statgraphics 3.1

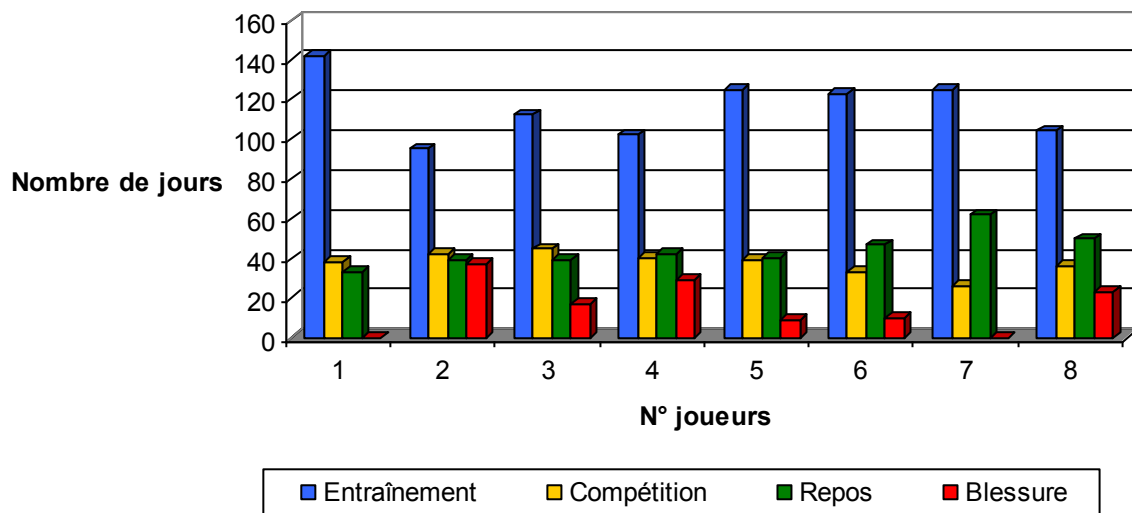
RESULTATS

Tableau LXIX

Tableau de présence
Du 15 novembre au 17 juin soit 213 jours.

N° Joueur	Nombre de jours d'entraînement	Nombre de jours de compétition	Nombre de jours de repos	Nombre de jours de blessure
1	142	38	33	0
2	95	42	39	37
3	112	45	39	17
4	102	40	42	29
5	125	39	40	9
6	123	33	47	10
7	125	26	62	0
8	104	36	50	23

Graphique 54



Le tableau LXIV détaille le nombre de jours d'entraînement par joueur et le pourcentage par rapport à la période étudiée.

Pour le groupe la moyenne est de 116 ± 15 jours d'entraînement représentant 54 % (de 95 jours à 142 jours) .

La compétition représente en moyenne $37,3 \% \pm 5,85$ du temps, réparti suivant les joueurs entre 26 et 45 jours.

Les jours de repos représentent les mises en récupération décidées par l'entraîneur après une série de compétition ou les absences diverses pour scolarité ou mise a pied en cas de sanction.

Les jours d'absences liées aux blessures et maladies ont été individualisés et représentent en moyenne 15 ± 6 jours avec des différences importantes d'un sujet à l'autre puisque deux sujets n'ont jamais été arrêtés pour blessure alors que les sujets 2 et 4 sont arrêtés respectivement 37 et 29 jours

Tableau LXX : Répartition du nombre de jours d'entraînement et de compétition

N° Joueur	Nombre de jours d'entraînement	Pourcentage nombre de jours d'entraînement	Nombre de jours de compétition	Pourcentage de jours en compétition
1	142	66,6	38	18
2	95	44,6	42	19,8
3	112	52,5	45	21,3
4	102	47,8	40	18,9
5	125	58,6	39	18,5
6	123	57,7	33	15,7
7	125	58,6	26	12,3
8	104	48,8	36	16,2
Moyenne	116	54,4	37,38	17,59
Ecart-type	15,51	7,27	5,85	2,80

Tableau LXXI : Répartition du nombre de jours de repos et de blessures

N° Joueur	Nombre de Jour de repos	Pourcentage nombre de jours de repos	Nombre de jours avec blessure	Pourcentage de jours avec blessure
1	33	15,4	0	0
2	39	18,3	37	17,3
3	39	18,3	17	7,9
4	42	19,7	29	13,6
5	40	18,7	9	4,2
6	47	22	10	4,6
7	62	29,1	0	0
8	50	23,4	23	10,7
Moyenne	44	20,61	15,63	7,29
Ecart-type	8,94	4,21	13,39	6,27

Afin d'évaluer le score après un exercice excentrique, nous avons soumis la population à un test de mesure de force musculaire isométrique (cybex), un bilan clinique et l'échelle de score a été évalué à J3.

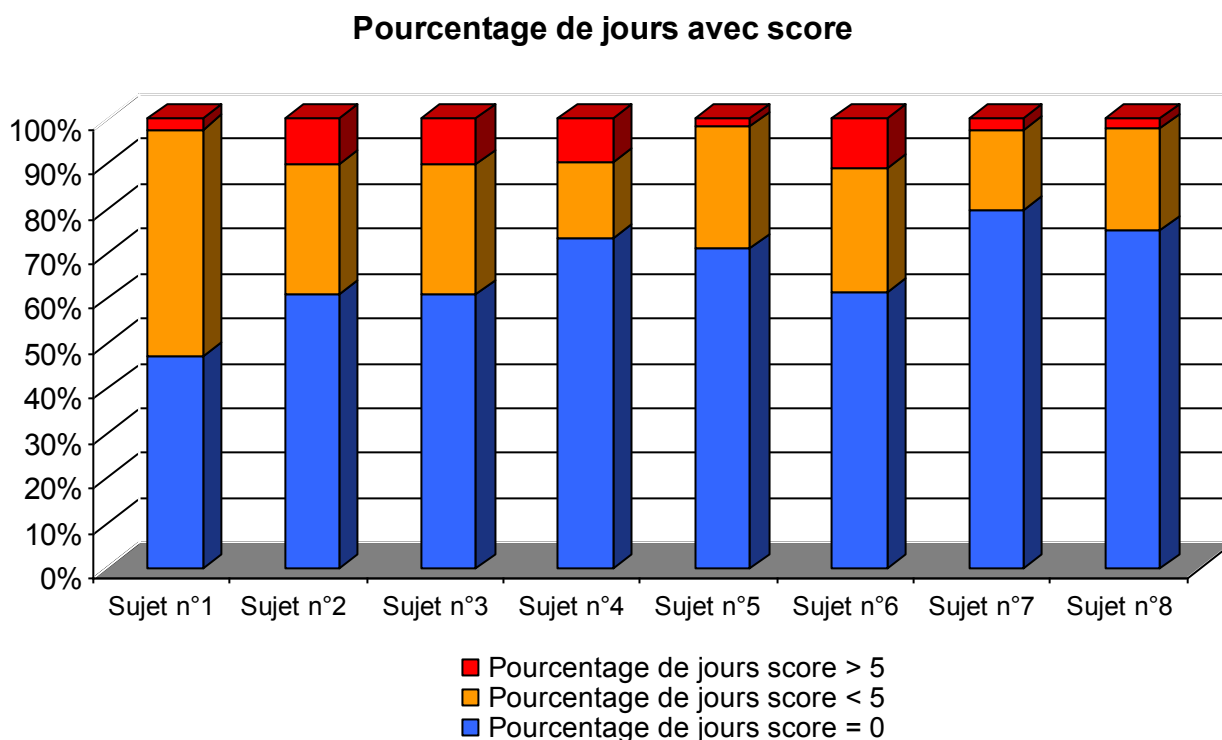
RESULTATS SCORE

Le nombre de jours avec score de douleur est noté pour les différents joueurs dans le tableau suivant

Tableau LXXII : Nombre de jours de score avec douleur

N° Joueur	Nombre de jours avec score	Pourcentage jours avec score
1	128	82%
2	97	62%
3	97	62%
4	90	58%
5	118	76%
6	117	75%
7	113	72%
8	102	65%

Graphique 55



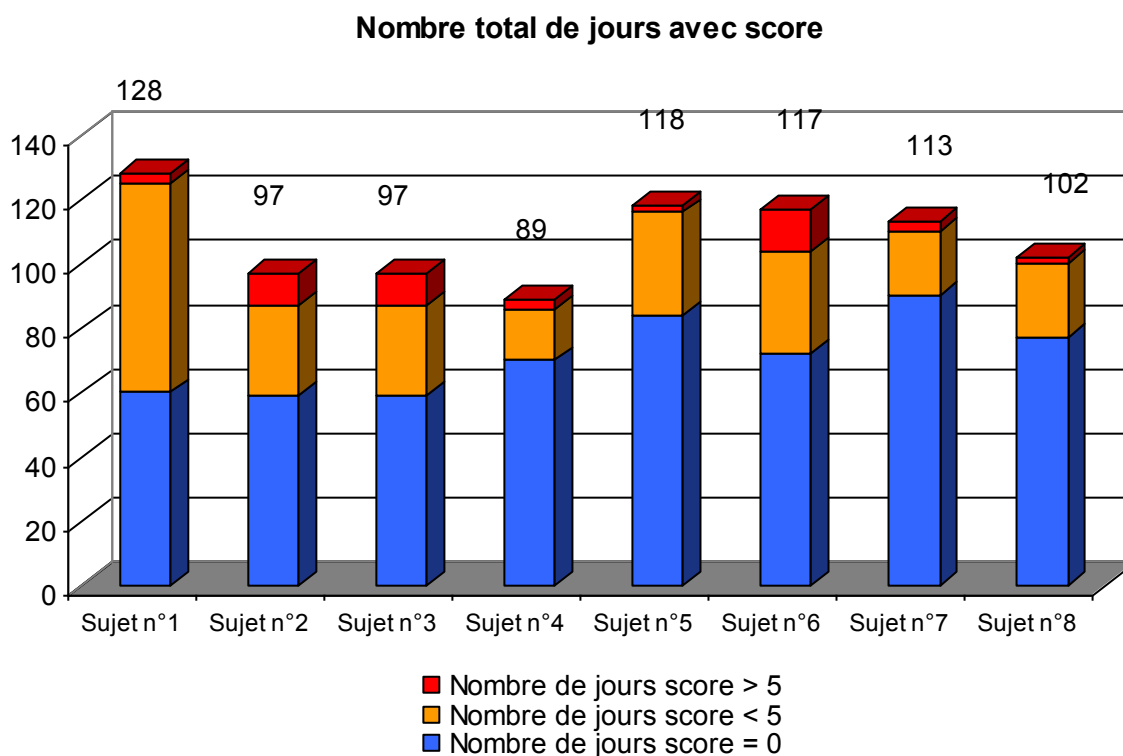
On observe une différence significative ($p < 0,05$) entre le joueur n°1 signalant une douleur sur 128 jours par rapport aux autres sujets (de 90 à 118 jours). Il n'y a pas de différence significative entre les autres joueurs pour le nombre de jours où l'on relève un score.

On a relevé le nombre de jours où les joueurs ne signalent aucune douleur musculaire ce qui représente en moyenne.

Tableau LXXIII : Nombre de jours avec score supérieur ou égal à 0

N° Joueur	Nombre de jours avec score	Nombre de jours avec score 0	Pourcentage de jours score 0
1	128	60	46.8
2	97	58	59.7
3	97	76	80.8
4	90	70	77.7
5	118	84	71.1
6	117	72	61.5
7	113	90	79.6
8	102	77	75.4

Graphique 56



Nous constatons que lors de lésions musculaires supérieures au stade 1 nous retrouvons des scores de douleur immédiate supérieurs à 5. Le sujet 1 présentant des signes fonctionnels mineurs a le nombre de jours de blessures importantes le plus bas.

Tableau LXXIV

N° Joueur	Nombre de jours avec score	Nombre de jours avec score ≥ 5	Pourcentage de jours score < 5
1	128	3	2.3
2	97	10	10.3
3	97	11	11.7
4	90	3	3.3
5	118	2	1.6
6	117	13	11.1
7	113	3	2.6
8	102	2	1.9

Après test Cybex, tous les sujets présentent à J3 des signes fonctionnels musculaires fortement évocateur de DOMS avec douleur musculaire des membres inférieurs et raideur. Le score de douleur est compris entre 5 et 8 pour l'ensemble des sujets à J3.

DISCUSSION

Nous constatons que le nombre de jours de blessures, d'entraînement et de compétition est très variable d'un sujet à l'autre. Ceci rend très discutables les calculs de risques de lésions ou de douleur pour 1000 heures cumulées d'entraînement par exemple.

Le diagnostic de la douleur chez l'enfant fait l'objet de nombreuses études : l'expression de la douleur de l'enfant dépend de son âge, de son développement cognitif, de sa compréhension de l'expression de sa douleur, des stratégies pour y faire face, de son apprentissage de la douleur, de son expérience personnelle ou familiale, de sa personnalité intra ou extravertie, de son milieu culturel et social familial à l'origine d'une variabilité du vécu de la douleur et des stratégies de coping (capacité à faire face à la douleur) (238). Entre 7 et 11 ans stade des opérations concrètes : l'enfant raisonne analyse les causes externes et peut en comprendre l'origine. La douleur de l'enfant malade est fréquemment vécu comme un sentiment de punition, l'adolescent est capable d'appréhender les causes et conséquences de la maladie ; il est responsable de la douleur, il sait également que le soulagement est possible ; chez l'enfant de plus de 6 ans, les questions, l'échelle visuelle, les échelles de visage sont les outils habituels de l'évaluation de la douleur.

Chez l'enfant sportif le signalement d'une douleur peut demander plusieurs jours en l'absence de scoring quotidien. L'enfant va hésiter à signaler une blessure qui peut empêcher une sélection. Quand un scoring quotidien est effectué, il y a une banalisation de l'information et une dédramatisation de l'impact.

Il faut impérativement tenir compte de la sensibilité interindividuelle : le sujet n°1 présente de multiples plaintes fonctionnelles de siège quotidiennement variable avec de discrets signes dépressifs. Cette variabilité incessante de sièges nous ont conduit à discuter l'indication d'un bilan psychologique. Une prise en charge psychologique a été proposée et acceptée par le joueur exprimant ses problèmes psychologiques par des plaintes fonctionnelles discordantes expliquant les variations incessantes de sièges des douleurs.

L'évaluation précise de la douleur a été appréciée est un outil apprécié de l'entraîneur car permettant d'établir un arbre décisionnel plus précis pour les conduites à tenir médicales. L'évaluation du scoring de douleur dans la surveillance des équipes de joueurs paraît devoir être intégré à la surveillance de terrain.

Nous proposons ce scoring quotidien dans la surveillance des poles en recommandant la prise d'un avis médical immédiat si le score de douleur dépasse un score de 5. Ceci peut faciliter une prise en charge médicale plus précoce des lésions musculaires chez le sujet jeune.

DISCUSSION GENERALE

Les douleurs musculaires et les signes fonctionnels restent une préoccupation quotidienne du médecin du sport lorsqu'il est chargé de population de haut niveau. Les décisions à prendre en clinique concernent l'existence ou non de lésions musculaires pouvant être aggravées par une reprise précoce d'un entraînement intensif ou d'une compétition. Actuellement les médecins ne disposent d'aucun marqueur biologique précoce pour prendre ces décisions jours après jours. Les signes échographiques ne peuvent pas toujours être obtenus dans les 24 heures, et ne présente pas une réponse assez fine dans le timing des décisions de reprise de compétition enfin de semaine. Chrystel (39) en 2005 discute dans l'EMC les difficultés diagnostic et les variations des schémas thérapeutiques des lésions musculaires. Pour cet auteur, il existe une grande variabilité lésionnelle qui est souvent mise en défaut par les classifications existantes.

Afin de discuter une conduite à tenir pratique, nous avons étudié les différents types et mécanismes de lésions musculaires squelettiques, puis les différents types de marqueur biologique des lésions musculaires.

L'existence et les mécanismes des Doms sont maintenant bien connus avec les travaux concernant les cytokines inflammatoires et les auteurs les plus récents, notamment les travaux de PEDERSEN (170) privilégie ces hypothèses pour expliquer la survenue des douleurs musculaires post effort. Cependant depuis les travaux de Jones, l'ensemble des auteurs admettait que l'augmentation des CK correspondait bien à une rhabdomyolyse, ou tout au moins à l'existence de micro lésions musculaires bien corrélées avec l'augmentation des CK et des douleurs. D'après l'ensemble des auteurs ces lésions étaient dues à des ruptures sarcolemmales ou une modification de la perméabilité membranaire expliquant l'issue d'un certain nombre de marqueurs musculaires au niveau sériques. Les travaux les plus récents sur les Doms et l'exercice excentrique ne mentionne plus la lésion initiale pouvant être secondaire à un surmenage mécanique. Les publications mentionnant l'effet protecteur (147) ou antinflammatoire isolé de l'exercice (170) peuvent conduire les entraîneurs à oublier ou nier le risque de lésion musculaire à l'exercice. Proske rappelle que la lésion est le premier événement dans les conséquences de l'exercice excentrique et que les programmes d'exercices excentriques ne peuvent être appliqués à tous ; les lésions excentriques sous certaines conditions peuvent entrer dans la préparation des sportifs d'élite. La récurrence de telles lésions est élevée, les exercices excentriques doivent être inclus dans un programme doux de rééducation pour apporter une protection contre les récurrences de blessure.

Lors de la mise au point des kits de troponine I cardiaque nous avons pu bénéficier d'anticorps permettant le dosage de marqueurs troponine I squelettique. Les travaux dans le domaine de la lésion musculaire myocardique ont privilégié l'indication de la troponine I cardiaque par rapport au marqueur CK compte tenu de son délai de réponse et des facteurs pouvant faire varier le taux de CK. L'interprétation de ces résultats de CK chez le sportif est délicate compte tenue de l'élévation systématique post effort variable avec le type d'exercice et en fonction des paramètres morphologiques du sujet.

L'étude effectuée sur un groupe d'athlètes de niveau national au décours d'un stage complété par une compétition internationale en fin de semaine, on retrouve à J5 des signes fonctionnels musculaires très évocateurs de Doms rendant impossible sur l'ensemble du groupe une reprise normale de l'entraînement. On retrouve une élévation des CK chez 3 sujets compatible avec une activité musculaire récente sans être supérieure à 500 ou 1000

UI/L. On observe de façon concomitante 5 sujets ayant une augmentation importante des dont un sujet présentant une augmentation de 700 UI/L, ce sujet présentait dans ses antécédents des récives invalidantes extrêmement fréquentes de lésions musculaires macrotraumatiques nécessitant des arrêts de 10 jours à 20 jours. L'évolution a montré que cet athlète a dû interrompre la pratique de l'athlétisme compte tenu du nombre de lésions récidivantes inexpliquées et réduisant ses chances de sélection. Il a depuis abandonné la pratique de toute activité physique ou sportive en raison de ces lésions récidivantes et de cette fragilité musculaire.

Des résultats similaires ont été retrouvés par Koller et Rama (108, 180) sur des populations de gymnastes ou de footballeurs présentant des signes fonctionnels plus importants que d'autres sujets. On peut se demander si ils ne constituent pas des hauts répondeurs décrits pour les CK par Totsuka (215).

En ce qui concerne les troponines I cardiaques, le sujet présentant une troponine I squelettique la plus élevée, présentait également une troponine I cardiaque élevée. Les contrôles prévus n'ont pu être effectués en raison de la destruction des tubes. Des réponses identiques avait été observées dans les travaux de Rama et de Koller (108, 180). Les autres auteurs ayant exploré la réponse cTnI sur marathon, cyclistes professionnels ne retrouve pas d'élévation pathologique avec des kit de deuxième génération.

Pour les troponines I squelettiques on retrouve une valeur anormalement élevée chez une athlète femme avec une valeur supérieure à deux microgramme par litre, et deux athlètes masculins présentant un aspect de haut répondeur bien corrélé avec la clinique. Cette élévation de la troponine I squelettique a été confirmée par la technique ultrasensible retrouvant une différence très significative du résultat de ce sujet par rapport au reste du groupe.

Cette notion de fragilité musculaire correspond à une réalité clinique pour laquelle nous n'avons pas pour l'instant d'explication ; dans des cas similaires les responsables de la consultation multidisciplinaires muscle du CHU se refusent à procéder à une biopsie diagnostic. Ces cas sont cités dans l'ensemble des études sur la troponine I squelettique et correspondent à des problèmes de gestion d'athlètes présentant des récives inexpliquées sur le plan musculaire.

Les dosages de troponine I ont été étudiés dans une présentant des signes fonctionnels musculaires à l'effort et sur une population de cytopathies mitochondriales afin de vérifier si les signes fonctionnels musculaires pouvaient être associés ou en relation avec des microlésions musculaires secondaires à un effort inhabituel standardisé en épreuve d'effort. Nous retrouvons chez le sujet n°12 (myopathie de Becker) une valeur anormalement élevée. En récupération ce sujet présente toujours une élévation importante de CK et de sTnI alors que les autres sujets ont des valeurs dans la limite de la normale.

En l'absence de possibilité de vérification des marqueurs musculaires nous avons développé une étude prospective des signes fonctionnels et des pathologies musculaires sur 119 sujets soumis à un entraînement intensif par une étude prospective sur 5 ans afin d'étudier les indications des marqueurs biologiques tout en faisant le point épidémiologique de ces différents types de lésions.

Les 199 sujets étaient répartis sur 3 sports différents et leur maintien en pole dépendant de leur sélection, ils ont pu être étudiés sur plusieurs saisons. Nous avons étudié les incidences des différentes saisons et des différents sports pour les différents types de

lésions musculaires. Ces travaux retrouvent des incidences similaires à celle retrouvée dans la littérature pour le football et l'athlétisme, entre 40 et 50%. Ces résultats compables à ceux retrouvés par LeGall qui insiste sur les risques majorés avant 14 ans. Nous avons également évalué les différences entre sport présentant des risques différents et une sollicitation biomécanique différente notamment avec le risque de contusion musculaire directe en basket.

Afin d'évaluer les signes fonctionnels musculaires quotidiens et le repérage des DOMS et lésions musculaire précoce sur un centre de haut niveau nous avons évalué de façon quotidienne sur le pôle tennis, les scores de douleur. Ce dépistage des Doms permet de chiffrer les scores quotidiens pour une évaluation et la mise en place de conduite à tenir pratique. Le score de 5 semble correspondre à un seuil efficace de dépistage de lésions musculaires cliniquement décelables puisque corrélées à des lésions échographiquement positives ainsi que les exercices excentriques effectués sur cybex.

Nous retrouvons une grande disparité inter individuelle qui rend peu crédibles les calculs de moyennage de lésions pour 1000 heures d'entraînement par exemple.

La mise en place de ce programme de dépistage précis par scoring accompagnée d'une action d'éducation et de prévention des signes musculaires paraît être un outil important dans la prévention apprécié par les entraîneurs.

Nous pouvons proposer un arbre décisionnel autour du dépistage et de la prise en charge de la lésion musculaire chez le sportif comportant :

- un repérage immédiat par scoring de douleur
- en cas de score supérieur à 5 avis médical dans les 24 heures
- arbre décisionnel clinique à partir de la palpation et des tests contre résistance pour poser indication de l'échographie et la durée de l'arrêt
- en cas de contrôle clinique à J5 l'évolution des marqueurs biologiques pourrait apporter des arguments décisionnels avant reprise

- en cas de score inférieur à 5 vérification de la diminution ou de la disparition avant reprise de l'entraînement prévu.
- en cas de persistance d'un score sur le même groupe musculaire l'indication des marqueurs biologiques pourraient éviter un risque d'aggravation de lésion musculaire

En cas de lésions musculaires récidivantes vérifier tous les 10 jours le niveau des marqueurs biologiques musculaires (CK sTnI)

L'épreuve d'effort comme dans les travaux de Rama ne représente pas un élément décisionnel important seul un exercice excentrique standardisé peut permettre de discuter la sensibilité ou fragilité musculaire.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'utilisation des dosages de sTnI en tant que marqueur musculaire reste une hypothèse intéressante même si, au terme de ce travail, nous n'avons pu poursuivre la pratique des dosages et les vérifications souhaitées sur l'évolution de ce marqueur au cours du suivi des lésions musculaires micro et macrotraumatiques ainsi que dans les suspicions de fragilité musculaires ou lésions musculaires chroniques.

Le clinicien doit tenir compte de l'évolution bien connue maintenant des lésions musculaires dans les indications des marqueurs. L'étude des marqueurs myofibrillaires en début d'évolution reste une indication en prévention des récives, la mise au point de kit de dosage reste un objectif intéressant dans le suivi clinicobiologique de l'évolution de la lésion. Il ne nous a pas été possible de compléter les travaux pouvant justifier de l'utilisation clinique d'un kit sTnI et espérons pouvoir bénéficier de test avec d'autres marqueurs biologiques, afin d'orienter au mieux une décision de reprise sans risque de récive. L'étude d'autres marqueurs récemment décrits peuvent être envisagés, comme l'alpha actinine.

Nous avons discuté l'intêret des marqueurs inflammatoires musculaires notamment les cytokines dont l'évolution est connue dans la récupération des lésions mais pour lequel, nous ne pouvons disposer de dosages en pratique courante.

L'étude de l'incidence des lésions musculaires sur les pôles doit être prise en compte chez le sujet jeune et permet de proposer une meilleure formation des athlètes et des entraîneurs avec des critères simples de suivi clinique par le scoring nécessitant la mise en place d'éducation à la prévention des blessures. Le scoring quotidien apparaît comme un élément clinique intéressant pouvant être complété par un dosage biologique avec réponse des marqueurs musculaires quand une décision importante de reprise de compétition doit être donnée chez un athlète de haut niveau ou soumis à un entraînement intensif.

ANNEXES

Voir thèse papier

BIBLIOGRAPHIE

- ABDENSCHIN P, MORELLI R, CARLSON C, ET AL
1 - Creatine kinase MM isoenzyme subforms in myocardium cardiovascular and blood after coronary artery occlusion in dog.
Cardiovasc Res, 1984, 18 : 690-696
- 2 - ABRAHAM WM
Factors in delayed muscle soreness.
Med Sci Sports Exerc, 1977, 9 : 111-120
- 3 - ADNET P, FORGET AP, HALLE I, BOITTIAUX PH
Rhabdomyolyses.
Conférence d'actualisation, 1997, 365-379, Ed Elsevier Paris.
- 4 - ANNESLEY T , STRONGWATER S, SCHNITZER T
MM sub isoenzyme of creatine as an index of disease in polymyositis
Clin Chim, 1985, 31, 402-406
- 5 - APPLE FS
Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB.
Clin Chim Acta, 1999, 284 : 151-159.
- 6 - ARMSTRONG RB
Mechanisms of exercise induced dealayed onset muscular soreness.
Med Sci sports Exerc – A brief review, 1984, 16, 529-538
- 7 - ARMSTRONG RB, OGILVIE RW, SCHWANE JA
Eccentric exercise-induced injury to rat muscle skeletal.
J Appl Physiol, 1983, 54,80-93.
- 8 - ASMUSSEN E
Positive and negative muscular work.
Acta Physiol Scand, 1956, 28, 364-382.
- 9 - AZÉNABOR AA, HOFFMAN GOETZ L
Intrathymic and intrasplenic oxidative stress mediates thymocyte and splemecyte damage in acutely exercised mice.
J Appl Physiol, 1999, June, 86 (6) : 1823-1827.
- 10 - BALNAVE CD, THOMPSON MW
Effect of training on eccentric exercise-induced muscle damage.
J Appl Physiol, 1993, 75, 4, 1545-1551.
- 11 - BARTSCH RC, MAC CONNELLE, IMES G ET AL
A review of exertional rhabdomyolysis in wild and domestic animals and man.
Vet Pathol, 1977, 14 : 314-324.
- 12 - BELCASTRO AN
Skeletal muscle calcium-activated neutral protease (calpain) with exercise.
J Appl Physiol, 1993, 74 : 1381-1386.
- 13 - BELCASTRO AN, SHEWCHUK LD AND RAJ DA
Exercise-induced muscle injury : calpain hypothesis.
Mol Cell Biochem, 1998, 179 : 135-145.

- 14 - BERNY C, BOHE J, JACQUES C, MANCHON M
Troponine I, CKMB massique : à quel marqueur se fier ?
Ann Biol Clin, 1998, 56 : 479-482.
- 15 - BIGARD AX
Lésions musculaires induites par l'exercice et surentraînement.
Sciences et Sport, 2001, 16, 204-215.
- 16 - BIONDA C, PETTAZZONI M, RODRIGUEZ- LAFRASSE C ET AL
Troponin I et T cardiaques : comparaison analytique et étude clinico biologique de trois trousse de troponine
Ann Biol Clin 2005, 63, 2, 185-192
- 17 - BODOR G, SURVANT L, VOSS EM ET AL.
Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle.
Clin Chem, 1997, 43, 3 : 476-484.
- 18 - BODOR GS, PORTER S, LANDT Y ET AL
Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction.
Clin Chem, 1992, 38 : 2203-2214.
- 19 - BOHELER KH, CARRIER L, DE LA BASTIE D ET AL.
Skeletal actin mRNA increase in the human heart during ontogenetic development and is the major isoform of control and failing adult heart.
J Clin Invest 1991, 88, 323-330.
- 20 - BOHNER J, VON PAPE KW, HANNES W, STEGMANN T
False negative immunoassay results for cardiac troponin I probably due to circulating troponin antibodies.
Clin Chem, 1996, 42 (12) : 2046.
- 21 - BONETTI A, TIRELLI F, ALBERTINI C et al.
Serum cardiac troponin T after repeated endurance exercise events.
Int J Sports Med, 1996, 17: 259-262.
- 22 - BRASSEUR JL and ROGER B
L'imagerie du muscle en radiologie standard et en échographie.
Sport Med, 1997, 90 : 8-12.
- 23 - BROCKET CL, Morgan DL, Proske U
Human hamstring muscle adapt to eccentric exercise by changing optimum length
Med Sci Sports Exerc 2001, 33, 783-790
- 24 - BRYAND F
Bilan traumatologique d'une saison de football dans un club professionnel de première division.
Mémoire D.U. Pathologie de l'Appareil Locomoteur Appliqué aux Sports, Rennes, 1989.
- 25 - BYRNES W, CLARKSON P, WHITE J ET AL
Delayed muscle soreness following repeated bouts of downhill running
J. Applied Physiol 1985, 59, 710-715
- 26 - CAMPBELL P
Interaction of troponin I and troponin C : use of the two dimensional transferred nuclear over Hauser effect to determine the structure of a Gly 110 inhibitory peptide analog when bound to cardiac troponin C
Biochem Biophys Acta, 1992, 1160, 35-54.
- 27 - CAMPBELL P AND SYKES B
Interaction of troponin I and Troponin C.
J Mol Biol, 1991, 22, 405-421

- 28 - CAMPELLONE JV, LACOMIS D, KRAMER DJ
Acute myopathy after liver transplantation.
Neurology, 1998, 50 : 46-53.
- 29 - CAMUS G, DEBY-DUPONT G, DUCHATEAU J ET AL
Are similar inflammatory factors involved in strenuous exercise and sepsis ?
Intensive Care Med, 1994, 20 (8) : 602-610.
- 30 - CAMUS G, POORTMANS J, NYS M ET AL
Mild endotoxaemia and the inflammatory response induced by a marathon race.
Clin Sci, 1997, 92 : 415-422.
- 31 - CANNON J, MEYDANI S, FIELDING RA ET AL.
Acute phase response in exercise. Association between vitamin E, cytokines and muscle proteolysis.
Am J Physiol, 1991, 260 : R1235-R1240.
- 32 - CANNON JG, ORENCOLE SF, FIELDING RA ET AL
Acute phase response in exercise interaction of age vitamin E on neutrophils and muscle enzyme release.
Am J Physiol, 1990, 259 : R1214-R1219.
- 33 - CAPOLAGHI B, CHARBONNIER B, DUMONTET M ET AL
Recommandation sur la prescription, le dosage et l'interprétation des troponines I cardiaques.
Ann Biol Clin, 2005, 63, 3 : 245-261.
- 34 - CARLSON BM, FAULKNER JA
The regeneration of skeletal muscle fibers following injury : a review.
Med Sci Sports Exerc, 1983, 15 : 187-198.
- 35 - CAULIEZ B, REDONNET M, DARRAS S ET AL
Troponine Ic et CK-MB masse en chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle.
Ann Biol Clin, 2004, 62, 41-46.
- 36 - CAVAILLON JM
Les cytokines.
Ed Masson, Paris, 1996.
- 37 - CHANDRA M, MAC CUBBIN WD, OIKAWA K
Ca²⁺, Mg²⁺ and troponin I inhibitory peptide binding to a Phe-154 to Trp mutant of chicken skeletal muscle troponin C.
Biochem, 1994, 33 : 2961-2969.
- 38 - CHEUNG HC, WANG CK, GRYCZYNSKI I ET AL
Distance distributions and anisotropy decays of troponin C and its complex with troponin I.
Biochem, 1991, 30 : 5238-5247.
- 39 - CHRISTEL P, DE LABAREYRE H, THELEN P, DE LECLUSE J
Pathologie traumatique du muscle strié.
Encycl Méd Chir (Elsevier Paris). App Locomoteur 15-140-A-10, 1-16
- 40 - CHRISTENSON RH, APPLE FS, MORGAN DL ET AL
Cardiac troponin I measurement with the ACCESS® immunoassay system : analytical and clinical performance characteristics.
Clin Chem, 1998, 44, 1 : 52-60.
- 41 - CLARKSON PM, EBBELING C
Investigation of serum creatine kinase variability after muscle damaging exercise.
Clin Sci, 1988, 75 : 257-261.
- 42 - CLARKSON PM, TREMBLAY I
Exercise induced muscle damage, repair and adaptation in humans.
J Appl Physiol, 1988, 65, 1-6.

- 43 - COHEN S
Interférence dans le dosage de la créatine kinase : phénomène "vague".
Ann Biol Clin, 2003, 61 : 328-331.
- 44 - CORNE C, DURAND M, VERGNAUD S ET AL
Une valeur de troponine I cardiaque particulièrement élevée.
Ann Biol Clin, 2005, 63, 3 : 426-328.
- 45 - COUDREUSE JM, DUPONT P, NICOL C
Douleurs musculaires post-effort.
Médecins du Sport, 2004, 64 : 13-21
- 46 - CROISIER JL, CAMUS G, VENNEMAN MD ET AL
Effects of training on exercise-induced muscle damage and interleukin 6 production.
Muscle and Nerve, 1999, Feb : 208-212.
- 47 - CUMMINS B
Uptake of radio iodinated cardiac specific troponin I antibodies in myocardial infarction.
Cardiovasc Res, 1990, 24 : 317-327.
- 48 - DALAKAS MC, PARK KY, SEMINO-MORA C ET AL
Desmin myopathy, a skeletal myopathy with cardiomyopathy caused by mutations in the desmin gene.
N Engl J Med, 2000, 16, 342 (11) : 770-780.
- 49 - DALGARNO D, GRAND J, LEVINE LA ET AL
Interaction between troponin I and troponin C. Definition of the topography by proton magnetic resonance spectroscopy.
FEBS Letter, 1982, 150 : 54-58.
- 50 - DANOWSKI RG, CHANUSOT JC
Les accidents musculaires
Traumatologie du Sport – Ed. Masson - Paris
- 51 - DASGUPTA A, CHOW L, NAZARENO L ET AL
Performance evaluation of a new chemiluminescent cardiac troponin I assay.
J Cell Lab Anal, 2000, 14 : 224-229.
- 52 - DE INOCENCIO J
Epidemiology of musculoskeletal pain in primary care
Arch Dis Child 2004, 89, 431-434.
- 53 - DE RECONDO J et DE RECONDO AM
Pathologie du muscle strié. De la biologie cellulaire à la thérapie.
Médecine Sciences – Ed. Flammarion, Paris, 2001.
- 54 - DELAY J, DENIKER P.
Drug induced extrapyramidal syndromes
Handbook of clinical neurology. Ed Vinken Amsterdam 1968
- 55 - DEMARAIS Y, Merat J
Pathologie en milieu sportif -Lésions musculaires
Encycl Méd Chir (Elsevier Paris) 15-26202 A 10 15-26
- 56 - DOLEZAL BA, POTTEIGER JA, JACOBSEN DJ, BENEDICT SH
Muscle damage and resting metabolic rate after acute resistance exercise with an eccentric overload.
Med Sci Sports Exerc, 2000, 32, 7, 1202-1207.
- 57 - DUARTE JA, MAGALHAES JF, MONTEIRO L, ET AL.
Exercise-induced signs of muscle overuse in children
Int J Sports Med 1999, 20, 103-108

- 58 - DUBOUREAU J
Muscle normal.
Encycl Med Chir, (Elsevier Paris), 1987, 14006 A10.
- 59 - DUNCAN CJ
Role of calcium in triggering rapid ultrastructural damage in muscle : a study with chemically skinned fibres.
J Cell Sci, 1987, 87 : 581-594.
- 60 - EBASHI S AND KODAMA A
Interaction of troponin with F-actin in the presence of tropomyosin.
J Biochem, 1966, 59 (4) : 425-426.
- 61 - EBBELING C, CLARKSON PM
Exercise induced muscle damage and adaptation.
Sport Med, 1990, 7 : 207-234.
- 62 - ESTON RG, FINNEY S, BAKER S AND BALTZOPOULOS V
Muscle tenderness and peak torque changes after downhill running following a prior bout of isokinetic eccentric exercise.
J Sports Sci, 1996, 14 (4) : 291-299.
- 63 - ESTON RG, LEMMEY AB, MCHUGH ET AL
Effect of stride length on symptoms of exercise-induced muscle damage during a repeated bout of downhill running.
Scand J Med Sci Sports, 2000, 10 (4) : 199-204.
- 64 - FADEEL B AND ORRENIUS S
Apoptosis : a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in human disease.
J Int Med, 2005, 258 : 479-517.
- 65 - FARAH S, MIYAMOTO CA, RAMOS CHI ET AL.
Structural and regulatory functions of the NH2 and COOH-terminal regions of skeletal muscle troponin I.
J Biol Chem, 1994, 269 : 5230-5240.
- 66 - FEBBRAIO MA AND PEDERSEN BK
Contraction-induced myokine production and release : is skeletal muscle an endocrine organ ?
Exerc Sports Sci Rev, 2005, 33, 3 : 114-119.
- 67 - FEBBRAIO MA, STEENSBERG A, FISCHER CP ET AL
IL-6 activates HSP72 gene expression in human skeletal muscle.
Biochemical Biophys Res Com, 2002, 296 : 1264-1266.
- 68 - FERRIERES G, PUGNIERES M, MANI JC ET AL
Systematic mapping of regions of human cardiac troponin I involved in binding to cardiac troponin C : N-and C-terminal I affinity contributing regions.
FEBS letter, 2000, 479 (3) : 99-105
- 69 - FIELDS HL
Pain.
Ed Mac Graw Hill Book Company 1987
- 70 - FINDLAY WA, SÖNNICHSEN FD, SYKES BD
Solution structure of the TR1C fragment of skeletal muscle troponin C.
J Biol Chem, 1994, 269 : 67-73 – 67-78.
- 71 - FIOCCHI R, VERNOCCHI A, GARIBOLDI F ET AL
Troponin I as a specific marker for heart damage after heart transplantation in a patient with Becker type muscular dystrophy.
J Heart Lung transplant, 1997, 16 : 969-973.

- 72 - FRIDEN J, LIEBER RL
Structural and mechanical basis of exercise-induced muscle injury
Med Sci Sports Exerc, 1992, 24, 521-530.
- 73 - GABOW PA, KAEHNY WD AND KELLEHER SP
The spectrum of rhabdomyolysis.
Medicine, 1982, 61 : 141-152.
- 74 - GALE AN, MURPHY EA
The use of serum creatine phosphokinase in genetic counselling for Duchenne muscular dystrophy.
J.Chron Dis, 1979,32,639-651.
- 75 - GARNIER G DELAMARRE L
Dictionnaires des termes médicaux de médecine
Ed Maloine Paris 2002.
- 76 - GAUBERT J, BORTALASO J
Traumatologie sportive et ludique de l'enfant.
Ed Masson, Paris 1989.
- 77 - GEEVES MA, CHAI M AND LEHRER SS
Inhibition of actin-myosin subfragment 1 ATPase activity by troponin I and IC : relationship to the thin filament.
Biochemistry, 2000, 39 (august 8) : 9345-50.
- 78 - GERAUD G, MONTASTRUC JL, ARNE-BES MC ET AL.
Effets indésirables neurologiques causés par les médicaments.
Encyl Med Chir (Elsevier, Paris). Neurologie, 1999, 17-161, C-10, 20 p.
- 79 - GERY I AND WAKSMAN BH
Potentiation of the T-lymphocyte response to mitogens.II. The cellular source of potentiating mediator(s).
J Exp Med, 1972, 136 (1) : 143-155.
- 80 - GLATZ JF AND VAN DER VUSSE GJ
Cellular fatty acid-binding proteins : current concepts and future directions.
Mol Cell Biochem, 1990, 8, 98 (1-2) : 237-251.
- 81 - GORDON AM, RIDGWAY EB
Cross-bridges affect both TnC structure and calcium affinity in muscle fibers.
Adv Exp Med Bio, 1993, 332 : 183-194.
- 82 - GRABAREK Z, MABUCHI Y, GERGELY J
Properties of troponin C at lysine residues.
Biochem, 1995, 34 :11872-11881.
- 83 - GRABAREK Z, TAO T, GERGELY J et al.
Molecular mechanism of troponin C function.
J Musc Res Cell Motil, 1992, 13 : 383-393.
- 84 - GREAVEES K
The prevalence of myocarditis and skeletal muscle injury during acute viral infection in adults.Measurement of cardiac troponinI and T in 152 patients with acute influenza infection.
Arch Int Med 2003, 163:165-168.
- 85 - GREEN DR AND REED JC
Mitochondria and apoptosis.
Science, 1998, 281 (5381) : 1309-1312.
- 86 - GUÉNARD H, BOUDON C.
Physiologie humaine
Ed Pradel 2001. Paris

- 87 - HARNEIM M
Lésions musculaires
Médecine de la danse, 1981,2, 18-20.
- 88 - HARRIDGE SDR
Muscle contractile system and its adaptation to training.
In Human muscular function during dynamic exercise
Med Sci Sports, Ed Karger Basel, 1996, 41 :1 82-94.
- 89 - HARTSHONE DJ et MUELLER H
Fractionation of troponin I into two distinct proteins.
Biochem Biophys Res Commun, 1968, 31 : 647.
- 90 - HAWKE T, GARRY D
Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology
J Appl Physiol 2001,91, 534-551.
- 91 - HAWKINS RD, HULSE MA, WILKINSON C, HODSON A, GIBSON M.
The association football medical research program: an audit of injuries in professional football.
Br J Sports Med, 2000, 34, 0-4.
- 92 - HEIDORN DB and TREWHELLA J
Comparison of the crystal and solution structures of calmodulin and troponin C.
Biochem, 1988, 27 : 909-915.
- 93 - HOFFMANN EP, BROWN RH, KUNKEL LM
Dystrophin : the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus.
Cell, 1987, 51, 919-928.
- 94 - HOFFMANN PA, Greaser ML, Moss RL
C-protein limits shortening of rabbit skeletal muscle fibers at low levels of Ca^{2+} .
J Physiol, 1991 A, 439 : 701-715.
- 95 - HORTOBAGYI T and DENAHAN T
Variability in creatine kinase : methodological, exercise and clinically related factors.
Int J Sports Med, 1989, 10 : 69-80.
- 96 - HOULD R
Histologie descriptive.
Montreal Décarie 1982
- 97 - HOWELL JN, CHLEBOUN G, CONATSER R
Muscle stiffness, strength loss, swelling and soreness following exercise induced injury in humans.
J Physiol, 1993, 464 : 183-196.
- 98 - HUE V, DESCHILDRE A, FLURIN V, et al.
Les rhabdomyolyses aiguës non traumatiques de l'enfant.
Ann Ped, 1994, 41, 2, 70-76.
- 99 - INKLAAR H
Soccer injuries : incidence and severity.
Sports Med, 1994, 18 : 65-73

- 100 - JESSEL TM, KELLY DD
Pain and analgesia
Principles of neural sciences. Ed Kandel ER, Scharzt JH, Jessel TM. NY 1991, 385-99
- 101 - JONES D, ROUND J, DE HAAN A
Physiologie du muscle squelettique.
Elsevier, Paris, 2005.
- 102 - JONES DA, NEWHAM DJ, ROUND JM, TOLFREE SE
Experimental human muscle damage : morphological changes in relation to other indices of damage.
J Physiol, 1986, 375, 435-448.
- 103 - KARP G
Biologie cellulaire et moléculaire : concepts et expériences.
Ed. DeBoek Université, Bruxelles, 1998
- 104 - KATSCHINSKI DM
On heat and cells and proteins.
News Physiol Sci, 2004, 19 : 11-15.
- 105 - KING S, STATLAND B, SAVORY, J
The effect of a short burst of exercise on activity values enzyme in sera of healthy men
Clin Chim Acta 1976, 72:211-218
- 106 - KOBAYASHI T, GRABAREK Z, GERGELY J, COLLINS JH
Extensive interactions between troponins C and I. Zero-length cross-linking of troponin I and acetylated troponin C.
Biochem, 1995, 34 : 10946-10952.
- 107 - KOBAYASHI T, TAO T, GRABAREK Z, GERGELY J, COLLINS JH
Cross linking of the residue 57 in the regulatory domain of a mutant rabbit skeletal muscle troponin C to the inhibitory region of troponin I.
J Biol Chem, 1991 vol. 266, 21, 13746-13751.
- 108 - KOLLER.A, CALZOLARI.C.
Troponin I new marker of muscle damage in alpine skiing.
1er congrès international de la science du ski, janvier 1996.
- 109 - KOMI PV, Rusko H
Quantitative evaluation of mechanical and electrical changes during fatigue loading of eccentric and concentric work.
Scand J Rehabil Med Suppl, 1974, 3 : 121-126.
- 110 - KOMULAINEN J, TAKALA TES, VIHKO V
Does increased serum creatine kinase activity reflect exercise induced muscle damage in rats.
Int J Sports Med, 1995,16,3,150-154.
- 111 - KOUVALTCHOUK JF, DURET A, SADDIR P, WATIN-AUGOUARD L
Pathologie traumatique du muscle strié chez le sportif,
Encycl Med Chir, (Elsevier, Paris), 1992, Appareil Locomoteur, 1540, A10, 6 p.
- 112 - KRIEGLER M, PEREZ C, DEFAY K ET AL.
A novel form of TNF/cachectin is a surface cytotoxic transmembrane protein : ramification for the complex physiology of TNF.
Cell, 1988, 53 : 45-53.
- 113 - KRISHAN K and DHOOT G
Changes in some troponin and insulin like growth factor messenger ribonucleic acids in regenerating and denervated skeletal muscles.
J Musc Research Cell Mot, 1996, (17) : 513-521.

- 114 - KUIPERS H
Exercise induced muscle damaged.
Int J Sports Med, 1994, 15, 3, 132-135.
- 115 - LABEIT S and KOLMERER B
Titins : giant proteins in charge of muscle ultrastructure elasticity.
Science, 1995, 270 : 293-296.
- 116 - LADUE JS, WROBEWSKI F, KARMEN A
Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute myocardial infarction.
Science, 1954, 120 : 497-499.
- 117 - LASLETT CH
Serum cardiaque troponin T after marathon..
Int J Sports Med, 1990, 92, 5 : 1995-2004.
- 118 - LARSEN F ET ROSNER S
Serum creatine kinase in obese subjects before and during weight reduction.
Clin Chim Acta, 1983, 133 : 285-288
- 119 - LARUE C, CALZOLARI C, BERTINCHANT JP ET AL
Cardiac-specific immunoenzymometric assay of troponin I in the early phase of acute myocardial infarction.
Clin Chem, 1993, 39 : 972-979.
- 120 - LARUE C, CALZOLARI C, LEGER J, PAU B
Immunoradiometric assay of myosin heavy chain fragments in plasma for investigation of myocardial infarction.
Clin Chem, 1991, 37 : 78-82.
- 121 - LARUE C, DEFACQUE-LACQUEMENT H, CALZOLARI C ET AL
New monoclonal antibodies as probes for human cardiac troponin I : Epitopic analysis with synthetic peptides.
Mol Immunol, 1992, 29 : 271-278.
- 122 - LAVOINNE A, CAULIEZ B, DUFLO-LEROY A ET AL
Complexe macromoléculaire de troponine I cardiaque : différence de réactivité des trousses de dosage DPC et Dade-Behring.
Ann Biol Clin, 2005, 63, 5 : 543-546.
- 123 - LE GALL F, CARLING C, REILLY T ET AL
Incidence of injuries in elite french youth soccer players : a 10-season study
Am j Sports Med 2006 Jan 25 .
- 124 - LEAVIS PC, GERGELY J
Thin filament proteins and thin filament-linked regulation of vertebrate muscle contraction.
CRC Crit Rev Biochem, 1984, 16, 3 : 235-305.
- 125 - LEE TH, GOLDMAN L
Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. Recommendations based on a quantitative analysis.
Ann.Int.Med 1986, 105, 221-233.
- 126 - LEMONNIER M, LIBRI D, MOULY V ET AL
Les tropomyosines
Médecine et Sciences 1990, 6, 645-652
- 127 - LESZYK J, COLLINS J, LEAVIS PC AND TAO T
Cross linking of rabbit skeletal muscle troponin with the photoreactive reagent 4 maleimidobenzophenone; identification of residues in troponin I that are close to cysteine 98 of troponin C.
Biochem, 1987, 26, 7042-7047.

- 128 - LESZYK J, COLLINS JH, LEAVIS PC AND TAO T
Cross linking of rabbit skeletal muscle troponin subunits : labeling of cys-98 of troponin C with 4-male-imido-benzophenone and analysis of products formed in the binary complex with troponin T and the ternary complex with troponins I and T.
Biochem, 1988, 27 : 6983-6987.
- 129 - LESZYK J, GRABAREK Z, GERGELY J, COLLINS J
Characterization of zero length cross links rabbit skeletal muscle troponin C and troponin I
Evidence for direct interaction between the inhibitory region of troponin I and the NH2 terminal, regulatory domain of troponin C.
Biochem, 1990, 29,299-304
- 130 - LI HC and FAJER PG
Oriental changes of troponin C associated with thin filament activation.
Biochem, 1994, 33 : 14324-14332.
- 131 - LI MX, GAGNE SM, TSUDA S et al.
Calcium binding to the regulatory N-domain of skeletal muscle troponin C occurs in a stepwise maner.
Biochem, 1995, 34 : 8330-8340.
- 132 - LIEBER RL, FRIDEN J
Muscle damage is not function of muscle force but active muscle strain.
J Appl Physiol, 1993, 74, 520-526.
- 133 - LOTT JA, STANG JM
Serum enzymes and isoenzymes in the diagnosis of myocardial ischemia and necrosis (review)
Clin Chem 1980,26,1241-1250
- 134 - LOWEY S, TRYBUS KM
Role of skeletal and smooth muscle myosin light chain.
Biophys J, 1995, 68 : 120-127.
- 135 - LOWEY S, WALLER GS AND TRYBUS KM
Skeletal muscle myosin light chains are essential for physiologic speeds of shortening.
Nature, 1993, 365 : 454-456.
- 136 - MAC CULLY KK, FOLKNER JA
Characteristics of lengthening contractions associated with injury to skeletal muscle.
J Appl Physiol, 1986, 61 : 293-279.
- 137 - MAC INTYRE DL, READ WD, MAC KENZIE DC
Delayed muscle soreness. The inflammatory response to muscle injury and its clinical implications.
Sports Med, 1995, 20 : 24-40.
- 138 - MAC NEIL.P, KHAKEE R.
Dysruptions of muscle fiber plasma membranes. Role in exercise induced damage.
Am J Path,1992, 140, 5.
- 139 - MAFFULLI N and PINTORE E
Intensive training in young athletes.
Br J Sports Med, 1990. 24 (4) : p. 237-9.
- 140 - MAIR J, LARUE C, MAIR P ET AL
Use of cardiac troponin I to diagnose perioperative of cardial infarction in coronary artery bypass grafting.
Clin chem, 1994, 40 : 2066-2077.
- 141 - MAIR J, MAIR M, MULLER E, ET AL
Rapid adaptation to eccentric exercise-induced muscle damage
Int J sports Med, 1995, 16, 6 : 352-356

- 142 - MARTEAU C, MADRE-PICHON F, CHIVOT JJ
Un nouveau marqueur – la troponine Ic – dans le dépistage de la nécrose cardiaque :
évaluation après quelques mois d'expérience.
Rev Fr Lab, 1997, 297 : 59-65.
- 143 - MARTINEZ-AMAT A, BOULAIZ H, PRADOS J ET AL
Release of α -actin into serum after skeletal muscle damage.
Br J Sports Med, 2005, 39 : 830-834.
- 144 - MATSUMOTO N, NAKAMURA T, YASUI Y
Immunohistochemical differentiation of fiber types in human skeletal muscle using monoclonal
antibodies to slow and fast isoforms of troponin I subunit
Biothechnic and biochemistry, 1997, 72,4,191-197
- 145 - MAXWELL JH AND BLOOR C
Effects of conditioning on exertional rhabdomyolysis and serum creatine kinase after severe
exercise.
Enzyme, 1981, 26 : 177-181.
- 146 - MELTZER HY
Factors affecting serum creatine phosphokinase level in the general population. Role of race
activity and sex.
Clin Chim Acta, 1971 : 165-172
- 147 - MICHAUT A, POUSSON M
Adaptations mécaniques et neurophysiologiques induites par la sollicitation musculaire excentrique :
l'effet protecteur.
Sciences et Sports 2004, 19,286-295.
- 148 - MICHULETTI L, FALTER H, CERTOSI S AND AL
Isolation and purification of creatine kinase conversion factor from human serum and its
identification as carboxypeptidase.
J.Clin Biochem 1987,20,21-29
- 149 - MIKI M
Resonance energy transfer between points in a reconstituted skeletal muscle thin filament.
Eur J Biochem, 1990, 187 : 155-162.
- 150 - MILARD-YVERNOGEOU V
Symptomatologie musculaire douloureuse à l'effort : arguments en faveur d'une origine
mitochondriale.
Thèse Pharmacie, Nantes, 2002 .
- 151 - MISOV E, CALZOLARI C, DAVY JM ET AL.
Cardiac troponin I in patients with hematologic malignancies.
Coronary Artery Diseases, 1997, 8,537-541.
- 152 - MOLDOVEANU AI, SHEPARD RJ, SHEK PN
The cytokine response to physical activity and training.
Sports Med, 2001, 31, 2 : 115-144.
- 153 - MONTALVAN B, PARIER J, NEMES G et al.
Pathologies rencontrées lors des Internationaux de Roland Garros 2001.
Médecine sur court, 2002, 7,2-3.

- 154 - MOSS RL, DIFFEE GM, GREASER ML
Contractile properties of skeletal muscle fibers in relation to myofibrillar protein isoform.
Rev Physiol Biochem Pharmacol, 1995, 126 : 2-63.
- 155 - MUES A, VAN DER VEN PF, YOUNG P ET AL
Two immunoglobulin-like domains of the Z-disc portion of titin interact in a conformation-dependent way with tlethonin.
FEBS Lett, 1998, may 22, 428 (1-2) : 111-114.
- 156 - MURAKAMI T, SHIMOMURA Y ET AL.
Enzymatic and gentie adaptation of soleus muscle mitochondria to physical training in rats.
Am J Physiol, 1994, 267 : E388-E395.
- 157 - NANJY A
Serum creatine kinase isoenzyme. A review.
Muscle Nerve, 1983, 6 : 83-90
- 158 - NEWHAM DJ, JONES DA AND CLARCKSON PM
Reapedet high-force eccentric exercise : effects on muscle pain and damage.
J Appl Physiol, 1987, 63 : 1381-1387.
- 159 - NOSAKA K, CLARKSON PM
Changes in indicator of inflammation after eccentric exercise of the elbow flexors.
Med Sports Exerc, 1995, 28 : 953-961.
- 160 - NUMAN D, VAN SOMEREN K, HOWATSON G, SHARP C
The effect of beta-hydroxy-beta-methylburtyrate (HMB) on indices of muscle damage following downhill running.
Congrès Sciences and Sport, Clermont-Ferrand, 10.12.2004.
- 161 - NUTTAL F, JONES B
Creatine kinase and glutamic oxaloacetic transaminase activity in serum : kinetics of changes with exercise and effect of physiological conditions
J Lab Clin Invest, 1968, 71:847-854
- 162 - ODDOZE C, BOUTIB A, DESVIGNES P ET AL
A propos d'un cas de troponine faussement positive chez un patient ayant un taux d'IgM élevé.
Ann Biol Clin, 2003, 61 : 77-80.
- 163 - OH SK, FOSTER K, DATTA P ET AL
Use of a dual monoclonal solid phase and a polyclonal detector to create an immunoassay for the detection of human cardiac troponin I.
Clin Biochem, 2000, 33, 4 : 255-262.
- 164 - OHTSUKI I and NAGANO K.
Molecular arrangement of troponin-tropomyosine in the thin filament.
Adv Biophys, 1982, 15 : 93-130.
- 165 - ORDWAY GA, NEUFER PD, CHIN ER, DEMARTINO GN
Chronic contractile activity upregulates the proteasome system in rabbit skeletal muscle.
J Appl Physiol, 2000, 88, 3 : 1131-1141.
- 166 - PANTEGHINI M, BONORA R, PAGANI F ET AL
Rapid, highly sensitive immunoassay for determination of cardiac troponin I in patients with myocardiac cell dammage.
Clin Chem, 1997, 43, 8 : 1464-1465.
- 167 - PAULSON JC, MAC CLURE WO,
Inhibition of axoplasmic transport by colchicine pdophyllotoxine and vinblastine : an effect on microtubules.
Ann NY Acad Sci, 1975, 253 : 517-525.

- 168 - PEARLSTONE JR, CARPENTIER MR, SMILLIE LB
Troponin T fragments : physical properties and binding to troponin C.
Can J Biochem, 1978, 56 : 523-525.
- 169 - PEEZE BINKHORST FM, KUIPERS H, TANGELDER GJ ET AL
Exercise induced focal skeletal muscle fiber degeneration and capillary morphology.
J Appl Physiol, 1989, 66 : 2857-2865.
- 170 - PETERSEN AMW AND PEDERSEN BK
The anti-inflammatory effect of exercise.
J Appl Physiol, 2005, 98 : 1154-1162.
- 171 - PFULH M, WINDER S, PASTORE A
Nebulin, a helical actin binding protein.
AMBO J, 1994, 13 : 1782-1789.
- 172 - PINNA G, REIMUND JM AND MULLER CD
Comment doser simultanément par cytométrie en flux six cytokines sécrétées dans seulement 25 µl d'échantillon ?
Ann Biol Clin, 2004, 62 : 59-63.
- 173 - P ORSETTI A, BRUN JF, BOUX O ET AL
Les fragments de myosine, marqueurs de l'état fonctionnel du muscle
Sciences et sport, 1993, 8, 23-24.
- 174 - POORTMANS JR, BOISSEAU N
Biochimie des activités physiques.
Ed. DeBoeck Université, Bruxelles, 2002
- 175 - PRELLWITZ W, HAFNER G, RUPPRECHT HJ ET AL
Diagnostische und differentialdiagnostische Wertigkeit der Troponine.
Med Klin, 1996, 91, 6 : 336-342.
- 176 - PROSKE U AND ALLEN TJ
Damage to skeletal muscle from eccentric exercise.
Exerc Sport Sci Rev, 2005, vol 33, N°2 : 98-104.
- 177 - PROSKE U, ALLEN T
Damage to skeletal muscle from eccentric exercise
Exerc Sport Sci Rev 2005, 33,2, 98-104
- 178 - PUTKEY JA, Sweeney HL, Campbell ST
Site-directed mutation of the trigger calcium-binding sites in cardiac troponin C.
J Biol Chem, 1989, 264, 21 : 12370-12478.
- 179 - RAMA D
Contribution à l'étude de la myosinémie comme indicateur potentiel des modifications physiologiques du muscle associées aux sensations d'effort perçues et de douleur.
Mémoire DEA STAPS, 1991, Université de Montpellier.
- 180 - RAMA D
Immunoanalyse des troponines I appliquée à l'identification de l'origine squelettique et/ou cardiaque des altérations cellulaires induites par l'exercice physique.
Thèse UFR STAPS, 1996, Université de Montpellier.
- 181 - READ M
Guide pratique des traumatismes sportifs.
Ed Maloine, Paris, 2002.
- 182 - REGGIANI C, BOTTINELLI R AND STIENEN GJM
Sarcomeric myosin isoforms : fine tuning of a molecular motor.
News Physiol Sci, 2000, 15 : 26-33.

- 183 - ROCHCONGAR P, BRYAND F, BUCHER D ET AL.
Etude épidémiologique du risque traumatique des footballeurs français de haut niveau.
Sciences et Sports, 2004. 19, 63-68.
- 184 - RODENBURG JB, DEBOER RW, SCHIERECK P ET AL.
P-MRS and simultaneous quantification of dynamic human quadriceps exercise in a whole body MR scanner.
J Appl Physiol, 1994, 77 (2) : 1021-1029.
- 185 - RODHE T, MAC LEAN DA, RICHTER B ET AL.
Prolonged submaximal eccentric exercise is associated with increased levels of plasma IL-6.
*Am J. Physiol*1997, 273,E 85-E91.
- 186 - RODINEAU J, SIMON L
Microtraumatologie du sport.
Ed.Masson Paris 1987
- 187 - ROMAN W and ALWAY S
Stretch-induced transformations in myosin expression of quail anterior latissimus dorsi muscle.
Medicine and Sciences in sports and exercise, 1995, 27 (11) : 1494-1499.
- 188 - ROWLANDS AV, ESTON RG, TILZEY C
Effect of stride length manipulation on symptoms of exercise-induced muscle damage and the repeated bout effect.
J Sports Sci, 2001, 19, 5 : 333-340.
- 189 - SABRY MA, DHOOT GK
Identification and pattern of expression of a development isoform of troponinI in chicken and rat cardiac muscle
J Muscle Res Cell Motil, 1989, 10, 85-91
- 190 - SAGGIN MA, GORZA L, AUSONI S ET AL
Troponin I switching in the development of the heart
J.Biol Chem 1989, 264, 16299-16302
- 191 - SANDRI M, CARRARO U, PODHORSKA M ET AL
Apoptosis DNA damage and ubiquitin expression in normal and mdx muscle fiber after exercise
FEBS Letter,1995, 373: 291-295
- 192 - SCHAUB MC and PERRY SV
The relaxing system protein of striated muscle. Resolution of troponin complex into inhibitory and calcium ion sensitising factors and their relationship to tropomyosin.
Biochem J,1969, 115 : 997-998.
- 193 - SEENE T and ALEV K.
Effect of muscular activity on the turnover rate of actin and myosin heavy and light chains in different types of skeletal muscle.
Int J Sports, 1991, 12 : 204-207.
- 194 - SERRATRICE G
Pathologie des muscles striés du squelette.
Encycl Med Chir, (Elsevier Paris), Appareil Locomoteur, 1998, 15-143-A-10.
- 195 - SEVEN M
Suivi médical du sprint. Suivi médical des juniors en athlétisme.
SMS Médecine du Sport, 2001, hors série, mai.
- 196 - SIRVENT P, BORDENAVE S, VERMAELEN M ET AL.
Simvastatin induces impairment in skeletal muscle while heart is protected
Biochemical and biophysical research communication.
- 197 - SISK A H, PERRY SV AND TRAYER IP

- A new method of preparation of troponin I using affinity chromatography. Evidence for three different forms of troponin I in striated muscles.
FEB Letters, 1974, 40 : 253-257.
- 198 - SJÖSTRÖM M, FRIDEN J
Muscle soreness and muscle structure.
Med Sport Sci, 1984, 17 : 169-186.
 - 199 - SMITH LL
Acute inflammation : the underlying mechanism in delayed onset muscle soreness ?
Med Sci Sports Exerc 1991, 23, 542-551.
 - 200 - SMITH SC, LADENSON JH, MASON JW ET AL
Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis.
Circulation, 1997, 95 : 163-168.
 - 201 - SORICHTER S, KOLLER A, HAID C ET AL
Light concentric exercise and heavy eccentric muscle loading : effect on CK, MRI and markers of inflammation.
Int J Sports Med, 1995, 16 : 288-292.
 - 202 - SORICHTER S, PUSCHENDORF B, MAIR J
Skeletal muscle injury induced by eccentric muscle action : muscle proteins as markers of muscle fiber injury.
Exerc Immunol Rev, 1999, 5 : 5-21.
 - 203 - SPIDLER D, ALEXANDER W, HOFFLER G ET AL.
Haptoglobin and serum enzymatic response to maximal exercise in relation to physical fitness
Med Sci Sport Exerc, 1984, 16 : 336-370
 - 204 - STAUBER WT
Eccentric action of muscles : physiology injury and adaptation.
In : Exercise and sports sciences reviews, 1989, Ed Williams and Wilkins, Baltimore, 17: 157-185.
 - 205 - SVENSON CA, FREDERICKSEN RS
Interaction of troponin C and troponin C fragments with troponin I and the troponin I inhibitory peptide.
Biochem, 1992, 31 : 3420-3429.
 - 206 - SYMANSKI JD, MCMURRAY R, SILVERMAN L ET AL
Serum creatine kinase and CK M3 isoenzyme response to acute and prolonged swimming entrained athletes.
Chim Acta, 1983, 129 : 181-187
 - 207 - SYSKA H, WILKINSON JM, GRAND A, PERRY V
The relationship between biological activity and primary structure of troponin I from the white skeletal muscle of the rabbit.
Biochem J, 1976, 153, 375-387.
 - 208 - SZCZESNA D, FAJER PG
The tropomyosin domain is flexible and disordered in reconstituted thin filaments
Biochem 1995, 34, 3614-3620.
 - 209 - TALBOT JA and HODGES RS
Synthetic studies on the inhibitory region of rabbit skeletal troponin I.
J Biol biochem, 1981, vol. 256, 6, 2798-2802.

- 210 - THELEN P
Traumatisme musculaire récent, apport de l'imagerie.
Sport Med, 1997, (90) : 25-27.
- 211 - THOMPSON HS, MAYNARD EB, MORALES ER ET AL
Exercise-induced HSP27, HSP70 and MAPK responses in human skeletal muscle.
Acta Physiol Scand, 2003, 178 : 61-72.
- 212 - TIDBALL JG
Inflammatory cell response to acute muscle injury.
Med Sci Sp Exerc, 1995 , 25 , 1022-1032.
- 213 - TIIDUS P, IANUZZO C
Effects of intensity and duration of muscular exercise and dealayed soreness and serum activities.
Med Sci Ex, 1983, 6 : 461-465
- 214 - TORTORA G, GRABOWSKI S, BOURDEAULT FET AL
Physiologie
Ed Renouveau pédagogique St Laurent du Québec Canada 3^e édition française 2001
- 215 - TOTSUKA M, NAKAJI S, SUZUKI T ET AL
Break point of serum creatine kinase release after endurance exercise.
J Appl Physiol, 2002, 93 : 1280-1286.
- 216 - TRINICK J
Titin and nebulin: protein rulers in muscle ?
Trends Biochem Sci 1994, 19 (10) 405-409
- 217 - TROUSS F, CELLIER JG, BOSCH M
Suivi médical des juniors en athlétisme.
SMS Médecine du Sport, 2001, hors série, mai.
- 218 - TSKHOVREBOVA L AND TRINICK J
Poperties of titin immunoglobulin and fibronectin-3 domains.
J Biol Chem, 2004, vol 279, 45 : 46351-46354.
- 219 - TSUDA S, AIMOTO S, HICHIKI K
H-NMR study of Ca^{2+} and Mg^{2+} dependent interaction between troponin C and troponin I inhibitory peptide (96-116).
J Biochem, 1992, 112 : 665-670
- 220 - VALLINS WJ, BRAND NJ, DABHADE N ET AL
Molecular cloning of human cardiac troponin I using polymerase chain reaction.
FEBS Letter, 1990, 270 : 57-61.
- 221 - VAN EYCK JE, HODGES RS.
A synthetic peptide of the N terminus of actin interacts with myosin .
Biochem, 1991, 11676-11682.
- 222 - VAN EYCK JE, KAY CM, HODGES RS
A comparative study of the interaction of synthetic peptides of the skeletal and cardiac troponin I inhibitory region with skeletal and cardiac troponin C
Biochem, 1991, 30, 9974-9981.

- 223 - VAN HALL G, STEENBERG A, SCCHETTI M ET AL
Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans.
J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88 : 3005-3010.
- 224 - VAN NIEUWHOFEN FA, WODZIG KW, PUNT CD ET AL
Biochemical markers of muscle injury. The plasma ratio of myoglobin over fatty acid-binding protein distinguishes myocardial from skeletal muscle damage.
J Physiol, 1994 : 479.
- 225 - VANDER A, SHERMAN J, LUCIANO D ET AL
"Physiologie humaine."
Ed Chenelière, Mac Grawhill. 1995, 3^e édition. Montréal Canada.
- 226 - VERITY MA
Toxic disorders.
In : Graham DI, Lantos PL, Greenfield's Neuropathology. London, Oxford University Press, 1997 : 755-811.
- 227 - VIHKO V, RANTAMAKI J AND SALMINEN A
Exhaustive physical exercise and acid hydrolase activity in mouse skeletal muscle. A histochemical study.
Histochemistry, 1978, 57, (3) : 237-249.
- 228 - WANG CL, GRABAREK Z, TAO T ET AL
PH dependant changes in the spatial relationship between the domains of troponin C
In Calcium binding proteins in health and disease.
Ed Norman, Vanaman and Means New York Academic Press 1987
- 229 - WANG K, MAC CARTER R, WRIGHT J ET AL
Viscoelasticity of the sarcomere matrix of skeletal muscles. The titin-myosin composite filament is a dual-stage molecular spring.
Biophys J, 1993, 64, 64 : 1161-1177.
- 230 - WANG Z, SARKAR S, GERGELY J ET AL
Ca²⁺ dependant interactions between the C-helix of troponin C and troponin I.
J Biol Chem, 1990, 265 (9) : 4953-4957.
- 231 - WARHOL MJ, SIEGEL AJ, EVANS WJ ET AL
Skeletal muscle injury and repair in marathon runners after competition.
Am J Pathol, 1985, 118 : 2331-2339.
- 232 - WATERMAN-STORER CM
The cytoskeleton of skeletal muscle : is it affected by exercise ?
Med Sci Sports Exerc - A brief review, 1991, 23, 11 : 120-129.
- 233 - WATTANAPERMPOOL J
The unique amino-terminal peptide of cardiac troponin I regulates myofibrillar activity only when it is phosphorylated.
J Mol Cell Cardiol, 1995, 27, 1383-1991.
- 234 - WEEK S, PERRY SV
Characterization of a region of the primary sequence of troponin C involved in calcium ion dependent interaction with troponin I.
Biochem, 1978, 173 : 449-457.
- 235 - WHITEHEAD NP, WEERAKODY NS, GREGORY JE ET AL
Changes in passive tension muscle in humans and animals after eccentric exercise
J. Physiol 2001, 533, 593-604

- 236 - WILKINSON JM and GRAND R.
Comparison of amino acid sequence of troponin I from different striated muscles.
Nature, 1978, 271 (5 jan) : 31-35.
- 237 - WILKINSON JM, Perry SV, Cole HA and Trayer IP
The regulatory proteins of the myofibril. Separation and biological activity of the component of inhibitory factor preparation.
Biochem J, 1972, 127 : 215-219.
- 238 - WOOD C AND MONIDIER P
Le diagnostic de la douleur chez l'enfant.
Arch Ped, 2004, 11 : 1-4.
- 239 - YU JI-GUO, CARLSSON L, THORNELL LE
Evidence for myofibril remodeling as opposed to myofibril damage in human muscles with DOMS : an ultrastructural and immunoelectron microscopical study.
Histochem Cell Biol, 2004, 121 : 219-227.
- 240 - ZHAO X, KOBAYASHI T, MALAK H ET AL
calcium-induced troponin flexibility revealed by distance distribution measurements between engineered sites.
J Biol chem, 1995, 270 : 15507-15514.
- 241 - ZHU L
Developmental regulation of troponin isoform genes in striated muscles of transgenic mice.
Develop Biol, 1995, 169, 487-503.
- 242 - ZOT A and POTTER.J.
Structural aspects of troponin-tropomyosin regulation of skeletal muscle contraction.
Ann Rev Biophys Chem, 1987, 16 : 535-539.

LESIONS MUSCULAIRES ET TROPONINE I

Les lésions musculaires squelettiques quel qu'en soit l'étiologie associent signes fonctionnels musculaires douleurs, limitation et augmentation des marqueurs musculaires biologiques. Nous avons étudié l'intérêt du dosage immuno enzymatique de la troponine I squelettique comme marqueur musculaire dans le dépistage des lésions musculaires d'étiologies différentes par rapport aux autres marqueurs musculaires biologiques. A partir d'anticorps monoclonaux, le dosage de la troponine I squelettique a été effectué sur différentes populations : athlètes de haut niveau pour les microlésions musculaires, pathologie musculaires invalidantes à l'effort et cytopathies mitochondriales. Nous avons également étudié l'intérêt du dosage de la troponine I dans les bilans diagnostic à l'effort de sujets présentant signes fonctionnels musculaires invalidants et discuté l'indication du dosage de la troponine I squelettique dans le dépistage et la surveillance des lésions musculaires squelettiques. Nous avons complété ces travaux par des études d'évaluation des lésions musculaires (étude prospective du dépistage des lésions musculaires sur les pôles tennis, tennis de table et basket des Pays de Loire et étude de l'évaluation des douleurs musculaires par scoring analogique quotidien.

Mots clés : lésions musculaires, troponine I cardiaque et squelettique, Créatine kinase, tennis, tennis de table, basket.

MUSCLE DAMAGE AND TROPONIN I

Muscle damage includes pain sensation, soreness, stiffness and increased biological muscle markers. We studied immuno enzymatique skeletal muscle troponin I assays in diagnostic of different aetiologies of muscle damage versus other biological muscle damage markers. Serum troponin I isoform have proven to be a potent marker of striated muscle injury, elevated plasma levels indicates derangement of the myofibrillar apparatus. Troponin I assays were performed with monoclonal antibodies, on several populations: high level athletes with post exercise muscle damage, muscular pathology with exercise intolerance and mitochondrial cytopathies. We also studied skeletal muscle troponin I in aetiological stress tests for intolerance exercise. We discuss the interest of the skeletal muscle troponin I assay in diagnostic and muscle damage survey. On three high level training center (tennis, table tennis and basket) we studied prospectively the incidence of muscle damage during 5 seasons and variation of pain score on one season in tennis.

Key words: muscle damage, skeletal and cardiac troponin I, creatine kinase, tennis, table tennis, basket