

L'atrophie musculaire induite par les glucocorticoïdes : présentation clinique, mécanismes physiopathologiques et implications thérapeutiques

Pauline Montigny (1), Jean-Paul Thissen (2), Bernard Lauwerys (3), Frédéric Houssiau (3)

Glucocorticoid-induced muscle atrophy: clinical presentation, physiopathological mechanisms, and therapeutic implications

Glucocorticoids (GC) are used in all medical areas because of their anti-inflammatory and immunosuppressive effects. Their undesirable effects are, however, much feared, in particular cortisone-induced myopathy (CD). This condition is characterized by insidious muscle atrophy, exhibiting an important prognostic role. CD is related to the GC-induced imbalance between muscle protein synthesis and degradation, promoting their degradation yet inhibiting their synthesis. We have herein undertaken a review focused on CD's main pathophysiological mechanisms, along with a discussion on potential targets, such as myostatin, activin receptor Type IIB, TRAF6, and REDD1. To end with, practical recommendations for the fight against CD have been developed, including resistance exercises.

KEY WORDS

Glucosteroids, muscle atrophy, protein, physiopathology

Les glucocorticoïdes (GC) sont utilisés dans tous les domaines de la médecine pour leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. Leurs effets secondaires sont redoutés, notamment la myopathie cortisonique (MC). Celle-ci se caractérise par une atrophie musculaire s'installant de manière insidieuse, et joue un rôle pronostique important. La MC est liée au déséquilibre induit par les GC dans la balance entre synthèse et dégradation des protéines musculaires, en favorisant leur dégradation et inhibant leur synthèse. Nous proposons une revue des principaux mécanismes physiopathologiques de la MC, nous permettant d'élargir la discussion sur les potentielles cibles thérapeutiques telles que la myostatine, le récepteur de type IIB à l'activine, TRAF6 et REDD1. Enfin, des recommandations pratiques pour lutter contre la MC sont développées, dont l'exercice de résistance.

PRÉSENTATION CLINIQUE ET ENJEUX DE LA MYOPATHIE INDUITE PAR LES GLUCOCORTICOÏDES

Les indications des glucocorticoïdes (GC) sont multiples dans tous les domaines de la médecine en raison de leur puissance anti-inflammatoire et immunosuppressive et de leur rapidité d'action. Malgré des efforts importants pour réduire au maximum leur posologie, leurs effets secondaires restent redoutables, notamment la myopathie cortisonique.

Celle-ci se caractérise sur le plan clinique par une faiblesse musculaire indolore, débutant au niveau des muscles proximaux (ceinture pelvienne), de la fatigue et une atrophie musculaire. Les patients les plus à risque sont les personnes âgées, les patients oncologiques ou atteints de maladies respiratoires chroniques et les patients sédentaires. Son diagnostic est principalement clinique, les anomalies constatées sur le plan biologique, électromyographique et histologique restant aspécifiques.

La myopathie cortisonique s'installe de façon souvent insidieuse, et ses premiers signes peuvent déjà être observés deux à quatre semaines après l'instauration du traitement (1). D'autres signes d'imprégnation cortisonique peuvent être observés en parallèle, tels qu'une fragilité de la peau, une obésité androïde, ou un faciès lunaire et diriger le clinicien vers son diagnostic.

Il est important de la dépister, d'en comprendre les mécanismes et de la prendre en charge, car elle grève le pronostic fonctionnel et vital du patient. Les patients souffrant de myopathie cortico-induite présentent en effet un plus grand risque d'impotence fonctionnelle, de chute, d'ostéoporose, de séjours hospitaliers prolongés et de ré-admission précoce (2). Il a été démontré chez les patients souffrant de bronchite chronique obstructive que le risque de décès dans les 5 ans est 13 fois plus important en cas de réduction de force du quadriceps (3). Le coût de la sarcopénie est important: il était estimé à 18,5 milliards de dollars en 2000 aux Etats-Unis.

LE MAINTIEN DE LA MASSE MUSCULAIRE EN CONDITIONS PHYSIOLOGIQUES

Le maintien de la masse musculaire dépend d'un équilibre entre synthèse et dégradation de son contenu en protéines.

La synthèse des protéines débute par la transcription de gènes en ARN messagers, qui seront ensuite traduits en protéines par la fixation d'acides aminés sur les ARNs de transfert. Cette étape de traduction est contrôlée par différentes voies de transduction agissant in fine sur la formation du complexe initiateur de la traduction (4).

La dégradation des protéines en acides aminés est organisée par différents mécanismes complémentaires, dont le système ubiquitine-protéasome (UPS) et la voie de l'autophagie lysosomale. Une étape clef de l'UPS consiste en la fixation d'ubiquitines sur les protéines cibles à dégrader, permettant alors aux protéines d'entrer dans le complexe du protéasome, pour être dégradée en peptides. Le processus d'autophagie fait quant à lui intervenir des hydrolases d'origine lysosomale (5).

Cette balance entre synthèse et dégradation protéique est régulée par les nutriments (acides aminés), l'activité physique et certaines hormones. C'est le cas par exemple du facteur de croissance IGF-I (*Insulin like Growth Factor-I*) qui joue un rôle régulateur positif, ou de la Myostatine (Mstn), une hormone produite par le muscle, et qui exerce un effet régulateur négatif sur la masse musculaire.

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA MYOPATHIE INDUITE PAR LES GLUCOCORTICOÏDES

MÉCANISMES D'ACTION MOLÉCULAIRE DES GLUCOCORTICOÏDES

Schématiquement, on peut séparer les actions des GC en deux types distincts : les effets des transactivations et ceux de transrépressions.

Les effets transactivateurs sont responsables en grande majorité des effets métaboliques des GC, alors que les effets transrépresseurs sont d'avantage associés aux effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. Dans les deux cas, les GC traversent la membrane cytoplasmique pour se fixer sur leurs récepteurs cytosoliques (GR), permettant la translocation du complexe GC-GR ainsi formé vers le noyau. Une fois dans le noyau, le complexe peut se fixer à différentes régions de l'ADN. En se fixant sur une région de

l'ADN proche du promoteur appelée « GRE » (*Glucocorticoid Responsive Elements*), le complexe GC-GR module la transcription de gènes cibles de manière positive, et on parlera alors de transactivation. Par contre, en se fixant sur les régions dites « nGRE » (*Negative Glucocorticoid Responsive Elements*), le complexe régulera de manière négative les gènes cibles (transrépression). En réalité, ces mécanismes sont plus complexes, puisque l'association GR-GC peut également provoquer des effets transrépresseurs par une interaction directe, non pas avec l'ADN, mais avec des protéines telles que NFκB (6).

Ces éléments, d'aspect théorique, apportent des perspectives intéressantes en terme de développement pharmacologique, en laissant entrevoir une possible amélioration du profil de toxicité des GC (effets transactivateurs) sans en altérer les propriétés anti-inflammatoires (effets transrépresseurs) (7).

INFLUENCE DE LA COMPOSITION DU MUSCLE SUR SA RÉPONSE AUX GLUCOCORTICOÏDES

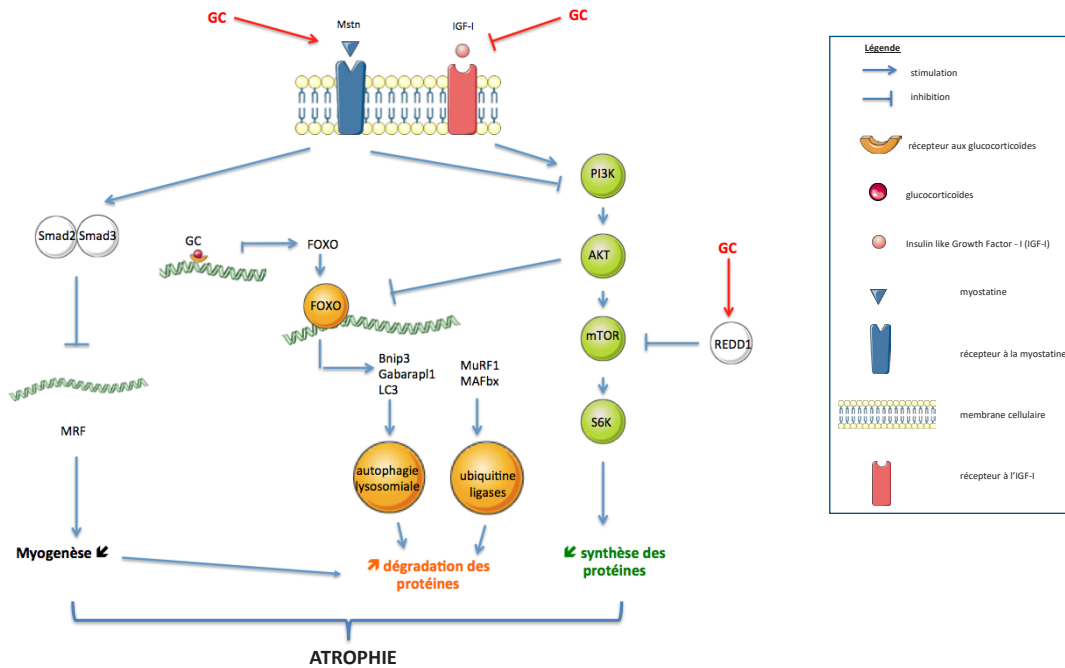
Les muscles sont composés de différents types de fibres, classées d'une part selon leur composition en chaînes lourdes de myosine (type I dites « slow twitch » et type II dites « fast twitch »), et selon leur propriétés métaboliques (oxydatives et/ou glycolytiques) d'autre part. L'atrophie musculaire liée aux GC exogènes dépend notamment de la composition du muscle en fibres, de la posologie et du type de GC utilisé. En effet, les muscles riches en fibres rapides, au sein desquelles le récepteur au GC est plus exprimé, seront plus affectés que ceux composés de fibres lentes (8). Enfin, les GC fluorés tels que la dexaméthasone et l'acétonide de triamcinolone induisent plus d'atrophie musculaire que les formes non fluorées (telles que la prednisolone).

Les GC affectent l'équilibre de la balance musculaire, en favorisant la dégradation et en inhibant la synthèse des protéines musculaires. Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent ces effets ont été caractérisés principalement chez l'animal.

LES COMPOSANTS MAJEURS DE LA DÉGRADATION DES PROTÉINES

L'effet stimulant des GC sur la dégradation protéique musculaire est médié par l'activation des deux systèmes protéolytiques majeurs, le système ubiquitine-protéasome et l'autophagie lysosomale (9). En effet, les GC induisent l'expression du facteur de transcription FOXO, qui stimule l'expression de nombreux gènes impliqués dans l'atrophie musculaire, ou atrogènes. Certains de ces gènes comme MuRF-1 (*Muscle Ring Finger 1*), MAFbx (*Muscle Atrophy F box*) ou TRAF6 (*TNF receptor associated factor 6*) encodent les ubiquitines-ligases (E3-ligases) catalysant l'ubiquitination des protéines, et induisant ainsi leur dégradation par le protéasome. D'autres comme Bnip3, LC3, Gabarapl1, cathepsine L, encodent des protéines impliquées dans l'autophagie lysosomale. MuRF1 revêt un intérêt tout particulier dans la mesure où sa délétion chez la souris bloque la dégradation des chaînes lourdes de myosine (MHC), une protéine myofibrillaire majeure.

FIGURE 1. Mécanismes physiopathologiques de la myopathie induite par les glucocorticoïdes



Le maintien de la masse musculaire dépend d'une balance entre synthèse et dégradation protéique. La principale voie de la synthèse protéique, la voie PI3K/AKT/mTOR/S6K (phosphatidylinositol-3-kinase/Akt/mammalian Target of Rapamycin/S6Kinase), est sous la dépendance du facteur de croissance IGF-I (Insulin like Growth Factor I). Le système ubiquitine-protéasome et l'autophagosome lysosomal sont deux des mécanismes impliqués dans la dégradation protéique, et sont sous le contrôle du facteur de transcription FOXO (Forkhead Box O). La myostatine (Mstn), une hormone produite par le muscle, joue le rôle de régulateur négatif de la masse musculaire. La Mstn est en effet responsable d'une inhibition de l'activation d'AKT et d'une inhibition de la différenciation des cellules musculaires. Les facteurs Smad2 et 3 forment un complexe migrant vers le noyau, où il sera responsable d'une régulation de la myogénèse. Les glucocorticoïdes (GC) provoquent un déséquilibre de cette balance entre synthèse et dégradation : ils favorisent d'une part la dégradation des protéines musculaires en stimulant le facteur de transcription FOXO et en stimulant la myostatine, et réduisent d'autre part la synthèse protéique par l'inhibition de l'IGF-I et de la voie mTOR. REDD1 (Regulated in Development and DNA damage responses 1) est une protéine dont l'expression est induite au sein des tissus exposés aux GC. Son positionnement cardinal au carrefour entre les effets transactivateurs (responsables en grande partie des effets secondaires des GC) et les effets transrépresseurs (responsables des effets anti-inflammatoires) fait d'elle une cible thérapeutique potentielle.

LA VOIE PI3K/AKT/MTOR/S6K COMME PRINCIPAL COMPOSANT DE LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE

L'effet inhibiteur des GC sur la synthèse protéique est quant à lui médié principalement par l'inhibition de la voie de signalisation intracellulaire PI3K/Akt/mTOR/S6K (phosphatidylinositol-3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin/S6kinase)(9). Cette inhibition résulte en grande partie de l'induction de REDD-1 (*regulated in development and DNA damage responses 1*), un puissant inhibiteur de la voie mTOR au niveau musculaire. En effet, l'inhibition de REDD-1 in vitro annule l'effet inhibiteur des GC sur la synthèse protéique musculaire (10).

INFLUENCE DE LA DYNAMIQUE MITOCHONDRIALE

La stimulation de la protéolyse et la perte de force causées par les GC sont également en partie secondaires à la dysfonction mitochondriale qu'ils induisent. En effet, l'homéostasie mitochondriale est maintenue par plusieurs mécanismes (fusion, fission, biogenèse, mitophagie), responsables du contrôle de qualité des mitochondries. Alors que l'induction de la fusion des mitochondries ou de la biogenèse mitochondriale exerce un effet anti-atrophique, l'induction de la fission cause une atrophie musculaire. Des travaux récents chez l'animal indiquent que les GC réduisent la fusion mais stimulent la fission tout

en réduisant la masse et la respiration mitochondriales, ce qui contribue à l'atrophie musculaire. Le fait que l'amélioration de la fonction mitochondriale prévienne l'atrophie musculaire fait de la mitochondrie une nouvelle cible dans la prévention de l'atrophie secondaire aux GC.

RÔLE DES FACTEURS DE CROISSANCE

Les effets musculaires cataboliques des GC résultent notamment d'altérations de la production de deux facteurs de croissance musculaires, l'IGF-I et la Mstn. Alors que les GC induisent l'expression de la Mstn, un facteur catabolique, ils inhibent celle de l'IGF-I, un facteur anabolique. En outre, la surexpression d'IGF-I tout comme l'inhibition de la Mstn annulent l'effet atrophiant musculaire des GC chez l'animal. L'IGF-I induit une hypertrophie musculaire en activant la voie PI3K/Akt/mTOR/S6K et en inhibant la translocation nucléaire de FOXO (11). Le résultat net sur le métabolisme musculaire de l'inhibition d'IGF-I par les GC est donc catabolique. La Mstn induit une atrophie musculaire en activant les facteurs de transcription Smad2/3, ce qui inhibe l'activation d'Akt, d'où l'inhibition de mTOR et l'activation de FOXO. L'effet net sur le métabolisme musculaire de la stimulation de la Mstn par les GC est donc catabolique.

L'ENTRAÎNEMENT DE MUSCULATION CONTRE RÉSISTANCE COMME RECOURS THÉRAPEUTIQUE ACTUEL PRINCIPAL

L'entraînement de musculation est conseillé aux patients recevant une corticothérapie prescrite à une dose supérieure à l'équivalent de 10mg de Prednisone par jour et pour une durée supérieure à une semaine (12). En effet, la pratique d'exercices de musculation contre résistance permet aux patients transplantés cardiaques exposés aux GC de lutter contre l'atrophie musculaire et de préserver leur force musculaire.

La majoration de l'apport alimentaire en protéines en association à la pratique d'exercice physique semble avoir un effet additionnel favorable sur la masse musculaire, surtout pour les patients âgés. En effet, un phénomène de résistance anabolique est évoqué sur la base d'une moins bonne captation des acides aminés au niveau musculaire et intestinal, associée à une plus faible activation des protéines clefs de l'anabolisme et résultant en un taux de synthèse protéique plus faible. La conjonction de l'exercice à l'apport protéique (soit environ 160 g de viande rouge maigre) permettrait de contrebalancer en partie cette résistance anabolique observée dans la population âgée (13).

Sur le plan moléculaire, l'entraînement de musculation est responsable d'une part de la stimulation de l'expression de l'IGF-I (responsable à son tour d'une stimulation de la voie anabolique mTOR) et réduit d'autre part l'expression de la Mstn (réduisant ainsi son effet régulateur négatif sur la masse musculaire). L'ensemble de ces éléments pourrait expliquer l'effet protecteur de l'activité physique sur la masse musculaire. (14)

De manière intéressante, l'hypothèse selon laquelle les muscles ne subissent pas de manière identique les effets protéolytiques des GC a également été testée. Il a été démontré que si l'exercice de résistance permet de réduire l'atrophie au sein du muscle long fléchisseur de l'hallux, il n'en était pas de même au niveau du muscle tibial antérieur. En effet, la masse musculaire de ce dernier s'est trouvée réduite après exposition aux GC, et cela sans influence de la pratique d'un effort physique. Enfin, la masse du muscle soléaire, riche en fibres de type 1 « slow twitch », s'est révélée peu influencée par l'exposition aux GC. (15)

LES PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

INHIBITION DE LA MYOSTATINE ET DU RÉCEPTEUR À L'ACTIVINE DE TYPE IIB

La Mstn est la cible de différentes interventions thérapeutiques dans le cadre des pathologies caractérisées par la nécessité commune de préserver la masse musculaire. Parmi les stratégies en cours d'évaluation, l'anticorps humanisé REGN1033 ciblant la Mstn a été testé dans une étude randomisée sur une cohorte de 253 patients sarcopéniques. Bien que démontrant un accroissement de la masse musculaire, les bénéfices en terme de force musculaire sont moins convaincants.

Un anticorps monoclonal, le bimagrumab (BYM338), ciblant le récepteur ActRIIB qui médie les effets atrophiant de la Mstn, bloque les effets atrophiant de la Mstn dans des myotubes humains. En effet, l'exposition de myotubes humains à la Mstn induit la phosphorylation de SMAD2/3 et une inactivation d'Akt responsables d'une atrophie des cellules musculaires. Ces effets sont entièrement neutralisés par cet anticorps (16). L'administration d'une version adaptée du BYM338 (fragment Fc murin) à des souris traitées par dexaméthasone préserve la masse musculaire, la force et la taille des fibres musculaires. Cet anticorps a été administré à 40 patients âgés de plus de 65 ans et atteints de sarcopénie dans le cadre d'une étude randomisée contrôlée de phase II (17). A l'issue de 16 semaines, les patients traités par bimagrumab ont bénéficié d'une augmentation de leur masse musculaire (évaluée par absorptiométrie biphotonique) et de leur force, ainsi que d'une amélioration de leur mobilité (évaluée par un test de marche de six minutes et de leur vitesse de marche). Les effets indésirables étaient principalement de nature cutanée, gastro-intestinale et musculaire (douleur, raideur, inconfort).

INHIBITION DE TRAF6

L'inhibition de l'ubiquitine ligase TRAF6 a été étudiée *in vitro* et *in vivo* au sein de muscles exposés aux GC. Sun *et al.* ont mis en évidence une augmentation de TRAF6 et des autres ubiquitine ligases (MAFbx, MuRF1) au sein des myotubes en culture et des muscles *in vivo* exposés aux GC (18). Cette équipe a ensuite testé les effets de petits ARN interférents, capables de se lier spécifiquement à une séquence d'ARN messenger, et d'empêcher l'expression d'un gène, par le clivage de cet ARN. Après exposition aux GC, l'expression des ARN messagers et des protéines TRAF6 et des autres ubiquitine ligases (MAFbx, MuRF1) était, comme attendu, réduite au sein de myotubes transfectés par des siRNA ciblant TRAF6 (TRAF6-SiRNA). De manière identique, chez la souris, l'injection de TRAF6-siRNA au sein du muscle tibial antérieur a permis d'atténuer l'atrophie musculaire induite par la dexaméthasone, de manière concomitante à une réduction de l'expression de TRAF6, de MuRF1 et de MAFbx. Ces résultats font de TRAF6 une cible thérapeutique potentielle supplémentaire.

INHIBITION DE REDD1

REDD1 est impliqué dans la réponse cellulaire aux stress, tels que l'hypoxie. En effet, REDD1 est à peine détectable en conditions basales, mais voit son expression induite dans les tissus exposés aux GC. Différentes études soulignent son positionnement cardinal au carrefour entre effets transactivateurs et transrépresseurs des GC (19). En effet, les profils d'expression génétique différentiels ont été étudiés sur des souris mutées pour REDD1 et des souris « wild type ». Il a été démontré de cette manière que l'expression par les GC des gènes transactivateurs était altérée dans l'épiderme des souris KO pour REDD1, en comparaison aux souris « wild type ». Cependant, la dérégulation des gènes impliqués dans la réponse anti-inflammatoire liée aux GC était similaire entre les souris KO pour REDD1 et les souris « wild-type ». On peut donc en conclure que la délétion de REDD1 altère la branche transactivatrice de la signalisation intra-cellulaire médiée par le récepteur aux GC, tout en préservant la branche transrépressive. Une étude menée par les mêmes auteurs révèle d'autre part une forte similarité entre les modifications transcriptomiques constatées au sein de l'épiderme exposé aux GC et celles constatées au sein du muscle traité par GC. On peut donc penser que les mécanismes moléculaires sous-jacents à l'atrophie cutanée et à l'atrophie musculaire sont similaires et impliquent REDD1. L'ensemble de ces résultats soulignent l'intérêt d'une combinaison des GC à un inhibiteur de REDD1, qui devrait permettre le développement de traitements anti-inflammatoires stéroïdiens avec un meilleur profil de toxicité.

CONCLUSION

Une inhibition multimodale des différents régulateurs négatifs de la masse musculaire constitue un espoir important dans le développement d'un traitement ciblant l'atrophie musculaire induite par les GC. Cette perspective devrait permettre de limiter la perte de masse musculaire. Ces différents essais thérapeutiques ont aussi initié une réflexion plus large concernant la manière d'évaluer les effets sur la masse musculaire des molécules testées, afin de déterminer des critères d'évaluation mesurables, ce qui reste un challenge à l'heure actuelle.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

La perte de force consécutive aux corticostéroïdes s'installe plus rapidement que l'atrophie visible cliniquement. Il est donc important d'y songer dès l'instauration du traitement afin de conseiller au patient la pratique d'exercices, durant environ 20 à 30 minutes deux à trois fois par semaine. Il est recommandé d'initier chaque séance d'exercice par un bref échauffement (5 minutes de marche), et de poursuivre par une dizaine d'exercices comportant environ 8 répétitions, et sollicitant les différents groupes musculaires (avec l'aide d'appareils de musculation). La collaboration avec un kinésithérapeute et un médecin revalidateur peut guider le patient dans cette démarche.

Un contrôle rapide de la maladie sous-jacente justifiant le traitement corticoïdes est bien entendu recommandé, avec éventuellement le recours à un autre traitement immunosuppresseur. En effet, un traitement de fond permet d'épargner les GC prescrits, et permettra également la poursuite d'une activité quotidienne simple au moyen d'un meilleur contrôle de l'affection initiale.

Les GC ne possèdent pas tous la même puissance anti-inflammatoire et les risques d'atrophie sont plus élevés avec les dérivés fluorés (tels que la dexaméthasone) en comparaison aux dérivés non fluorés. Il est conseillé d'adapter sa prescription en fonction de ces paramètres.

RÉFÉRENCES

1. Pereira RMR *et al.*, Joint Bone Spine 2011; 78: 41.
2. Boutin RD. *et al.* AJR 2015 ; 205 : 255.
3. Bachasson D. *et al.* Revue des maladies respiratoires 2014; 31: 765.
4. Frost RA *et al.* Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007; 292 :501
5. Mizushima N. *et al.* Cell.2011; 147 : 728.
6. Dejean C. *et al.* La revue de médecine interne 2013 ; 5, 264.
7. Schäcke H. *et al.* PNAS 2001 ; 101, 227.
8. Bodine C. *et al.* Advances in Experimental Medicine and Biology 2015; 872.
9. Schakman O. *et al.* Journal of Endocrinology 2008; 197 : 1.
10. Britto F.A. *et al.* Am J Physiol Endocrinol Metab 2014; 307: 983.
11. Li B.G. *et al.* International Journal of Biochemistry and Cell Biology 2005; 37: 2207.
12. Pasiakos *et al.* International Union of Biochemistry and Molecular Biology 2014; 66 : 478.
13. Burd N.A *et al.* Exerc. Sport Sci. Rev 2013 ;41 : 169.
14. Ruas J.L *et al.* Cell 2012 ; 151 : 1319.
15. Krug A.L. *et al.* Muscle & nerve 2016 ; 779.
16. Lach-Trifilieff E. *et al.* Molecular and cellular biology 2014;34 :4.
17. Rooks D. *et al.* J Am Geriatr Soc 2017 ; 65 : 1998.
18. Sun H. *et al.* Int. J. Mol. Sci 2014, 15 ; 11126.
19. Baida G. *et al.* EMBO 2015 ;7 :1.

AFFILIATIONS

1. CHU UCL Namur - Site Godinne - Site Sainte Elisabeth, B-5530 Yvoir, service de Rhumatologie
Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles
2. Service d'Endocrino-diabétologie
3. Service de Rhumatologie

CORRESPONDANCE

Dr. PAULINE MONTIGNY

CHU UCL Namur- Site Godinne - Site Sainte Elisabeth
Service de Rhumatologie
Avenue Dr G. Thérèse 1
B-5530 Yvoir