50376
1993
149

50376
1993
149

N° d'ordre : 1053

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

pour l'obtention du

DOCTORAT D'UNIVERSITE DE LILLE

par

Damien LETERME

ADAPTATION MUSCULAIRE A UNE SITUATION D'ATROPHIE : CONTRIBUTION A LA MISE EN EVIDENCE DU ROLE DU SYSTEME NERVEUX.

UNIVERSITE DES Sc. et Techn. BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE LILLE

Soutenue le 21 Janvier 1993 devant le jury composé de :

Mme	MOUNIER Y.	Université de Lille I	(Président)
Melle	DESPLANCHES D.	Université de Lyon	(Rapporteur)
Melle	PEROT C.	Université de Compiègne	(Rapporteur)
M.	FALEMPIN M.	Université de Lille I	(Directeur)
M.	CARRARO U.	Université de Padoue	
M.	COQUERY J.M.	Université de Lille I	

Travail réalisé sous la direction
de Monsieur le Professeur Maurice FALEMPIN,

dans le Laboratoire de Physiologie
des Structures Contractiles,
Université des Sciences et Technologies de Lille.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES 6

I - CARACTERISATION DES MUSCLES SQUELETTIQUES ET DES FIBRES MUSCULAIRES 7

A - CLASSIFICATION DES DIFFERENTS TYPES DE MUSCLES 7
B - CLASSIFICATION DES DIFFERENTS TYPES D'UNITES MOTRICES ET DE FIBRES MUSCULAIRES 8
C - CARACTERISTIQUES DE L'INNERVATION DES DEUX CATEGORIES DE FIBRES 10

II - MECANISMES IMPLIQUES DANS LE DEVELOPPEMENT DE LA CONTRACTION MUSCULAIRE 11

A - COUPLAGE EXCITATION-CONTRACTION 11
B - DEVELOPPEMENT DE LA CONTRACTION MUSCULAIRE 12

III - CARACTERISTIQUES DE LA CONTRACTION DES MUSCLES SQUELETTIQUES 14

IV - FACTEURS MODIFIANT LES CARACTERISTIQUES DU MUSCLE 15

A - INTEGRITE NERF-MUSCLE ATTEINTE OU MODIFIEE 16
1. Dénervation 16
2. Blocage de l'influx nerveux par la tétrodotoxine 17
3. Réinnervation croisée 18
4. Electrostimulation chronique 19

B - INTEGRITE NERF-MUSCLE CONSERVEE 20
1. Modification de la position du muscle 20
2. Modifications de l'activité musculaire 22
a - Exercice
b - Hypertrophie compensatrice
c - Electrostimulation
3. Conditions particulières 25
a - Microgravité réelle
b - Microgravité simulée

MATERIEL ET METHODES 29

I - MATERIEL BIOLOGIQUE 30

A - ANIMAUX 30
B - GROUPES EXPERIMENTAUX 30
C - MUSCLE ETUDIE 32

II - TECHNIQUES UTILISEES 32

A - PREPARATION CHIRURGICALE DES ANIMAUX 32
1. Anesthésie 32
2. Interventions chirurgicales 33
a - Protocole de dénervation
b - Détection de l'activité électromyographique
c - Implantation des fils d'électrostimulation
d - Technique d'immobilisation

B - OBTENTION DES CONDITIONS DE MICROGRAVITE 36
1. Microgravité réelle 36
2. Microgravité simulée 37

C - TECHNIQUES DE STIMULATION 38
1. Conditions chroniques 38
2. Conditions aigües 38

D - TECHNIQUES D'ENREGISTREMENT 39
1. Activité électromyographique 39
2. Propriétés mécaniques 40

E - TECHNIQUES HISTOCHIMIQUES 42

III - ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS 44

RESULTATS-DISCUSSIONS 45

1ère PARTIE : CINETIQUE ET CARACTERISTIQUES DE L'ATROPHIE MUSCULAIRE EN MICROGRAVITE SIMULEE 46

I - RESULTATS 47

A - DONNEES ANATOMIQUES 47

B - DEVELOPPEMENT DE L'ATROPHIE 48

C - PROPRIETES CONTRACTILES 49
1. Paramètres de force 49
2. Paramètres indicateurs du type musculaire 50
3. Paramètre relatif à l'endurance 51

D - PROPRIETES HISTOCHIMIQUES 51

II - DISCUSSION 52

A - DEVELOPPEMENT DE L'ATROPHIE 52
B - DIMINUTION DE LA FORCE DEVELOPPEE PAR LE MUSCLE SOLEUS 54
C - TRANSFORMATION DU MUSCLE SOLEUS 55

2ème PARTIE : MISE EN EVIDENCE DU ROLE DE L'INNERVATION DANS L'ADAPTATION STRUCTURALE ET FONCTIONNELLE DU MUSCLE SOLEUS EN CONDITIONS DE MICROGRAVITE SIMULEE 58

- I -

MISE EN EVIDENCE DE LA PERTURBATION DU MESSAGE NERVEUX MOTEUR EN CONDITIONS DE MICROGRAVITE 59

I - RESULTATS 60

A - ACTIVITE EMG DU MUSCLE SOLEUS DE RAT EN CONDITIONS TERRESTRES 60

B - ACTIVITÉ EMG DU MUSCLE SOLEUS EN MICROGRAVITÉ 60
1. Microgravité simulée 60
2. Microgravité réelle 62

II - DISCUSSION 64

- II -

EFFETS DE LA DENERVATION 68

I - RESULTATS 69

A - DONNEES ANATOMIQUES 69

B - DONNEES MORPHOLOGIQUES 70

C - PROPRIETES CONTRACTILES 71
1. Paramètres de force 71
2. Paramètres indicateurs du type musculaire 72
3. Paramètre relatif à l'endurance 73

D - PROPRIETES HISTOCHIMIQUES 73

II - DISCUSSION 74

- III -
EFFETS DE L'ELECTROSTIMULATION 81

I - RESULTATS 82

A - DONNEES ANATOMIQUES 82

B - DONNEES MORPHOLOGIQUES 82

C - PROPRIETES CONTRACTILES 83
1. Paramètres de force 83
2. Paramètres indicateurs du type musculaire 84
3. Paramètre relatif à l'endurance 84

D - PROPRIETES HISTOCHIMIQUES 85

II - DISCUSSION 85

- IV -
EFFETS DE L'IMMOBILISATION 92

I - RESULTATS 93

A - DONNEES ANATOMIQUES 93

B - DONNEES MORPHOLOGIQUES 93

C - PROPRIETES CONTRACTILES 94
1. Paramètres de force 94
2. Paramètres indicateurs du type musculaire 95
3. Paramètre relatif à l'endurance 95

D - PROPRIETES HISTOCHIMIQUES 96

II - DISCUSSION 96

CONCLUSION GENERALE 102

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION GENERALE

Le 12 avril 1961, le vol de Y. Gagarine permet d'observer pour la première fois sur l'homme les effets de l'absence du facteur gravité. Ce phénomène est une des caractéristiques essentielles des vols spatiaux. Les gestes et les modes de vie des cosmonautes (CEI), des astronautes (USA), et des spationautes (France) sont considérablement modifiés dans cet univers très particulier.

Ces conditions dites de microgravité ne sont pas sans conséquence sur certaines grandes fonctions de l'organisme. Elles engendrent en effet toute une série de perturbations relativement discrètes, mais qui peuvent être très sérieuses et même inquiétantes dans le cadre de vols de longue durée.

La moitié des spationautes présentent dès le début du vol une sensation de malaise, appelée "mal de l'espace", qui se manifeste par des vertiges et des nausées. Cet effet est principalement dû au dysfonctionnement de l'appareil vestibulaire impliqué dans la fonction de l'équilibre (Berthoz et Droulez, 1983). L'appareil cardio-vasculaire est également très sensible aux variations de pesanteur. Dès le début de la mise en orbite, une partie des liquides corporels (0,6 à 2 litres), libérée de l'influence de l'attraction terrestre, se déplace à l'intérieur du système cardio-vasculaire et se répartit préférentiellement vers les régions thoracique, cervicale et céphalique ; cette redistribution de la masse sanguine persiste à un degré moindre pendant la durée du séjour dans l'espace (Gharib et coll., 1985, pour revue).

A l'inverse des phénomènes précédemment décrits, d'autres perturbations apparaissent de façon plus progressive au cours du vol spatial. Elles affectent tout particulièrement

l'appareil locomoteur, c'est-à-dire le squelette et les muscles squelettiques. En ce qui concerne la composante osseuse, un phénomène de décalcification est observé chez tous les spationautes. Après un séjour de longue durée dans l'espace, une réduction (-20%) de la masse osseuse est observée systématiquement dans le tibia des cosmonautes soviétiques. Cette fragilisation osseuse peut avoir des conséquences néfastes au cours de vols de longue durée et être à l'origine de risques de fractures lors du retour sur terre.

Les effets de la microgravité sur l'autre composante de l'appareil locomoteur (système musculaire) sont également très drastiques. Les diminutions de masse musculaire les plus marquantes sont enregistrées sur les muscles antigravitaires des membres inférieurs (Bjurstedt, 1992 pour revue). Au retour des missions Skylab, la perte moyenne au niveau des jambes, estimée sur huit des neuf astronautes, atteint 0,52 kg avec un maximum de 1,43 kg (Whittle, 1979).

Ces données morphologiques obtenues sur l'homme sont comparables à celles obtenues sur les animaux (rats-singes) embarqués lors de vols spatiaux. Des analyses plus fines réalisées aux niveaux structural, fonctionnel, biochimique et histochimique démontrent l'existence d'une atrophie musculaire caractéristique survenant même après des vols de courte durée (Holy et Mounier, 1991).

Cependant la faible fréquence des vols et le nombre restreint d'animaux embarqués sont des facteurs limitants à l'explication physiologique des anomalies observées. Des modèles expérimentaux ont donc été mis au point, permettant de reproduire

sur terre les effets de la microgravité sur l'homme ou sur les animaux. Le modèle animal le plus utilisé par les laboratoires étudiant les effets de la microgravité sur le tissu musculaire est celui du rat suspendu (Morey, 1979 ; Mussachia et coll., 1980). L'utilisation de ce modèle permet le développement d'une atrophie musculaire comparable en de nombreux points à celle observée en microgravité réelle.

Si les caractéristiques de l'atrophie musculaire survenant en conditions de microgravité réelle ou simulée sont à l'heure actuelle relativement bien précisées, les mécanismes physiologiques responsables de son déclenchement et de son maintien ne sont pas complètement élucidées. En effet, les propriétés des muscles squelettiques sont sous la dépendance de facteurs myogènes et neurogènes, et ces deux types de facteurs peuvent donc intervenir séparément, ou en synergie, dans le développement de l'atrophie.

Nous avons choisi de retenir plus particulièrement dans cette étude l'influence du facteur neurogène, à savoir l'influence du message nerveux moteur et/ou sensitif dans le développement de l'atrophie du muscle soleus de rat placé en situation de microgravité simulée.

La première partie de notre travail se rapporte à la description des caractéristiques contractiles du muscle atrophié ainsi qu'à la description de la cinétique d'établissement de cette atrophie.

Dans une deuxième partie nous traiterons d'une éventuelle relation de cause à effet entre modifications du message nerveux et caractéristiques de l'atrophie musculaire.

Avant d'exposer les résultats et les techniques utilisées pour ce travail, nous rappellerons les données bibliographiques concernant l'activité musculaire et les effets de la microgravité sur l'organisme.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I - CARACTERISATION DES MUSCLES SQUELETTIQUES ET DES FIBRES MUSCULAIRES

A - CLASSIFICATION DES DIFFERENTS TYPES DE MUSCLES

Depuis longtemps, de nombreux travaux se sont attachés à diviser les tissus musculaires squelettiques en muscles "rouges" et "blancs", marquant ainsi un ensemble de différences dans leurs propriétés morphologiques et physiologiques (Needham, 1926). Les muscles rouges sont particulièrement utilisés lors d'exercice de longue durée. Ils sont par exemple, sollicités dans le maintien de la posture : ce sont des muscles anti-gravitaires. Au contraire, les mouvements rapides (marche, course, préhension d'objets) sollicitent les muscles blancs. Il est toutefois évident que ces deux types de muscles interviennent en synergie pour assurer la coordination des différents mouvements de l'organisme. Les muscles de Mammifères sont rarement homogènes, mais composés d'un pourcentage variable de fibres rouges ou blanches qui ont des propriétés différentes (Vigneron et coll., 1976 pour revue). Les propriétés physiologiques des muscles dépendront par conséquent de la proportion relative des deux types de fibres entrant dans leur composition.

B - CLASSIFICATION DES DIFFERENTS TYPES D'UNITES MOTRICES ET DE FIBRES MUSCULAIRES

Dans le tissu musculaire, les fibres ne travaillent pas de façon isolée mais sont regroupées en unités appelées unités motrices. C'est à ce niveau que se situe, sur le plan fonctionnel, l'organisation de la contraction musculaire. Telle qu'elle a été définie par Sherrington (1906), l'unité motrice consiste en un motoneurone dont le corps cellulaire est localisé dans la corne ventrale de la moëlle épinière, son axone moteur, et l'ensemble des fibres musculaires qu'il innerve ; l'excitation du motoneurone entraîne la contraction de toutes les fibres de l'unité motrice. Sur un plan global, la régulation de l'amplitude de la contraction musculaire s'effectue par le nombre de motoneurones recrutés. Le nombre d'unités motrices varie selon les muscles et peut atteindre plusieurs centaines pour les plus gros d'entre eux (Mommaerts, 1970).

Il existe plusieurs types d'unités motrices, possédant des propriétés morphologiques, biochimiques et physiologiques différentes, les fibres d'une unité motrice donnée ayant les mêmes caractéristiques physiologiques et histologiques (Close, 1967 ; Dum et Kennedy, 1980). Depuis 1958, date à laquelle Ogata publie une des premières nomenclatures des fibres, de nombreuses classifications utilisent soit les niveaux d'activité des enzymes du métabolisme intermédiaire, soit les propriétés de l'ATPase myofibrillaire, soit une combinaison des deux (Barnard et coll., 1971 ; Close, 1972). D'autres critères juxtaposant l'activité contractile de l'unité motrice et la nature du métabolisme

énergétique (Peter et coll, 1972), ou la sensibilité à la fatigue au cours d'une stimulation prolongée (Burke et coll., 1971) ont également été utilisés.

L'ensemble des critères étudiés permet d'identifier les différents types de fibres (Tableau 1) :

- Les fibres de type lent, également appelées fibres de type I. Elles ont une vitesse de contraction lente, et sont résistantes à la fatigue. Leur métabolisme est principalement de nature oxydative.

- Les fibres de type rapide, ou fibres de type II. Elles sont classées en différents sous-groupes, principalement les fibres IIA et IIB. Les fibres de type II présentent toujours une vitesse de contraction élevée et sont soit résistantes à la fatigue (IIA), soit rapidement fatigables (IIB). Le métabolisme énergétique des fibres IIA est mixte, de type oxydatif ainsi que glycolytique anaérobie. Par contre, les fibres IIB n'utilisent pour leur besoin énergétique que la voie de la glycolyse anaérobie.

Ces différents types de fibres sont également identifiables par la coloration de l'adénosine triphosphatase (ATPase) myofibrillaire. Guth et Samaha (1969) ont montré que les activités de l'ATPase myofibrillaire des fibres musculaires n'ont pas toutes la même sensibilité aux pH acides et alcalins : celle des fibres de type II est acide-sensible (à pH 4,35) et alcali-résistante, celle des fibres de type I est alcali-sensible (à pH 10,4) et acide-résistante. Brooke et Kaiser (1969, 1970) ont poursuivi l'analyse des différents types de fibres en explorant la sensibilité de l'ATPase aux variations de pH acides. Ils ont ainsi défini, à côté des fibres de type I, les sous-groupes de fibres de

		TYPES DE FIBRES		
		I	II	
			IIA	IIB
Couleur		rouge	rouge	blanche
Vitesse de contraction		lente	rapide	rapide
Résistance à la fatigue		+ + +	+ +	+
Enzymes oxydatives		+ + +	+ +	+
Enzymes de la glycolyse anaérobie		+	+ +	+ + +
pH de Préincubation	4.3	noire	blanche	blanche
	4.9	noire	noire	blanche
	10.4	blanche	noire	noire

Tableau 1 : Caractéristiques morphologiques, fonctionnelles et enzymatiques des trois principaux types de fibres observés dans les muscles squelettiques.

type II : fibres IIA inhibées par une préincubation à pH < 4,9, IIB inhibées à pH < 4,30.

C - CARACTERISTIQUES DE L'INNERVATION DES DEUX CATEGORIES DE FIBRES

Le muscle n'est pas un organe autonome et l'activation du système musculaire est en permanence régulée par le système nerveux. L'innervation motrice des fibres de type lent et celle des fibres de type rapide présentent des différences d'ordre anatomiques et électrophysiologiques. Le diamètre du corps cellulaire et de l'axone moteur innervant les fibres musculaires de type rapide est généralement supérieur au diamètre de ceux innervant les fibres lentes, même s'il n'existe pas de distribution bimodale du diamètre de ces deux catégories de fibres nerveuses (Burke, 1981 ; Pette et Vrbova, 1985, pour revues). Les propriétés géométriques de l'arborisation terminale présentent également des différences : les segments nerveux distaux sont plus courts et moins divergents dans les unités motrices de type rapide que dans celles de type lent (Tomas et coll., 1992). Au niveau de la jonction neuro-musculaire, seule une densité plus importante des plis sous-neuraux est observée chez les fibres rapides comparativement aux fibres lentes (Duchen, 1971).

Sur le plan électrophysiologique, il s'avère que la vitesse de conduction de l'influx nerveux est plus élevée dans les unités motrices de type rapide (environ 100 $m.s^{-1}$) que dans les lentes (environ 85 $m.s^{-1}$) (Rice et coll., 1988). D'autre part, l'activité

électrique des motoneurones innervant les deux types de fibres présente des caractéristiques totalement différentes. Dans le cas des fibres lentes, cette activité est de type tonique, c'est-à-dire composée de longs trains de potentiels apparaissant à basse fréquence (10-20 Hz). Cette activité présente un grand nombre de potentiels par jour (300 000 à 500 000). Au contraire, les fibres rapides sont activées par de courtes bouffées de potentiels à fréquences élevées, de 50 à 100 Hz (2 000 à 12 000 potentiels par jour). Cette activité est de type phasique (Hennig et Lømo 1985).

II - MECANISMES IMPLIQUES DANS LE DEVELOPPEMENT DE LA CONTRACTION MUSCULAIRE

Nous rappelons brièvement dans ce chapitre les mécanismes fondamentaux qui sont à la base de la contraction musculaire, c'est-à-dire le mécanisme assurant le couplage entre l'excitation nerveuse et la contraction musculaire, ainsi que celui du développement de cette contraction.

A - COUPLAGE EXCITATION-CONTRACTION

La contraction musculaire est le résultat d'une excitation électrique du muscle considéré. Cette excitation se produit grâce à un influx nerveux acheminé par le motoneurone qui transmet aux fibres musculaires qu'il innerve la commande de réalisation de la contraction. Les étapes qui suivront constituent un ensemble

appelé couplage excitation-contraction. La première étape est la dépolarisation de la membrane sarcolemmique musculaire (potentiel d'action), ainsi que celle d'un système de membranes qui pénètre à l'intérieur de la fibre musculaire et court entre les myofibrilles (système tubulaire transverse). Dans le myoplasme et à proximité de ce réseau membranaire invaginé, sont présents des sortes de sacs, réservoirs de calcium : il s'agit des éléments du réticulum sarcoplasmique (RS). Le message qui leur est transmis à partir des membranes sarcolemmiques ou du système tubulaire transverse provoque la libération du calcium dans le myoplasme. Ces ions diffusent à l'intérieur de la myofibrille, et se fixent sur un complexe de protéines régulatrices (troponines). Ils activent alors un autre complexe de protéines contractiles conduisant à la réalisation des ponts actine-myosine. Ces mécanismes seront décrits dans le paragraphe suivant. Enfin, la relaxation résulte du repompage du calcium par le RS, diminuant ainsi la concentration calcique intracellulaire, et par conséquent le retour à un état de repos du matériel contractile.

B - DEVELOPPEMENT DE LA CONTRACTION MUSCULAIRE

La contraction musculaire et la création de force qui en résulte sont dues au raccourcissement des fibres musculaires. Ce dernier est le résultat du glissement relatif des filaments fins par rapport aux filaments épais. Il s'agit de la théorie des filaments glissants (Huxley, 1957). Le calcium se fixant sur la troponine C entraîne une modification de la conformation du complexe de

protéines régulatrices (troponines et tropomyosine). Ce changement de conformation va libérer le site de reconnaissance de la myosine situé sur l'actine. La fixation de la tête S_1 de la myosine sur l'actine est alors possible. Cette fixation va provoquer la libération d'énergie contenue dans la tête de myosine. Cette énergie libérée sera transformée en travail mécanique par rotation de la tête de myosine suivant un angle de 45°. La myosine étant toujours fixée à l'actine, cette rotation entraîne un déplacement des deux filaments (l'actine et la myosine) l'un par rapport à l'autre, ce qui se traduit par un raccourcissement des sarcomères. A la fin de la phase de rotation, la fixation de l'ATP sur la tête de myosine entraîne une diminution de l'affinité actine-myosine et la séparation du complexe. Les filaments reprennent alors leur position originelle à condition que le calcium ait été récupéré par le réticulum sarcoplasmique : c'est la phase de relaxation de la contraction musculaire.

Il faut noter que les différentes protéines, contractiles et régulatrices, existent sous plusieurs isoformes, séparables par des techniques électrophorétiques. Les isoformes de myosine de type lent sont principalement rencontrées dans les fibres de type I alors que les isoformes de type rapide caractérisent les fibres de type II. (Swynghedauw, 1986, pour revue).

III - CARACTERISTIQUES DE LA CONTRACTION DES MUSCLES SQUELETTIQUES

Les caractéristiques de la contraction du muscle squelettique sont fonction de leur composition en différents types de fibres musculaires. La première classification des muscles "rouges" et "blancs" est aujourd'hui remplacée par une classification faisant appel à des critères fonctionnels. Les muscles "à contraction lente" s'opposent aux muscles "à contraction rapide", et cette appellation résume de nombreuses propriétés musculaires. Les muscles à contraction lente sont composés en grande majorité de fibres de type I, qui ont un temps de contraction élevé, supérieur à 35 msec (à 37°C), et une vitesse maximale de raccourcissement (V_{max}) faible. Ces muscles ont des propriétés de résistance à la fatigue. A l'inverse, les muscles à contraction rapide sont composés principalement de fibres IIA et surtout IIB. Ces muscles présentent des temps de contraction faibles, de l'ordre de 15 à 25 msec (à 37°C), une V_{max} élévée, et se fatiguent lorsqu'ils sont soumis à une activité prolongée.

D'autre part, les muscles de type rapide développent une force (rapportée à l'unité de masse) supérieure à celle développée par les muscles de type lent.

IV - FACTEURS MODIFIANT LES CARACTERISTIQUES DU MUSCLE

Avant de passer en revue ces différents facteurs, il est nécessaire de rappeler brièvement les mécanismes assurant l'acquisition des caractéristiques musculaires au cours de développement.

Les fibres des muscles squelettiques sont initialement formées à partir d'une population de cellules de première génération, innervées précocement par les axones primitifs. Autour et à partir de ces myotubes primaires, une génération de myotubes secondaires se développe selon un mécanisme dépendant de l'innervation (Bennet et Pettigrew, 1974).

Différentes études démontrent que les propriétés de la myosine des myotubes primaires et secondaires sont différentes (Rubinstein et coll., 1977 ; Kelly et Rubinstein, 1980) et que la génération primaire des myotubes est destinée à donner les fibres de type I, les fibres de type II provenant des myotubes secondaires. Néanmoins, aux stades embryonnaires et post-natal précoce, les fibres musculaires ne sont pas encore différenciées et contiennent un panachage des différents types de myosine (Jolesz et Sreter, 1981). Ce n'est que lorsque l'innervation fonctionnelle s'établit, que les différences métaboliques et fonctionnelles caractérisant les muscles rapides et lents se développent. En effet, les expériences de dénervation néonatale, et les études faites sur des muscles embryonnaires paralysés ou aneuraux, démontrent qu'après la naissance l'influence neurale est indispensable à la

différenciation musculaire et au maintien de cette différenciation (Curless, 1977 ; Lowrie et Vrbova, 1984).

Chez l'adulte, les différentes propriétés des muscles ne sont pas fixées de façon définitive et plusieurs paramètres peuvent réguler et influencer les caractéristiques musculaires. Parmi les techniques permettant l'étude des facteurs influençant le tissu musculaire, il est possible de distinguer celles affectant l'intégrité de la relation nerf-muscle, ou celles conservant intacte l'innervation mais modifiant d'autres paramètres, tels que la position du muscle ou encore le niveau d'activité musculaire.

A - INTEGRITE NERF-MUSCLE ATTEINTE OU MODIFIÉE

1. Dénervation

La dénervation des muscles squelettiques provoque une série de modifications drastiques de nombreuses propriétés des fibres musculaires. Ces effets ont été attribués à l'inactivité, ou à une perte possible de substances trophiques acheminées par le nerf (Gutmann, 1976, Vrbova et coll., 1978). Il semble que le muscle dénervé ne soit pas un tissu normal auquel il manque l'innervation, mais plutôt un tissu pathologique qui perd progressivement son intégrité, et les altérations structurales et fonctionnelles sont en grande partie dues à des processus de dégénérescence (Tomanek et Lund, 1973 ; Gutmann, 1976).

Chez les Mammifères adultes, la dénervation est suivie d'une atrophie générale des muscles. Hennig et Lømo (1987) ont observé une régression pondérale de 80 % du muscle soleus de rat

après 6 mois de dénervation. Les phénomènes de dégénérescence affectent à la fois le métabolisme et la structure des myofilaments (Tipnis et Malhotra, 1978). Sur le plan métabolique, on observe, après dénervation, une diminution de la synthèse et une augmentation de la dégradation de la majeure partie des protéines intracellulaires (Padieu, 1959 ; Gutmann, 1962). Cette atrophie entraîne une chute importante de la tension tétanique maximale. La durée de la secousse isométrique maximale augmente dans un premier temps, puis décroît de façon significative (Al-Amood et Lewis, 1987). Le couplage excitation-contraction est lui aussi modifié (Dulhunty, 1985). Enfin, une modification de l'expression des isoformes des protéines myofibrillaires est observée : en particulier, myosines lentes et rapides sont exprimées dans les mêmes fibres (Gauthier et Hobbs, 1982 ; Carraro et coll., 1985).

L'ensemble de ces modifications, survenant dans les muscles lents comme dans les muscles rapides, démontrent l'importance de l'innervation dans le maintien des propriétés structurales et fonctionnelles des muscles squelettiques.

2. Blocage de l'influx nerveux par la tétrodotoxine

La perfusion chronique d'un nerf par la tétrodotoxine (TTX) est une technique complémentaire de celle de la dénervation. En effet, cette drogue a la propriété de bloquer les canaux sodiques de la membrane du nerf, empêchant ainsi la conduction du message nerveux. D'autre part, la TTX n'a aucun effet sur le transport axonal ou sur le métabolisme de la cellule nerveuse. Elle n'empêche donc pas l'acheminement de substances trophiques au muscle par le motoneurone.

Après 2 ou 4 semaines de traitement, les propriétés morphologiques, contractiles et histologiques du muscle soleus de rat sont altérées. En effet, dans ces conditions sont observées une chute de 50 % de la masse et de la force musculaire, des modifications de l'expression des différentes isoformes de protéines contractiles et une augmentation de la vitesse de mise sous tension du muscle soleus (Bray et coll., 1979 ; Spector et Edgerton, 1984 ; Spector, 1985).

Ces modifications démontrent que l'activité électrique nerveuse a un rôle important dans le maintien des différentes propriétés musculaires.

3. Réinnervation croisée

Buller et coll (1960a,b) ont montré par une série d'expériences chez le chat que le croisement de l'innervation des muscles à contraction lente et rapide inverse les propriétés contractiles des fibres musculaires : la réinnervation du muscle flexor digitorum longus - muscle à contraction rapide - par le nerf moteur du muscle soleus - muscle à contraction lente - diminue la vitesse de contraction du muscle réinnervé, et vice-versa. La réinnervation croisée tend également à inverser les propriétés métaboliques des muscles opérés, leurs propriétés contractiles, la résistance à la fatigue des différents types d'unités motrices, l'activité ATPasique des fibres et leur composition en différentes isoformes de protéines contractiles (Buller et coll., 1960a,b ; Close, 1965, 1969 ; Sreter et coll., 1974 ; Luff, 1975 ; Jolesz et Sreter, 1981). Cependant, la plupart des caractéristiques des muscles ainsi réinnervés diffère de celles des muscles originaux

ou encore de celles des muscles réinnervés par leur propre nerf (Ip et Vrbova, 1983). En particulier, il est notable que la conversion muscle lent → muscle rapide est beaucoup moins importante (inférieure à 25 %) que celle observée dans le sens inverse, et ce quels que soient les critères fonctionnels ou métaboliques considérés (Mommaerts, 1974 ; Dum et coll., 1985). Ces observations démontrent que la plasticité des fibres musculaires n'est pas illimitée.

D'autre part, il est démontré qu'après réinnervation croisée, l'activité électromyographique du muscle réinnervé est, elle aussi, considérablement modifiée et traduit la réalité de la réinnervtion par les axones moteurs (O'Donnovan et coll., 1980 ; Luff et Webb, 1983).

L'ensemble de ces résultats indique que l'activité imposée par les motoneurones détermine les propriétés biochimiques et physiologiques du muscle squelettique.

4. Electrostimulation chronique

Ces données sont confirmées par les expériences d'électrostimulation chronique de muscles dénervés. En effet, un muscle de type rapide, électrostimulé par une activité de type tonique, mimant la décharge des motoneurones innervant les muscles lents, se transforme progressivement en un muscle ayant de nombreuses propriétés biochimiques, histochimiques, et contractiles de muscle lent. La transformation inverse est aussi observée, après électrostimulation d'un muscle lent par une activité électrique de type phasique (Al-Amood et Lewis, 1987 ; Hennig et Lømo, 1987 ; Carraro et coll., 1988 ; Gorza et coll.,

1988 ; Gundersen et coll., 1988 ; Green et coll., 1992 ; Gundersen et Eken, 1992). D'autre part, Salmons et Sreter (1976) ont démontré qu'un muscle lent, réinnervé par des motoneurones innervant normalement un muscle rapide, conserve ses propriétés de muscle lent si le nerf croisé est chroniquement stimulé avec une activité de type tonique.

L'ensemble de ces résultats permet de penser que les effets de l'activité nerveuse motrice et ceux de l'innervation croisée sont modulés par des mécanismes identiques. Ils démontrent l'importance de la présence du nerf et de l'activité neuromotrice dans la régulation des propriétés morphologiques, métaboliques et fonctionnelles des muscles squelettiques.

B - INTEGRITE NERF-MUSCLE CONSERVEE

1. Modification de la position du muscle

Les expériences de ténotomie (section d'un tendon) et d'immobilisation des articulations par plâtrage permettent de dissocier la privation d'activité motrice et la suppression d'activité contractile. Elles mettent en relief l'influence de la position sur les différentes propriétés musculaires.

La ténotomie a pour effet un raccourcissement immédiat du muscle qui n'est alors plus soumis à aucune tension. Elle entraîne des perturbations musculaires proches de celles observées après dénervation : atrophie, dégénérescence structurale, modifications des protéines contractiles et des propriétés membranaires ainsi que du métabolisme intermédiaire.

Les muscles de type lent sont plus sévèrement affectés que les muscles de type rapide (Eccles, 1944 ; Mac Minn et Vrbova, 1964 ; Mac Lachlan, 1981).

Les muscles squelettiques sont également affectés par l'immobilisation des articulations. Ils sont plus ou moins touchés selon la position d'immobilisation imposée. D'autre part, les muscles lents sont beaucoup plus sensibles à l'immobilisation que les muscles rapides. Les résultats les plus spectaculaires surviennent dans les muscles lents immobilisés dans une position intermédiaire ou raccourcie. Après 2 à 3 semaines, la masse musculaire et le diamètre des fibres chutent d'environ 50 % et des perturbations structurales interviennent rapidement (Booth et Kelso, 1973 ; Spector et coll., 1982 ; Baker et Matsumoto, 1988).

A cette atrophie structurale et fonctionnelle s'ajoutent des modifications de cinétique de contraction des muscles. Le muscle soleus de rat, ténotomisé ou immobilisé en position intermédiaire ou raccourcie se transforme en un muscle de type plus rapide, avec une augmentation du pourcentage de fibres de type IIA (Booth et Kelso, 1973 ; Eisen et coll., 1973). D'autres travaux montrent également que l'activité électromyographique du muscle soleus est fortement diminuée ou perturbée par la ténotomie (Vrbova, 1962, 1963) et par l'immobilisation (Fischbach et Robbins, 1969).

En résumé, la modification de la position du muscle, entraînant la privation d'activité motrice, a des répercussions immédiates sur les différentes propriétés musculaires. Cette privation semble être la cause majeure du développement de l'atrophie. Toutefois, les modifications de l'activité nerveuse

motrice, observées dans ces conditions, pourraient également jouer un rôle dans le déclenchement de certaines transformations musculaires.

2. Modifications de l'activité musculaire

a - Exercice

Une façon naturelle de soumettre un muscle à une augmentation d'activité est de lui imposer un programme d'exercices. De nombreuses données bibliographiques rapportent les effets de l'entraînement sur les différentes propriétés musculaires, chez l'homme et chez l'animal. Notons en premier lieu que les athlètes spécialisés dans les compétitions d'endurance ont une prédominance de fibres de type I dans les muscles de la jambe, tandis que ceux pratiquant le sprint ont des muscles composés majoritairement de fibres de type II (Gollnick et coll., 1972 ; Costill et coll., 1976). Un programme d'exercice activant de façon plus fréquente les unités motrices de type rapide entraîne l'apparition de la résistance à la fatigue de ces fibres, liée à une augmentation de l'utilisation du métabolisme oxydatif (Barnard et coll., 1970). Des exercices prolongés chez l'homme et chez l'animal entraînent également des modifications du pourcentage des différents types de fibres musculaires, une augmentation de la force développée par le muscle et une hypertrophie des différents types de fibres (Yarasheski et coll., 1990 ; Staron et coll., 1991). D'autre part, des exercices de courte durée, mais de forte intensité, modifient également chez l'homme et chez l'animal le

typage des muscles ainsi activés : une diminution du pourcentage de fibres de type I, au profit d'une augmentation du pourcentage des fibres de type rapide IIA, est observée (Jansson et coll., 1990 ; Pousson et coll., 1991).

On peut donc en conclure que différents types d'exercices modifient les propriétés musculaires dans une direction précise. Les activités d'endurance transforment les muscles en muscles plus lents, tandis que les activités courtes et intenses ont pour conséquence une transformation inverse.

b - Hypertrophie compensatrice

Un autre modèle d'étude des changements adaptatifs consécutifs à l'augmentation de l'utilisation est l'hypertrophie compensatrice des muscles squelettiques. La charge de travail d'un muscle donné est augmentée par la ténotomie ou la dénervation de ses muscles synergistes. Dans ces conditions, la masse musculaire augmente, ainsi que la tension tétanique développée par les unités motrices lentes et rapides (Gutmann et coll., 1971 ; Walsh et coll., 1978). L'hypertrophie résulte d'une augmentation du taux de synthèse des protéines (Goldberg, 1968). Du point de vue histologique et biochimique, il a été démontré que le muscle hypertrophié présente des caractéristiques de muscle plus lent (Gutmann et coll., 1971 ; Ianuzzo et Chen, 1979 ; Tsika et coll., 1987).

c - Electrostimulation

Un intérêt considérable a été porté, au cours de ces dernières années, à l'utilisation de la stimulation électrique comme moyen de renforcement musculaire chez l'homme. Dans ce cadre, les effets les plus étudiés sont ceux obtenus par stimulation électrique à haute fréquence des muscles des membres inférieurs et supérieurs. L'intérêt de cette technique semble assez controversé. L'électrostimulation permet d'améliorer la force et la masse musculaire, mais les résultats n'atteignent pas ceux obtenus suite à l'entraînement par contraction volontaire, effectué selon une modalité identique à celle de l'électrostimulation (Miller et Thepaut-Mathieu, 1990). L'électrostimulation à haute fréquence augmente également la vitesse de contraction musculaire sans modifier les caractéristiques de résistance à la fatigue (Karba et coll., 1990).

L'électrostimulation est également utilisée comme un outil clinique, permettant par exemple de réduire le temps de réhabilitation post-opératoire, ou d'améliorer les performances des muscles paralysés sur des patients présentant des lésions de la moëlle épinière (Martin et coll., 1992).

En résumé, l'augmentation de l'activité motrice, de façon naturelle (exercice, hypertrophie compensatrice) ou artificielle (électrostimulation), se répercute au niveau des caractéristiques musculaires. Les performances des muscles sont améliorées, mais pour de nombreux auteurs, une adaptation de la commande musculaire pourrait, dans une large mesure, rendre compte des gains de force observés dans la phase initiale de l'entraînement ou

de l'électrostimulation, l'adaptation musculaire n'intervenant qu'en second lieu (Moritani et De Vries, 1979, Häkkinen et Komi, 1983). Il est en effet admis que le décours temporel des adaptations nerveuses précède celui des adaptations musculaires. Les premières sont essentiellement présentes lors de la phase initiale de la période d'entraînement alors que les secondes deviennent prépondérantes après quelques semaines d'exercice (Moritani et De Vries, 1979).

3. Conditions particulières

Dans ce paragraphe sont exposées les adaptations structurales et fonctionnelles consécutives à la mise au repos de la musculature, obtenue dans des conditions particulières que sont les conditions de microgravité.

a - Microgravité réelle

Comme nous l'avons évoqué dans l'Introduction Générale, des mesures anthropométriques effectuées sur le corps humain ont permis de déceler des altérations du système musculaire chez les spationautes au retour de leur mission, même lors des missions de courte durée. Ceux-ci présentent une atrophie musculaire, plus marquée sur les muscles antigravitaires des membres inférieurs. Par exemple, sur le muscle soleus humain, une diminution de masse de 36 % a été observée à l'issue des 7 jours du vol Skylab 3 (Martin et coll., 1988). Par contre, le muscle extensor digitorum longus, muscle rapide, ne subit une perte de masse que de 15 % après ce

même vol. Ces diminutions de masse sont accompagnées d'une diminution de l'ordre de 20 à 25 %, de la force développée par ces muscles. Ces quelques données recueillies chez l'homme sont étayées par de nombreuses études réalisées chez l'animal et plus particulièrement chez le rat (Falempin et coll., 1991, pour revue). Comme chez l'homme, les pertes de masse et de force musculaires surviennent de façon préférentielle dans les muscles lents à fonction antigravitaire, tandis que ces chutes sont très faibles, voire nulles, dans les muscles impliqués dans le mouvement, tel que l'extensor digitorum longus. Des résultats obtenus sur des fibres musculaires isolées montrent qu'après différents vols spatiaux d'environ trois semaines de durée (vols biocosmos n° 605, 690 et 1129), la tolérance à la fatigue est diminuée pour les muscles antigravitaires. L'atrophie et la perte de force surviennent rapidement et sont observées après des vols de courte durée (5 et 7 jours, Holy et Mounier, 1991).

Sur le plan histochimique, la microgravité entraîne une modification de la proportion des différents types de fibres du muscle soleus, caractérisée par une diminution du pourcentage de fibres de type lent au profit d'une augmentation de celui des fibres de type rapide (Desplanches et coll., 1990b). Enfin, une adaptation structurale et fonctionnelle des protéines contractiles des fibres musculaires du soleus de rat a été mise en évidence suite à un séjour en microgravité. Cette étude démontre la transformation des fibres musculaires lentes en fibres de type plus rapide dues à l'apparition accrue d'isoformes de protéines de type rapide, ainsi qu'à l'acquisition de caractéristiques contractiles normalement rencontrées chez des muscles rapides (Stevens, 1992).

b - Microgravité simulée

Il est rapidement apparu que la faible fréquence des vols spatiaux allait constituer une limite à l'étude détaillée des mécanismes impliqués dans le développement de l'atrophie musculaire due à la microgravité. C'est pour cette raison que différents modèles ont été imaginés, afin d'essayer de recréer, sur tout ou partie de l'organisme, les conditions présentes dans l'espace.

Deux techniques sont utilisées chez l'homme pour simuler les effets de la microgravité. La première est basée sur l'immobilisation du sujet. En effet, une immobilisation prolongée par alitement (technique du "bed-rest") met au repos la musculature chargée de supporter le poids du corps et une inclinaison du lit à 6° vers la tête permet de reproduire la répartition des liquides corporels observés en microgravité. Ce modèle est utilisé pour étudier les effets de la microgravité sur l'appareil cardiovasculaire ainsi que sur l'appareil musculo-squelettique (Greenleaf et coll., 1989, pour revue ; Leblanc et coll., 1992). Le deuxième modèle consiste à immerger les sujets, la tête hors de l'eau, pendant quelques jours ou quelques semaines. L'influence de la pesanteur est alors contrebalancée par la poussée d'Archimède. Cette technique est surtout utilisée pour l'apprentissage de la gestuelle particulière réalisée par les astronautes au cours du vol spatial.

La grande majorité des équipes étudiant les effets de la microgravité sur le système musculaire utilise chez l'animal un troisième modèle de simulation : il s'agit du modèle de rat suspendu, soit par harnais (Mussachia et coll., 1980), soit par la

queue (Morey, 1979). L'analyse de la littérature indique que ce modèle permet de reproduire toutes les modifications structurales, biochimiques et fonctionnelles accompagnant l'atrophie musculaire survenant en conditions de microgravité réelle (Thomason et Booth, 1990, pour revue). C'est le modèle du rat suspendu par la queue que nous avons choisi pour notre étude relative à la mise en évidence de l'influence possible du système nerveux dans l'apparition des modifications du tissu musculaire observées en microgravité.

MATERIEL ET METHODES

I - MATERIEL BIOLOGIQUE

A - ANIMAUX

Des rats mâles (n = 166), de souche Wistar (IFFA-CREDO) pesant 200 à 220 g à leur arrivée dans le laboratoire, ont été utilisés pour cette étude. Après une période d'acclimatation de 5 jours, chaque animal est placé en cage individuelle dans une salle où les conditions de température (23°C) et d'éclairage (cycle éclairage/obscurité de 12/12 heures) sont rigoureusement identiques pendant toute l'expérimentation. Les rats ont accès à l'eau et à la nourriture "ad libitum".

Les protocoles expérimentaux ont été acceptés par le Ministère de l'Agriculture et de la Forêt et le Ministère de l'Education Nationale (Service Vétérinaire de la Santé et de la Protection des Animaux, autorisation n° 03805).

B - GROUPES EXPERIMENTAUX

Pour chaque type d'expérience désignée (différentes durées de suspension, activité EMG, dénervation, électrostimulation, immobilisation), les animaux sont répartis au hasard en différents groupes. Le premier groupe sert de référence : animaux contrôles (CON ; n = 58). Le deuxième groupe sert à chaque expérience désignée et peut être subdivisé. Ainsi ont été constitués :

a) Groupe Animaux Suspendus (SUSP, n = 65).

- 5 sous-groupes (n = 40) ont servi à étudier les caractéristiques de la cinétique de développement de l'atrophie musculaire. Ces animaux ont été suspendus pendant des périodes croissantes de 2, 5, 8, 15 et 30 jours.

- 2 sous-groupes (n = 14) ont été suspendus 14 jours en même temps que des animaux dénervés et des animaux immobilisés.

- 1 sous-groupe (n = 6) a été suspendu 10 jours en même temps que des animaux électrostimulés.

- 1 sous-groupe (n = 5) a été utilisé pour le contrôle de l'activité électromyographique du muscle soleus.

b) Groupe Animaux Dénervés Terrestres (DEN ; n = 13);

c) Groupe Animaux Dénervés Suspendus (DEN-SUSP ; n = 9);

d) Groupe Animaux Suspendus Stimulés (SUSP-STI ; n = 12);

e) Groupe Animaux Suspendus Immobilisés (SUSP-IMMO ; n = 7).

Ainsi, pour chaque série expérimentale désignée, des animaux contrôles, et suspendus si nécessaire, constituent des séries appariées (animaux de même age et de même poids).

Deux animaux ont également été utilisés pour la réalisation des expériences en microgravité réelle.

C - MUSCLE ETUDIE

Pour tous les groupes, les propriétés morphologiques, mécaniques et histochimiques ont été étudiées sur un muscle de type lent : le muscle soleus de rat, puisque ce muscle est nettement affecté par l'absence de gravité (Cf "Rappels Bibliographiques").

Sur chaque rat, une patte postérieure est utilisée pour la réalisation de l'étude des propriétés mécaniques. L'autre patte postérieure est utilisée pour les contrôles morphologiques et histochimiques, les tests mécaniques ayant parfois une influence sur ces paramètres notamment par un développement des espaces extracellulaires (Herbert et coll., 1988 ; observation personnelle).

II - TECHNIQUES UTILISEES

A - PREPARATION CHIRURGICALE DES ANIMAUX

1. Anesthésie

Toutes les interventions chirurgicales sont réalisées sous anesthésie générale profonde après injection intrapéritonéale de Nembutal [pentobarbital sodique - sel sodique de l'acide ethyl-5 (methyl-1-butyl)-5 barbiturique] à la dose de 35 mg/kg. Pour les interventions de longue durée et pour l'expérimentation finale, des

doses supplémentaires sont injectées si nécessaire, à la dose de 17,5 mg/kg.

2. Interventions chirurgicales

Les pattes postérieures de l'animal sont rasées. La peau est lavée au savon antiseptique (Cetavlon) puis badigeonnée avec une compresse imprégnée d'un agent antiseptique (Bétaïne).

a - Protocole de dénervation

Le but de l'intervention chirurgicale est de supprimer l'innervation du muscle soleus. Une incision cutanée est pratiquée longitudinalement sur chaque cuisse de l'animal. Les muscles vastus lateralis et biceps femoris sont écartés et le nerf sciatique, contenant les motoneurones innervant le muscle soleus, est mis en évidence dans le fond du champ opératoire. Deux ligatures, distantes d'environ 1 cm, sont posées sur le nerf sciatique. Le morceau de nerf situé entre ces deux ligatures est prélevé. L'extrémité centrale du nerf sectionné est ensuite réimplantée dans le muscle vastus lateralis, évitant ainsi tout risque de réinnervation du muscle soleus. Après la section du nerf, les plans musculaires superficiels et la peau sont recousus (Catgut n°3/0 et Ethnor soie 2/0). Un traitement antibiotique (pénicilline) est poursuivi pendant une période post-opératoire de 4 jours.

b - Détection de l'activité électromyographique

Une incision cutanée (2 cm) est réalisée sur la face externe de la jambe gauche. Après écartement du muscle sous

peaucier, le muscle soleus est mis en évidence. Les électrodes sont constituées par deux fils d'acier inoxydable multibrins (diamètre 35 µm) gainés de Téflon (Cooner Wire Company 7SS-2T). Chaque fil est dénudé sur environ 1 mm à une distance de 1,5 cm d'une des extrémités. La position des fils d'enregistrement est illustrée sur la figure 1. La partie active (zone dénudée) est introduite dans le muscle à l'aide d'une aiguille intradermique recourbée. La fixation est assurée par deux ligatures (cardiocrin 3/0) sur chaque fil, à l'entrée et à la sortie du muscle. Les fils gainés sont passés sous la peau et ressortent en région dorsale basse. Ils sont introduits dans une gaine métallique protectrice et connectés à un contacteur rotatif (Air Précision F0479) fixé sur la cage de contention.

c - Implantation des fils d'électrostimulation

Une incision de la peau est pratiquée le long de la cuisse gauche de l'animal. Les muscles vastus lateralis et biceps femoris sont écartés et le nerf sciatique est mis en évidence dans le fond du champ opératoire. Les électrodes sont constituées de deux fils d'acier inoxydable multibrins (diamètre 35 µm) gainés de Téflon (Cooner Wire Company 7SS-2T). La figure 2 illustre le dispositif d'électrostimulation. Chaque fil est dénudé sur environ 4 mm. Ces zones actives sont fixées sur le bord interne d'une gaine en cathéter souple (silicone, diamètre intérieur 2 mm) fendue sur sa longueur. Le nerf sciatique est placé avec précaution dans le cathéter et deux ligatures assurent son maintien dans la gaine. Les parties actives des électrodes sont en contact avec le nerf et l'efficacité de la stimulation est systématiquement vérifiée avant la fermeture de la plaie. Les fils gainés sont passés sous la peau et

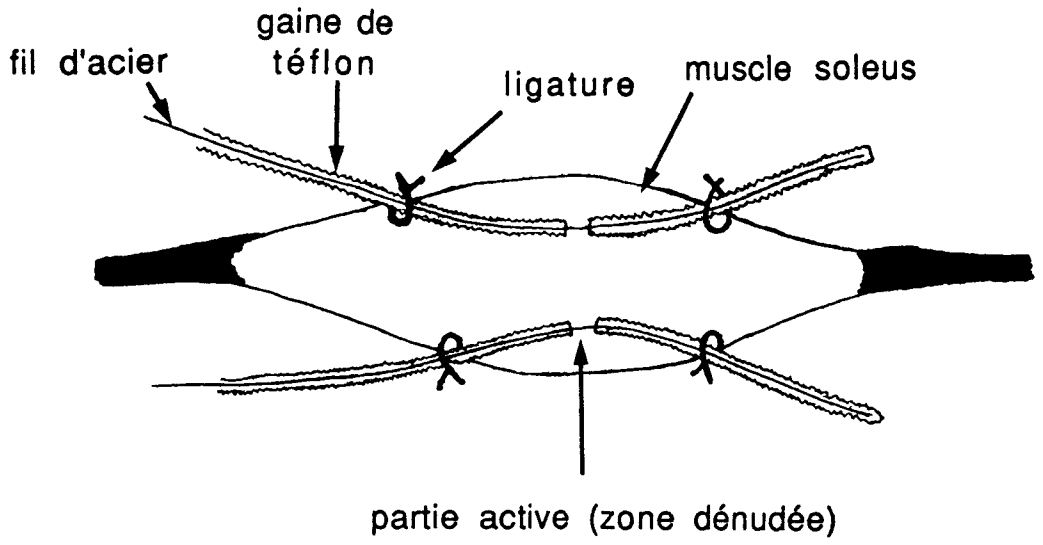


Figure 1 : Position des fils dans le muscle soleus pour l'enregistrement de l'activité électromyographique globale en conditions chroniques.

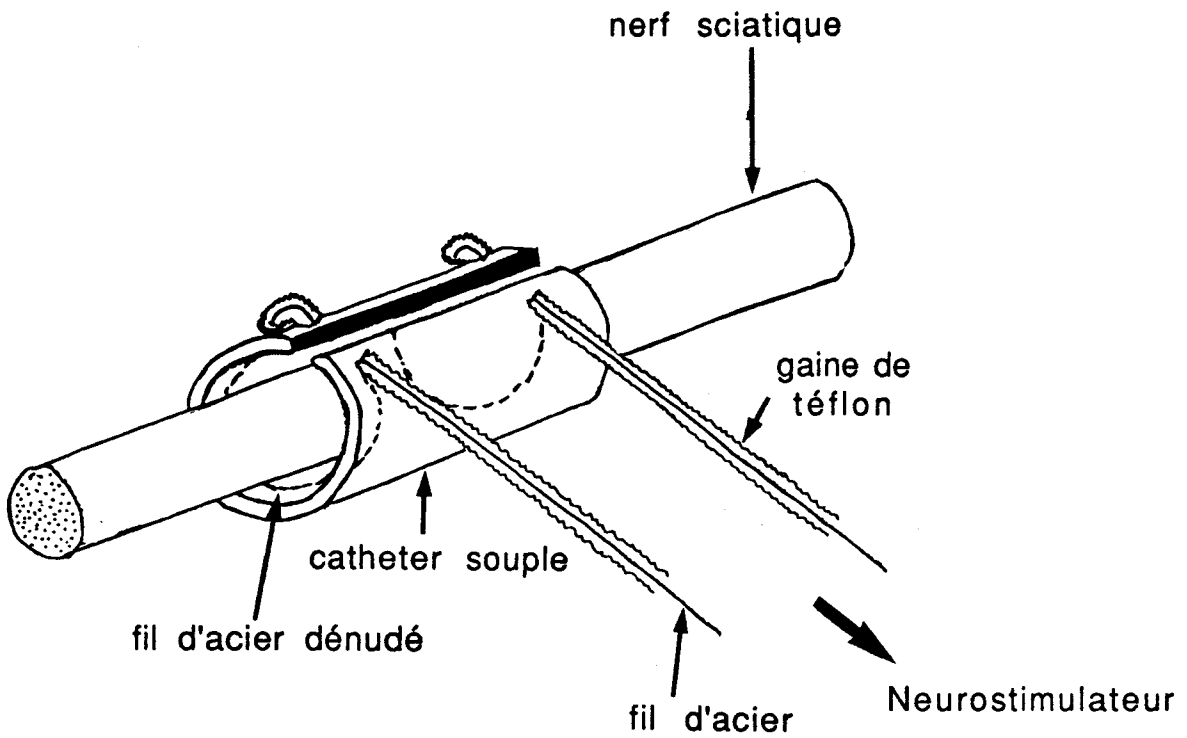


Figure 2 : Type d'électrodes utilisées pour l'électrostimulation chronique du nerf sciatique de rat.

ressortent en région dorsale basse. Ils sont passés dans une gaine métallique protectrice et connectés à un contacteur rotatif (Air Précision F0479) fixé au sommet de la cage.

d - Technique d'immobilisation

L'immobilisation des deux pattes postérieures se fait sous anesthésie générale. Chaque patte est entourée par un jersey souple et l'immobilisation est obtenue par application d'un ruban de plâtre, classiquement utilisé en traumatologie. Pendant le plâtrage, les pattes sont maintenues dans une position de flexion dorsale (= dorsiflexion). Les articulations de la cheville et du genou sont ainsi dans une position proche de celle observée sur l'animal normal. La position de dorsiflexion entraîne l'étirement des muscles fléchisseurs plantaires tels que le soleus ou le gastrocnemius, et le raccourcissement des fléchisseurs dorsaux, tels que l'extensor digitorum longus ou le tibialis anterior.

Le rat plâtré est ensuite mis en situation de microgravité simulée dès son réveil complet. L'absence d'oedème et la coloration normale des doigts de pieds sont l'indice du maintien d'une irrigation normale des membres immobilisés. Les animaux ne répondant pas à ces deux conditions sont systématiquement écartés du lot expérimental.

B - OBTENTION DES CONDITIONS DE MICROGRAVITE

1. Microgravité réelle

Nos expériences sur l'enregistrement des variations de l'activité électromyographique (EMG) du muscle soleus de rat en microgravité réelle ont été retenues dans le cadre d'une campagne de vols paraboliques (caravelle 0G) organisée par le Centre National d'Etudes Spatiales et NOVESPACE (campagne n° 18, janvier 1992).

En effet, au cours du vol parabolique, il est possible d'obtenir des conditions de microgravité réelle. Les caractéristiques d'une séquence de vol parabolique, illustrée sur la figure 3, sont les suivantes :

1) Vol de l'appareil à altitude stationnaire, pendant deux minutes. La gravité est normale (1G).

2) Accélération avec cabrage de la caravelle. Cette période dure environ 20 secondes et produit une hypergravité (2G).

3) La caravelle réalise une parabole, pendant laquelle une phase de microgravité est obtenue (valeur proche de 0G). Cette période dure environ 30 secondes.

4) Nouvelle accélération à la fin de la parabole pour le rétablissement de l'appareil à une altitude stationnaire. Cette période se caractérise par une nouvelle phase d'hypergravité pendant 8 à 10 secondes.

5) Vol à altitude stationnaire, pendant 2 minutes (1G).

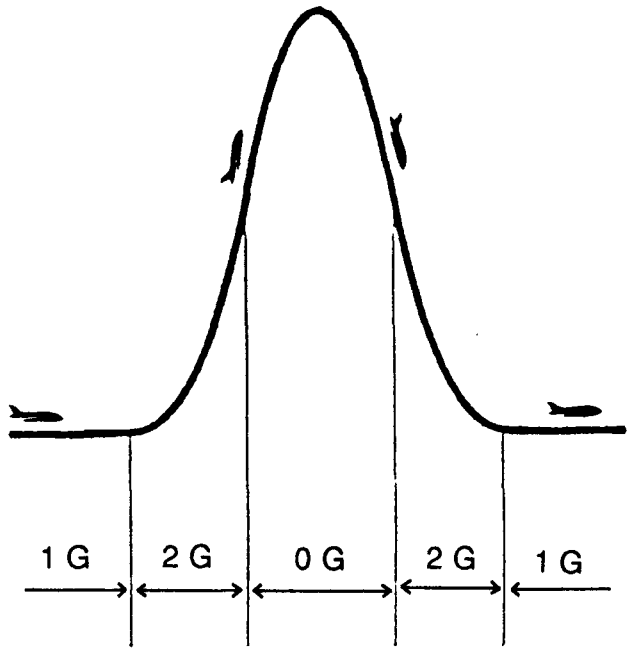


Figure 3 : Illustration d'une séquence de vol parabolique et niveau de gravité correspondante.

1 G : Gravité normale (durée entre chaque parabole : 2 minutes)

2 G : Hypergravité (durée : 15 à 20 secondes)

0 G : Microgravité (durée : environ 25 secondes)

Pendant les trois jours de la campagne (30 paraboles par jour), l'activité EMG du muscle soleus de rat est enregistrée en continu pendant le vol. Un enregistreur audio vidéo permet d'analyser par la suite le comportement des animaux pendant toute la durée du vol.

2. Microgravité simulée

Les conditions d'hypokinésie (réduction de l'activité motrice) et d'hypodynamie (réduction de la charge corporelle) sont obtenues par suspension du train postérieur. La technique de suspension utilisée est celle décrite par Morey (1979). Le protocole est le suivant : la queue du rat est lavée, séchée, passée successivement à l'éther, à l'alcool, puis enduite de collodion. Après séchage, elle est délicatement entourée sur son tiers proximal par un sparadrap hypoallergénique permettant le raccordement à un crochet de suspension situé au sommet de la cage (plexiglass, 36 x 36 x 36 cm). La hauteur de suspension est ajustée de façon à ce que les pattes postérieures du rat ne puissent plus toucher ni le sol, ni les parois de la cage. L'inclinaison du corps du rat forme un angle de 30° avec l'horizontale, ce qui permet de reproduire un déplacement des liquides dans l'organisme identique à celui survenant en situation de microgravité réelle. Le rat peut donc se déplacer à l'aide de ses pattes avant, et avoir librement accès à l'eau et à la nourriture. Les rares animaux présentant des signes de lésion sur la peau de la queue ont été écartés systématiquement de cette étude.

C - TECHNIQUES DE STIMULATION

1. Conditions chroniques

Les chocs de stimulation sont délivrés par un neurostimulateur (WPI - Pulsmaster A300). La sortie des unités d'isolement du neurostimulateur est reliée au contacteur rotatif sur lequel sont également branchées les électrodes de stimulation. Les caractéristiques de l'électrostimulation sont les suivantes :

- Trains d'une durée de 10 secondes appliqués toutes les 30 secondes pendant 10 jours ;
- Fréquence interne dans chaque train : 20 Hz ;
- Durée de chaque choc : 0,2 msec ;
- Intensité de 0,3 à 0,5 mA.

Ce pattern a été choisi parmi ceux décrits par Westgaard et Lømo (1988) car ses caractéristiques ressemblent à la décharge naturelle des motoneurones de type lent innervant le muscle soleus.

La réalité de l'électrostimulation est attestée par l'observation visuelle d'une flexion plantaire répétitive et saccadée de la patte électrostimulée.

2. Conditions aigües

Lors de l'expérimentation finale, l'activité du muscle soleus de chaque rat est obtenue soit après stimulation du nerf sciatique, soit après stimulation par champ à l'aide d'électrodes de platine. Les chocs de stimulation (Grass S88) ont une durée de 0,1 ou 1 msec et une intensité supramaximale.

D - TECHNIQUES D'ENREGISTREMENT

1. Activité électromyographique

L'activité EMG du muscle soleus est enregistrée en dérivation bipolaire. Les potentiels sont amplifiés (Amplificateur Grass P5). La bande passante est comprise entre 30 Hz et 3 KHz. Ils sont visualisés simultanément sur un oscilloscope (Tecktronix R 5103N), et sur enregistreur graphique (Gould ES 1000). Ils peuvent être stockés, en vue d'une étude ultérieure, sur un enregistreur analogique numérique (DAT 1800).

En microgravité simulée, la durée totale de l'enregistrement de l'activité EMG est fixée à 4 heures par jour (2 heures en activité diurne et 2 heures en activité nocturne). Les enregistrements sont effectués un jour avant la suspension (J-1), le jour de la suspension (J0) et 1, 3, 6 et 9 jours après J0 (J1 ; J3 ; J6 ; J9). Les paramètres suivants ont été analysés sur l'ensemble des 4 heures journalières :

- durée totale des décharges de type phasique,
- durée totale des décharges de type tonique,
- durée des silences électriques.

En microgravité réelle, seules les variations de l'amplitude des potentiels électriques ont été étudiées. L'activité EMG enregistrée au cours du vol parabolique est analysée sur ordinateur (logiciel EGAA 3.20, installé sur Zéphir 80386 25 MHz).

2. Propriétés mécaniques

La figure 4 illustre le dispositif expérimental permettant le contrôle des différents paramètres. Les propriétés mécaniques du muscle soleus sont étudiées "in situ". Une fois la peau et les muscles adjacents écartés, le muscle soleus est dégagé. Son irrigation ainsi que son innervation sont maintenues soigneusement intactes. Le tendon distal est ligaturé et sectionné. Le rat est ensuite placé dans la cuve expérimentale, la patte postérieure baignant dans une solution de Ringer (NaCl 135 mM ; KCl 5 mM ; $CaCl_2$ 2 mM ; $MgCl_2$ 1mM ; Na_2HPO_4 1 mM ; $NaHCO_3$ 12 mM) tamponnée à pH 7,3, à laquelle est ajoutée du glucose (2 $g.l^{-1}$). Cette solution est oxygénée en permanence (mélange 95 % O_2, 5 % CO_2) et maintenue à une température de 36 ± 0,5°C.

Une couverture chauffante (Harvard 50) thermorégulée à 37°C est placée sous le corps du rat. Afin de prévenir tout mouvement parasite de la patte pendant la manipulation, et afin de respecter les conditions d'isométrie musculaire, le genou et la cheville de la patte sont rigidement fixés dans le fond de la cuve expérimentale. La ligature du tendon distal du muscle soleus est ensuite attachée à l'extrémité d'un capteur de force (Entran ELP 1200-0,2). Celui-ci convertit la tension développée par le muscle en signal électrique. Après amplification les signaux sont transmis à un ordinateur (Leanord 386 6/25 MHZ) muni d'une interface (Axon Instruments, 125 KHz Labmaster Dema TL-1-125), permettant la mesure automatique et le stockage des différents paramètres étudiés. Ils sont également visualisés sur un oscilloscope numérique (Gould 1604 20 MHz) et enregistrés sur papier (Gould ES 1000 ou Ankersmit WR 7900).

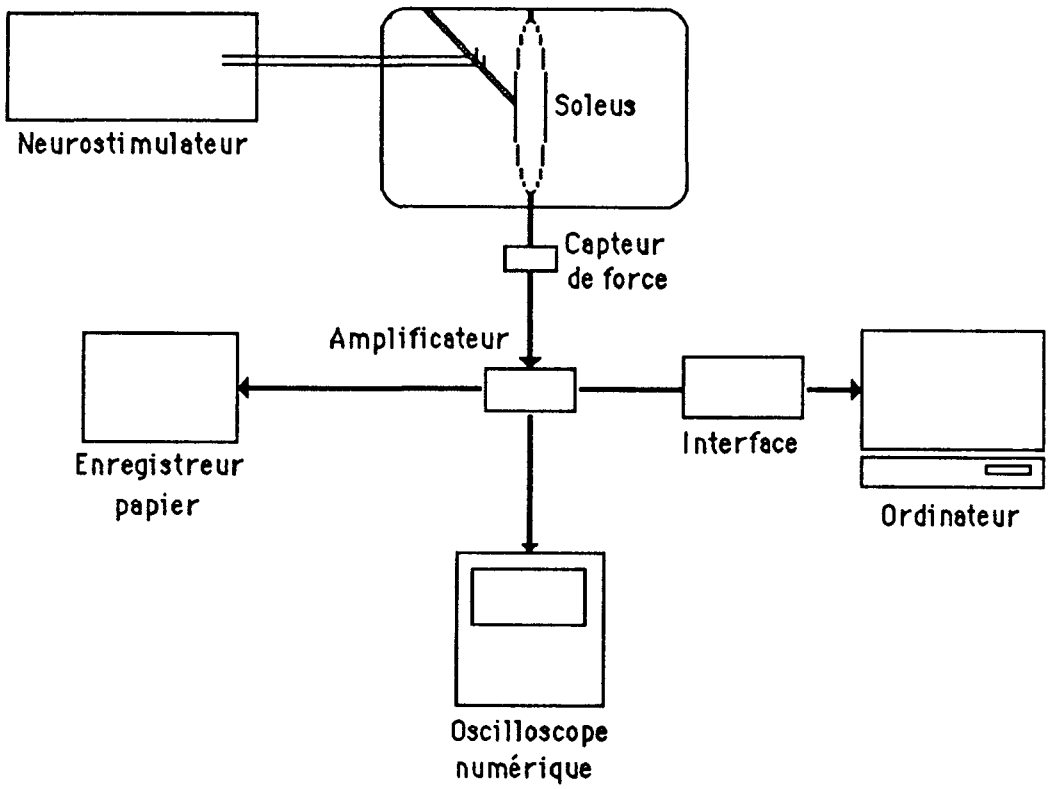


Figure 4 : Schéma général du dispositif de mesure "in situ" des propriétés contractiles du muscle soleus de rat.

Dans le cas des expériences de dénervation, la stimulation du muscle est assurée par des électrodes de champ.

Les paramètres suivants sont enregistrés :

- Lorsqu'un choc unique de stimulation est délivré, le muscle développe une secousse isométrique isolée. Sont alors mesurés :

  • la force de cette contraction (P_t),

  • le temps mis par le muscle pour développer cette force, ou temps de contraction (TC),

  • le temps mis par le muscle, une fois qu'il a atteint sa force maximale, à se relâcher jusqu'à la moitié de cette force, ou temps de demi-relaxation (T1/2R)

- Lorsqu'un train de choc de stimulation est appliqué au soleus, celui-ci développe une tension tétanique. Ces trains, d'une durée de 2,5 secondes, sont composés de chocs simples ayant des fréquences déterminées, 20 et 100 Hz. Le tétanos parfait est obtenu avec la fréquence de stimulation de 100 Hz.

  • la tension tétanique maximale (P_0) est mesurée à partir de ce tétanos parfait.

  • le rapport de la force de la secousse isométrique sur la tension tétanique maximale (P_t/P_0). Ce rapport est classiquement considéré comme un indicateur de la durée de "l'état actif" du matériel contractile (Hill, 1949 ; Close, 1972).

  • le rapport de la tension tétanique obtenue à une fréquence de stimulation de 20 Hz sur la tension tétanique maximale (P_{20}/P_0) est également un paramètre retenu. P_{20}/P_0 permet de distinguer les muscles lents des muscles rapides. Ce rapport est élevé (de l'ordre de 70 à 80 %) pour les muscles lents, et faible (environ 20 à 30 %) dans le cas des muscles rapides.

- Index de fatigue (IF). Cet index traduit la résistance du muscle à la fatigue. Comme d'autres auteurs (Herbert et coll., 1988 ; Winiarski et coll., 1987), nous avons utilisé le test classique de Burke et coll. (1973). Le muscle soleus est stimulé pendant 2 minutes par des trains d'une durée de 330 ms délivrés chaque seconde avec une fréquence de 40 Hz. IF correspond au rapport (exprimé en pourcentage) de la tension développée après 2 min sur la tension initiale.

A la fin de l'expérimentation, le muscle soleus ayant subi les tests mécaniques est prélevé et pesé. En prévision des contrôles histochimiques, le muscle soleus contralatéral est également prélevé, pesé, congelé dans l'isopentane prérefroidi par l'azote liquide et stocké à - 80°C.

E - TECHNIQUES HISTOCHIMIQUES

La méthode utilisée pour la distinction des différents types de fibres musculaires composant le muscle soleus est celle de Brooke et Kaiser (1970). Les différentes étapes de cette technique de coloration sont présentées sur la figure 5. L'activité enzymatique de l'adénosine triphosphatase (ATPase) myofibrillaire est détectée sur des sections transversales (10 µm) de muscle, effectuées à l'aide d'un cryostat (- 30°C). Ces coupes sont incubées dans un tampon (pH 9.4) contenant 18 mM $CaCl_2$ et 2,7 mM ATP à 37°C pendant 20 minutes. Une préincubation est effectuée dans un tampon acide (acide acétique 50 mM) avec 25 mM $CaCl_2$ (pH 4,4)

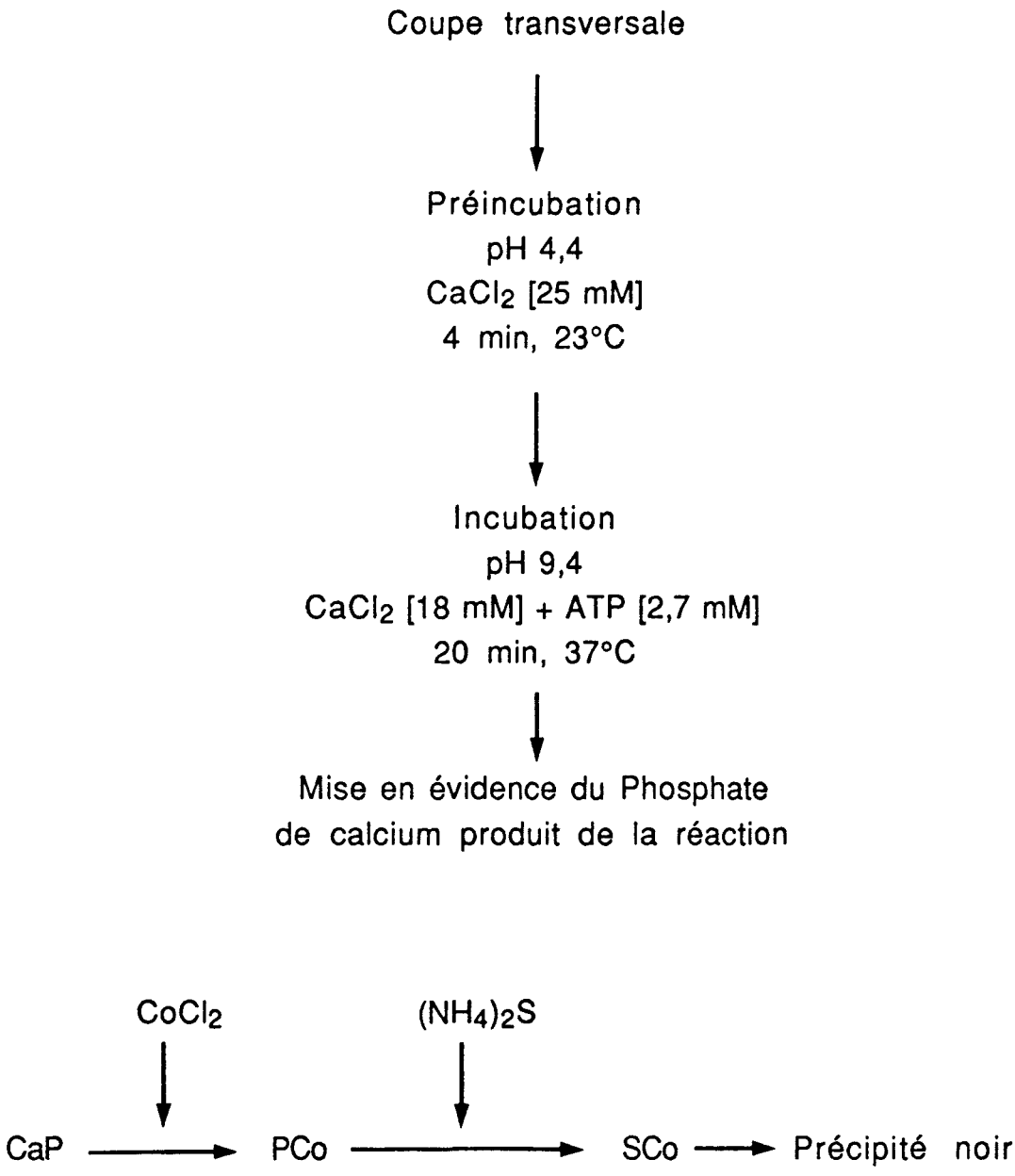


Figure 5 : Etapes de la mise en évidence de l'activité des myosine ATPases.

pendant 4 minutes à 23°C. Cette préincubation acide permet d'inhiber l'activité ATPasique de façon plus importante dans les fibres de type II que dans les fibres de type I. Ainsi, à l'analyse microscopique, les fibres de type I apparaissent plus intensément colorées (coloration noire) que les fibres de type II (coloration blanche). Les deux types majeurs de fibres musculaires présentes dans le muscle soleus (I et IIA) sont ainsi distingués par cette technique. Celle-ci met également en évidence la présence dans ce muscle de fibres ne se colorant que faiblement (coloration grise), de type Intermédiaire I (Int I). Grandmontagne et coll. (1982) ont confirmé cette classification histochimique des fibres du muscle soleus en fibres de type I (lentes) et IIA (rapides), ainsi que l'existence de fibres de type intermédiaire, par l'utilisation d'une technique immunohistochimique. Ces auteurs montrent en effet que les fibres de type I réagissent uniquement avec les anticorps anti-myosine lente, les fibres de type IIA avec les anticorps anti-myosine des fibres rapides et rouges, tandis que les fibres de type Int I réagissent à la fois avec les deux catégories d'anticorps, indiquant que ces fibres contiennent les deux isoformes lentes et rapides de myosine.

Après coloration, 350 à 400 fibres par section sont observées au microscope photonique, la répartition des différents types de fibres est ensuite exprimée en pourcentage.

A partir de ces coupes musculaires, la surface transversale moyenne de chaque type de fibre est mesurée grâce à l'utilisation d'un système d'analyse microphotométrique assisté par ordinateur (SAMBA 2000). Cette mesure est effectuée sur 50 fibres de chaque type prises au hasard dans la coupe.

III - ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS

Les résultats sont analysés par l'étude de la variance entre les groupes contrôles, suspendus et le groupe expérimental (Test F). Le test *t* de student est utilisé si nécessaire comme un test *"post hoc"* afin de déterminer le degré de signification entre les différents groupes. Le degré de $P \leq 0,05$ est choisi pour établir la différence significative. Tous les résultats sont exprimés sous forme de moyennes affectées de leur erreur standard à la moyenne ($\overline{x} \pm$ ESM).

Les valeurs obtenues sur les muscles soleus des rats contrôles utilisés lors des expériences de dénervation, d'électrostimulation et d'immobilisation ont été rassemblées, en raison de leur homogénéité (absence de différence significative entre ces groupes). Pour la même raison, les valeurs obtenues sur les muscles soleus des rats suspendus 14 jours ont également été rassemblées (expériences de dénervation et d'immobilisation).

- RESULTATS-DISCUSSIONS -

1ère PARTIE

CINETIQUE ET CARACTERISTIQUES DE L'ATROPHIE MUSCULAIRE EN MICROGRAVITE SIMULEE

I - RESULTATS

A - DONNÉES ANATOMIQUES

La figure 6 illustre de façon schématique les différentes positions de la patte postérieure du rat observées dans les groupes CON et SUSP. Lorsque le rat CON est au repos, les pattes postérieures sont repliées sous l'animal. Cette position est appellée position de dorsiflexion (figure 6A). Dans ces conditions, les muscles extenseurs de la cheville tel que le muscle soleus sont en position étirée, et ils supportent le poids de l'animal. Cette position est immédiatement modifiée par la suspension : l'élévation du train postérieur entraîne l'ouverture de l'angle antérieur (α) de la cheville (figure 6B), qui atteint des valeurs proches de 90° à 100°, alors que cet angle est d'environ 30° chez le rat CON. Cette position intermédiaire raccourcit le muscle soleus, et dans ces conditions aucune tension ne s'exerce contre lui. C'est la position des pattes postérieures la plus fréquemment observée chez le rat SUSP. Le rat effectue parfois des mouvements de pédalage mimant ceux de la marche, principalement au cours des premiers jours de suspension. Après quelques jours, les pattes postérieures du rat présentent plus souvent des périodes de flexion plantaire. La position des pattes correspond alors à celle schématisée sur la figure 6C. Cette position a pour conséquence un raccourcissement extrême du muscle soleus.

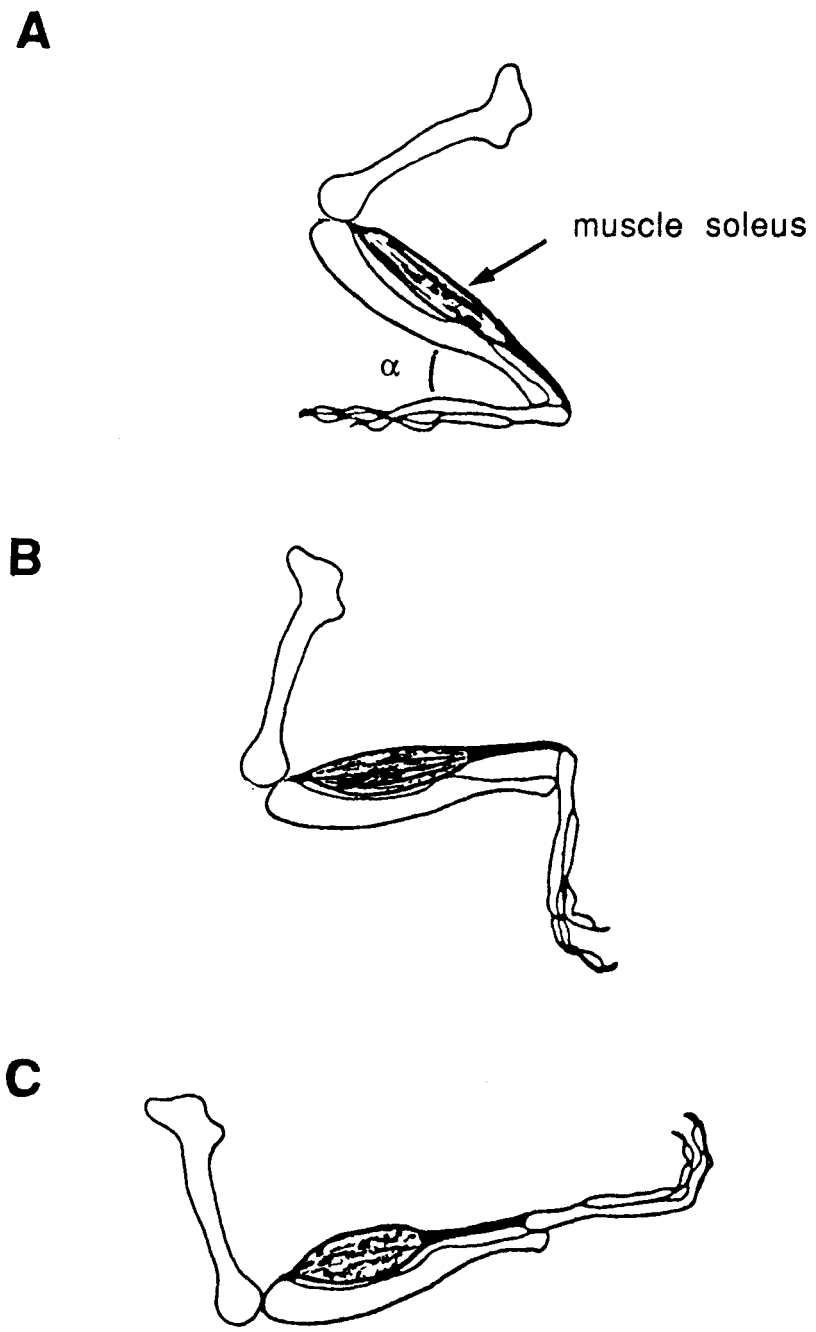


Figure 6 : Illustrations schématiques de trois positions possibles de l'articulation de la cheville et de la longueur du muscle soleus de la patte postérieure de rat.

A : position de dorsiflexion. L'angle antérieur de l'articulation (α) est d'environ 30°. Le muscle soleus est étiré.

B : position intermédiaire. L'angle antérieur de l'articulation est d'environ 90°. Le muscle soleus est en position neutre.

C : position de flexion plantaire. L'angle antérieur de l'articulation est proche de 180°. Le muscle soleus est fortement raccourci.

B - DÉVELOPPEMENT DE L'ATROPHIE

Après une courte période d'adaptation (1 à 2 jours) aux conditions de suspension, au cours de laquelle l'animal ne grossit pas, le rat présente une croissance pondérale comparable à celle des animaux contrôles. Après chaque période de suspension, la masse du muscle soleus est comparée à celle des muscles soleus provenant d'un lot de rats contrôles apparié (cf "Méthodes"). Ces résultats exprimés en pourcentage sont récapitulés dans le tableau 2. L'analyse des résultats indique que la masse du muscle soleus n'est pas modifiée après 2 jours de suspension. Elle diminue ensuite de façon significative puisqu'elle est inférieure de 16 % à celle des animaux contrôles dès le 5ème jour. Cette chute de masse se développe progressivement pour atteindre une diminution importante (-39%) après 15 jours de suspension. Cette atrophie est maximale : une diminution identique est en effet observée après 30 jours de suspension. Lorsque la masse du muscle soleus est exprimée en fonction du poids de l'animal, une évolution similaire est obtenue.

L'évolution de la surface transversale des différents types de fibres musculaires (I, Int I, IIA), en fonction de la durée de la suspension, est reportée dans le tableau 3. Un résultat intéressant consiste en l'observation d'une atrophie dans les trois types de fibres, atrophie qui apparaît significative après 8 jours de suspension. A ce stade, en effet, la surface des fibres de type I, Int I, et IIA chute respectivement de 20, 34 et 27 % comparativement aux surfaces mesurées chez les animaux contrôles correspondants. La surface des fibres de type Int I et IIA se stabilise puisque 15

	CON	SUSP				
	J0	J2	J5	J8	J15	J30
Masse du soleus (mg)	87,2 ± 2,8	+1,5	-16,0 (*,†2)	-24,1 (*,†5)	-39,3 (*,†8)	-40,3 (*,†8)
Masse du soleus/masse du rat ($mg.g^{-1}$)	0,41 ± 0,02	+12,5	-8,8 (*,†2)	-29,6 (*,†5)	-42,4 (*,†8)	-45,1 (*,†8)

Tableau 2 : Masse du muscle soleus (mg et $mg.g^{-1}$) chez les animaux contrôles (CON) et chez les animaux soumis à différentes périodes (Jx) de suspension (SUSP).

Dans chaque groupe, huit muscles ont été testés.

La valeur indiquée pour le lot J0 exprimée en mg correspond à la moyenne ± ESM.

Pour faciliter la lecture des résultats, les données obtenues après les différentes périodes de suspension représentent les différences entre la valeur moyenne de chaque groupe expérimental et celle mesurée dans le groupe contrôle apparié. Elles sont exprimées en pourcentage.

* indique une différence significative avec les valeurs du groupe contrôle apparié.

†x indique une différence significative avec les valeurs du groupe suspendu pendant x jours.

	I		Int I		IIA	
	CON	SUSP	CON	SUSP	CON	SUSP
J2	2161 ± 72	2092 ± 36	1734 ± 79	1857 ± 137	2178 ± 82	2375 ± 142
J5	1923 ± 47	1758 ± 48	1762 ± 62	1620 ± 22	1826 ± 101	1811 ± 59
J8	2109 ± 82	1683* ± 31	1801 ± 223	1185* ± 46	2165 ± 240	1571* ± 70
J15	2293 ± 42	1219* ± 21	1712 ± 85	1397* ± 60	2410 ± 221	1751* ± 75
J30	2395 ± 66	1127* ± 24	2005 ± 202	1636* ± 66	2521 ± 286	2030* ± 116

Tableau 3 : Surface en μm^2 de la section transversale des différents types de fibres (I, Int I, IIA) du muscle soleus de rat après des périodes croissantes de suspension (2 à 30 jours).

Dans chaque groupe, huit muscles ont été testés.

* indique une différence significative avec la valeur mesurée dans le groupe CON apparié.

jours de suspension n'entraînent pas d'atrophie supplémentaire. Au contraire, la diminution de surface des fibres de type I progresse entre J8 et J15 et atteint - 47 % à J15. La surface de ces fibres se stabilise ; une diminution identique après 30 jours de suspension est mesurée.

C - PROPRIÉTES CONTRACTILES

Les résultats relatifs à la force, à l'endurance, et aux propriétés cinétiques du muscle soleus de rats suspendus pendant des périodes croissantes sont reportés dans le tableau 4. Dans un souci de clarté et afin de faciliter la lecture, seules les valeurs obtenues pour les différents groupes de rat suspendus sont indiquées dans ce tableau, les tests statistiques étant effectués avec les valeurs des groupes contrôles appariés à chacun des groupes suspendus.

1. Paramètres de force

Le développement de la secousse musculaire, ainsi que celui de la tension tétanique, enregistrés chez le rat contrôle et après 15 jours de suspension sont illustrés à la figure 7. Les conditions de suspension entraînent une diminution parallèle de la force de la secousse (P_t) et de la tension tétanique (P_0) développées par le muscle soleus. Ces diminutions deviennent significatives à partir du cinquième jour de suspension. A J5, P_t et P_0 chutent respectivement de 20 et 23 % comparativement aux valeurs mesurées pour le muscle soleus du lot contrôle apparié. Ces

	CON	SUSP				
	J0	J2	J5	J8	J15	J30
P_t (g)	18,1 ± 2,3	19,0 ± 2,6	17,1 ± 2,2 (*)	15,1 ± 1,4 (*,†2)	8,9 ± 1,2 (*,†8)	7,8 ± 1,5 (*,†8)
P_0 (g)	94,1 ± 4,7	91,0 ± 6,1	81,0 ± 4,2 (*,†2)	65,2 ± 3,5 (*,†5)	30,7 ± 2,1 (*,†8)	27,0 ± 2,4 (*,†8)
P_t/P_0 (%)	19,7 ± 1,6	21,3 ± 2,5	21,5 ± 1,3	25,5 ± 2,4	31,3 ± 1,5 (*,†5)	28,8 ± 1,3 (*,†5)
TC (ms)	39,6 ± 1,1	36,5 ± 1,3	34,1 ± 2,3 (*)	26,6 ± 1,9 (*,†5)	29,5 ± 2,6 (*,†5)	26,8 ± 1,6 (*,†5)
P_{20}/P_0 (%)	74,5 ± 3,1	72,3 ± 1,0	62,6 ± 1,4 (*,†2)	64,4 ± 4,0 (*,†2)	59,6 ± 1,5 (*,†2)	56,0 ± 3,5 (*,†2)
IF (%)	89,4 ± 1,8	88,3 ± 1,1	92,5 ± 1,4	94,3 ± 2,9	92,9 ± 0,6	94,8 ± 3,0

Tableau 4 : Evolution des propriétés contractiles du muscle soleus de rat en fonction de la durée de la suspension (2 à 30 jours).

Dans chaque groupe, huit muscles ont été testés.

* indique une différence significative avec les valeurs du groupe contrôle apparié.

†x indique une différence significative avec les valeurs du groupe suspendu pendant x jours.

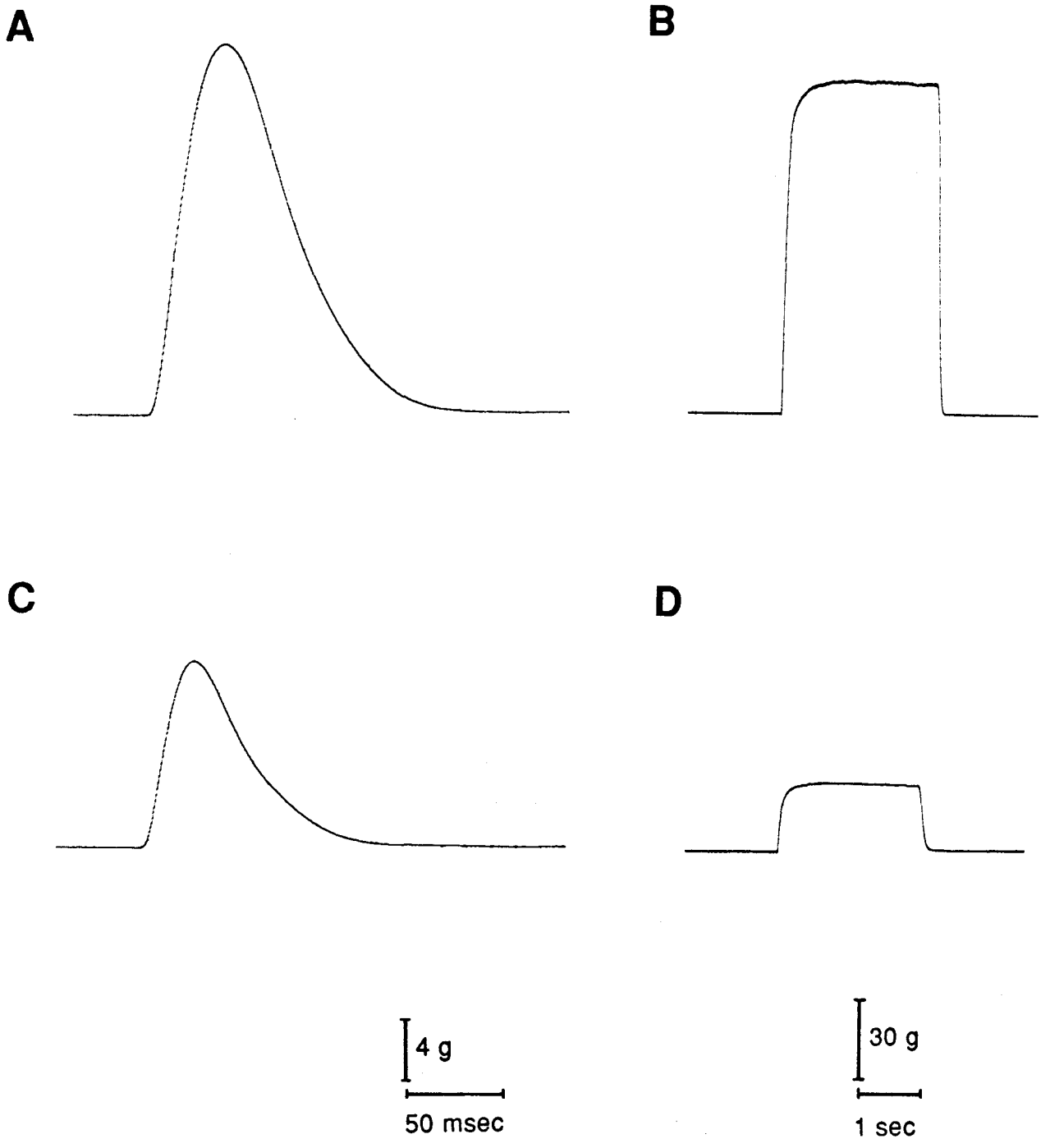


Figure 7 : Tracés illustrant les tensions développées par le muscle soleus de rat :

- lors de secousses isométriques maximales (A et C) ;
- lors de tétanos parfaits (B et D).

Les enregistrements A et B sont obtenus sur des animaux contrôles, et les enregistrements C et D sur des animaux après 15 jours de suspension.

Comparativement aux tracés obtenus chez les animaux contrôles, on note une diminution de l'amplitude de la secousse et du tétanos chez les animaux suspendus.

Les échelles des enregistrements A et C sont différentes de celles des enregistrements B et D.

diminutions de force sont progressives au cours de la suspension et atteignent un maximum à partir du 15ème jour. A ce stade (J15) les chutes sont respectivement de 60 % pour P_t et de 76 % pour P_0, puis se stabilisent, des diminutions similaires étant obtenues après 30 jours de suspension.

De J0 à J5, le rapport P_t/P_0 conserve une valeur proche de celle mesurée chez les rats contrôles (environ 20 %). A partir de 8 jours de suspension, la chute plus importante de P_0 comparativement à celle de P_t est mise en évidence par l'augmentation significative (à J15) du rapport P_t/P_0, rapport stabilisé aux environs de 30 % à J15 et J30.

2. Paramètres indicateurs du type musculaire

Le temps de contraction (TC) mesuré dans les différents lots d'animaux CON est constant, de l'ordre de 39 msec. Dès le début de la suspension, la valeur de ce paramètre diminue de façon significative, à partir du 5ème jour de suspension (-14 %). Cette diminution est progressive, et se stabilise rapidement à compter du 8ème jour de suspension. Les valeurs de TC mesurées à J8, J15, J30 ne sont pas significativement différentes entre elles. Elles sont significativement inférieures (d'environ 30 %) aux valeurs obtenues dans les muscles soleus des lots contrôles appariés.

Le rapport de la tension tétanique développée à une fréquence de stimulation de 20 Hz sur la tension tétanique maximale (P_{20}/P_0) est également un paramètre intéressant permettant de distinguer les différents types de muscles. La valeur élevée de ce rapport (environ 75 %) mesuré dans le muscle soleus appartenant aux différents lots contrôles caractérise le type lent

de ce muscle. Deux jours de suspension n'ont pas d'incidence sur la valeur de ce paramètre. Dès 5 jours de suspension, P_{20}/P_0 décroît de façon significative (-16 %). Cette diminution est maximale à compter de J15. A ce stade, une chute de P_{20}/P_0 de 19 % est observée comparativement aux valeurs mesurées sur les muscles soleus du lot CON apparié. La valeur de ce paramètre est stable jusqu'à J30.

3. Paramètre relatif à l'endurance

Le muscle soleus de tous les animaux CON présente une valeur de IF élevée (environ 90 %). Ce paramètre n'est pas affecté par les conditions de suspension. Malgré une légère augmentation de J2 (88 %) à J30 (95 %), les valeurs ne sont pas significativement différentes de celles mesurées dans le muscle soleus des lots contrôles appariés. Le maintien de la résistance à la fatigue des muscles CON et SUSP est illustré sur la figure 8.

D - PROPRIETES HISTOCHIMIQUES

La figure 9 illustre l'évolution de la composition en différents types de fibres (I, Int I, IIA) du muscle soleus, en fonction de la durée de la suspension. Le muscle soleus contrôle est composé en grande majorité (environ 89 %) de fibres de type I. Les conditions de suspension entraînent une diminution de ce pourcentage : il diminue de 18 % après 8 jours, et atteint une diminution maximale après 15 et 30 jours, respectivement 30 et 34 % . Au contraire, le pourcentage de fibres de type IIA augmente.

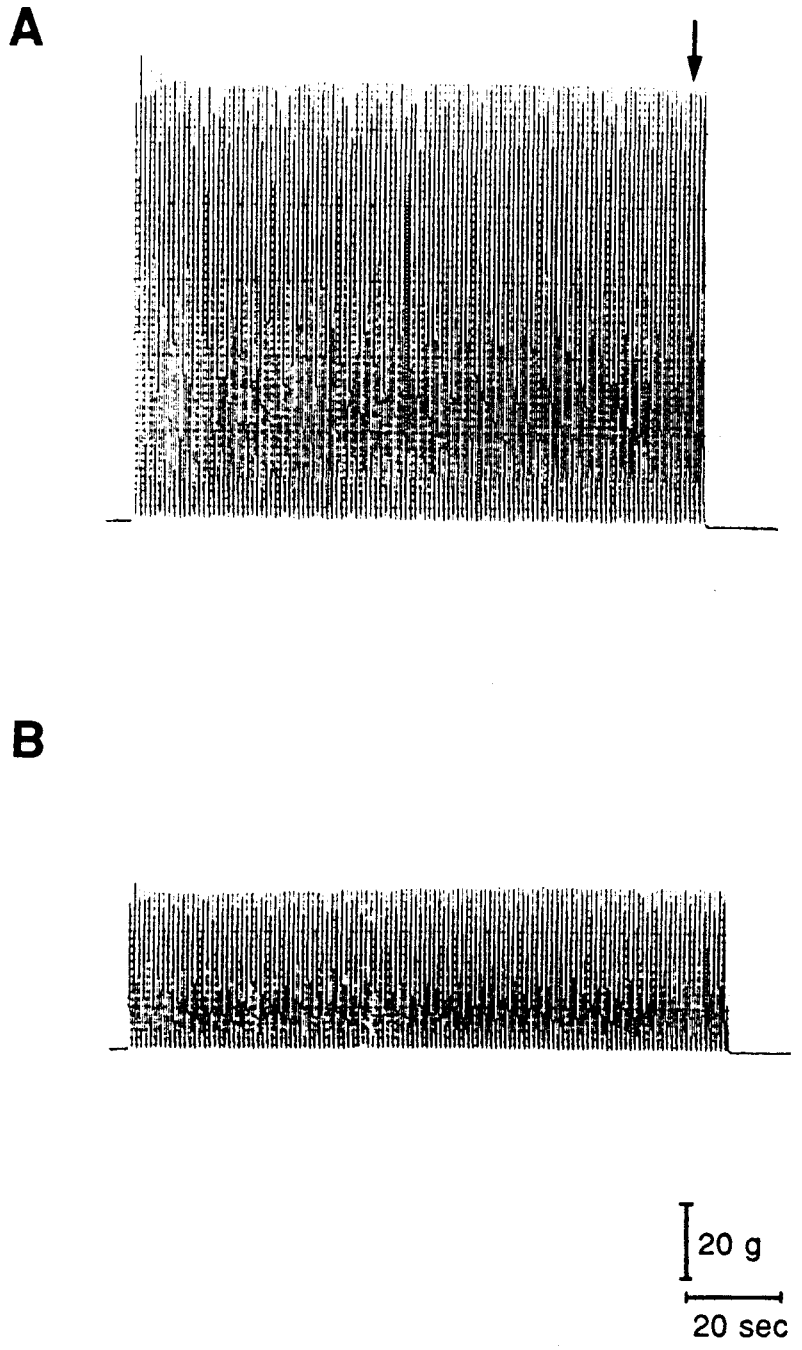


Figure 8 : Tracés illustrant la tension développée par le muscle soleus de rat au cours du test de fatigue (cf "Matériels et Méthodes").

A : muscle soleus de rat contrôle ;

B : muscle soleus de rat après 15 jours de suspension.

L'index de fatigue correspond au rapport de l'amplitude de la tension développée lors de la 120° réponse (↓) sur l'amplitude de la première.

Bien que la tension développée par le muscle soleus de rat suspendu (B) soit nettement inférieure à celle développée par le muscle soleus de rat contrôle (A), les valeurs de l'index de fatigue sont comparables.

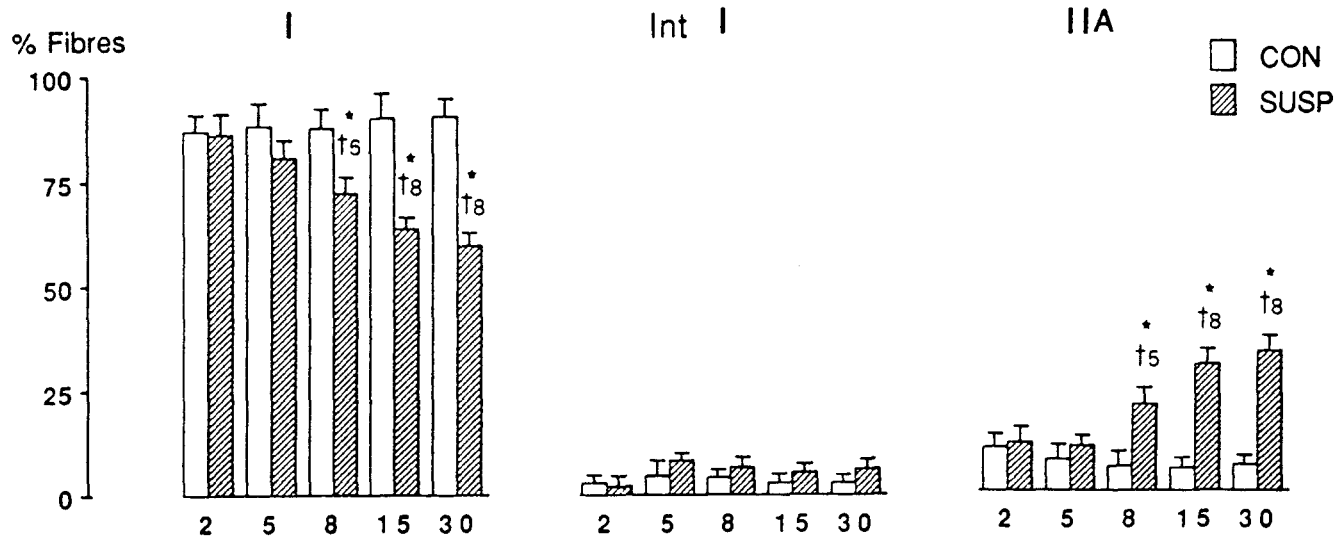


Figure 9 : Variations de la composition en types de fibres (I, Int I, IIA) du muscle soleus de rat en fonction des différentes durées de suspension (2 à 30 jours)

* indique une différence significative avec les valeurs du groupe contrôle correspondant.

†x indique une différence significative avec les valeurs du groupe suspendu pendant x jours.

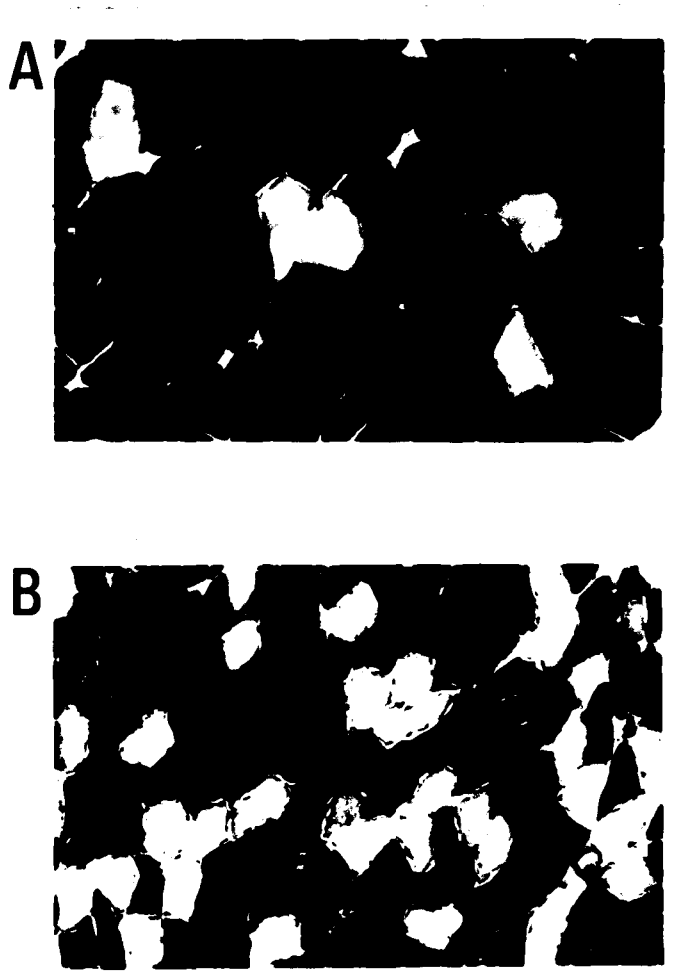


Figure 10 : Coupes transversales du muscle soleus de rat colorées grâce à la technique de myosine ATPase. Les fibres de type I sont colorées en noir, les fibres de type Int I en gris et les fibres de type IIA en blanc. Grossissement : X 52.

A : Muscle soleus de rat contrôle ;
B : Muscle soleus de rat après 15 jours de suspension.

Comparativement aux animaux contrôles (A), on observe après suspension (B) une forte augmentation du nombre de fibres de type IIA, ainsi qu'une diminution de la surface des différents types de fibres.

Après 8 jours de suspension, la proportion des fibres de ce type est multipliée par 3,5 comparativement aux valeurs du groupe contrôle apparié. Cette augmentation se poursuit et se stabilise après 15 jours de suspension : à ce stade, le muscle soleus est alors composé de 30 % de fibres de type IIA, alors que les muscles soleus des lots contrôles n'en contiennent qu'environ 7 à 8 %. Parallèlement, la proportion des fibres de type Int I double après 5, 15 et 30 jours de suspension. La figure 10 illustre la diminution du pourcentage des fibres de type I, et l'augmentation concomittante de celui des fibres de type IIA à J15.

II - DISCUSSION

Nos résultats mettent en évidence l'évolution des caractéristiques morphologiques, contractiles et histochimiques du muscle soleus après 2, 5, 8, 15 et 30 jours de suspension. Nous discuterons essentiellement des résultats se rapportant au développement de l'atrophie, aux variations de force et aux modifications du typage musculaire.

A - DEVELOPPEMENT DE L'ATROPHIE

Le premier résultat qui ressort de cette étude concerne le développement de l'atrophie musculaire. Entre 2 et 5 jours de suspension, la masse du muscle soleus commence à diminuer, et, à 5 jours, la chute atteint 16 %. Puis celle-ci progresse

régulièrement, le degré d'atrophie atteignant un maximum après le 15ème jour de suspension. La masse du muscle soleus est, à ce stade, de 39 % inférieure à celle des rats appartenant aux lots contrôles correspondants. Lorsque la masse du muscle est rapportée à la masse du rat, il apparaît que 66 % de l'atrophie a lieu au cours de la première semaine, résultat en accord avec ceux d'autres études (Mussachia et coll., 1983 ; Templeton et coll., 1984). Cette diminution de masse musculaire n'est pas due à une disparition de fibres musculaires, puisqu'il est démontré que le nombre de fibres n'est pas modifié en conditions de suspension (Templeton et coll., 1988). L'atrophie semble en fait résulter de la diminution de la surface de section transversale des différentes fibres musculaires. Cette diminution de la surface des fibres semble être liée à la diminution de la quantité de protéines myofibrillaires dans le muscle soleus pendant la suspension. Les mécanismes évoqués sont la diminution de la synthèse des protéines et/ou l'augmentation de leur dégradation (Booth et Seider, 1979 ; Thomason et coll., 1987).

De plus, il est intéressant de noter que, si le caractère progressif du développement de l'atrophie, au cours de la première semaine de suspension, est lié à la diminution de surface des différents types de fibres, l'atrophie qui continue à se développer au cours de la seconde semaine (de J8 à J15) est uniquement due à la diminution préférentielle de la surface des fibres de type I. L'atrophie des fibres de type rapide (IIA) se stabilise en effet plus rapidement (à J8) que celle des fibres de type I, et à un niveau inférieur (- 25 % pour les fibres IIA, - 47 % pour les fibres I). Cette différence d'évolution démontre que les fibres de type rapide sont

moins affectées par les conditions de suspension. Plusieurs études décrivent à ce propos que la masse des muscles de type rapide tel que l'EDL, composé majoritairement de fibres IIA et IIB, n'est que peu ou pas diminuée dans ces conditions (Desplanches et coll., 1987 ; Musacchia et coll., 1983). L'atrophie progressive du muscle soleus du rat suspendu et sa stabilisation après 15 jours, peuvent être considérées comme un phénomène d'adaptation du muscle aux nouvelles conditions qui lui sont imposées.

B - DIMINUTION DE LA FORCE DEVELOPPEE PAR LE MUSCLE SOLEUS

En conditions de suspension, la diminution de la force de la secousse (P_t) et de la tension tétanique (P_0) est initiée entre le 2ème et le 5ème jour. Cette chute est progressive et se stabilise après 15 jours de suspension. Ces diminutions suivent un décours temporel identique à celui observé pour les modifications morphologiques. Les pertes de force du muscle soleus sont donc étroitement corrélées à la diminution de la masse musculaire, et donc à la perte de protéines myofibrillaires (Booth et Seider, 1979 ; Thomason et coll., 1987). Néanmoins, nos résultats montrent également que, après 15 jours de suspension, P_0 chute de façon plus importante que P_t, comme l'atteste l'augmentation du rapport P_t/P_0 dans le groupe J15. La diminution de P_0 à ce même stade de la suspension (- 76 %) est plus importante que celle de la masse musculaire (- 40 %) ou que celle de la surface de section transversale des fibres musculaires (de - 18 % à - 47 %, selon les

types de fibres). Cette évolution différentielle entre P_0 et la masse du muscle a été également observée par d'autres équipes après 7 jours (Pierotti et coll., 1990) et 28 jours (Winiarski et coll., 1987) de suspension. Elle pourrait s'expliquer par une diminution de la force développée par chaque pont actine-myosine s'ajoutant à la perte de protéines contractiles (Thomason et coll., 1986).

C - TRANSFORMATION DU MUSCLE SOLEUS

Les conditions de suspension modifient les différentes propriétés du muscle soleus qui le caractérisaient comme muscle lent. En effet, le temps de contraction (TC) et le rapport P_{20}/P_0, diminuent rapidement, dès le début de la suspension, et se stabilisent après une semaine de suspension. Les valeurs obtenues tendent vers celles obtenues pour des muscles de type rapide. De plus, d'autres études ont montré que la vitesse maximale de raccourcissement (V_{max}) du muscle soleus augmente après une et deux semaines (Fitts et coll., 1986) ou 4 semaines (Diffee et coll., 1991) de suspension. Des études réalisées dans le laboratoire démontrent également que les fibres musculaires du muscle soleus acquièrent, après 15 jours de suspension, des propriétés fonctionnelles modifiées en direction de celles normalement observées dans les fibres de muscle rapide (Stevens et coll., 1990). Cette évolution des propriétés contractiles du muscle soleus vers celles d'un muscle plus rapide est en étroite corrélation avec les modifications de la proportion des différents types de fibres. Au

cours de la suspension, on observe en effet une diminution rapide du pourcentage de fibres lentes (I) avec une augmentation concomittante de celui des fibres rapides (IIA). Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par d'autres équipes (Desplanches et coll., 1987 ; Templeton et coll., 1988). Puisqu'il est démontré que le nombre total de fibres n'est pas modifié au cours de la suspension (Templeton et coll., 1988), l'augmentation du pourcentage de fibres de type IIA semble être la conséquence d'une conversion de fibres lentes en fibres intermédiaires ou rapides, plutôt qu'une disparition sélective des fibres lentes et/ou une synthèse de fibres rapides à partir de cellules satellites. La réalité de cette transformation de typage des fibres au cours de la suspension est corroborée par l'augmentation de l'expression des isoformes de myosine de type rapide (chaînes lourdes et légères) dans les fibres du muscle soleus : après 15 jours de suspension, 40 % des fibres (contre 10 % pour le muscle soleus contrôle) expriment les isoformes IIA-IIX, normalement rencontrées dans les fibres rapides (Cordonnier et coll., 1992).

La transformation du typage du muscle soleus n'a pas eu d'influence sur l'index de fatigue. Ce résultat est en accord avec le remplacement des fibres de type I par des fibres IIA, qui sont également résistantes à la fatigue. De plus, des travaux mettent en évidence d'une part, que la concentration en mitochondries intermyofibrillaires est maintenue (Riley et coll., 1990) ou augmentée (Desplanches et coll., 1990a) après suspension et d'autre part, une activité inchangée ou même plus élevée de l'enzyme succinate déshydrogénase dans les fibres du muscle soleus de rat suspendu (Hauschka et coll., 1987).

En conclusion, nous avons confirmé que les différentes propriétés morphologiques, contractiles et histochimiques du muscle soleus sont modifiées en conditions de suspension. Ces modifications apparaissent très tôt, entre le second et le cinquième jour de suspension. La chute de masse et de force ne se stabilisent qu'après deux semaines de suspension, tandis que la transformation du muscle soleus en un muscle de type plus rapide se stabilise après 8 jours. Comme nous l'avons mentionné dans le chapitre d'Introduction, les mécanismes régissant ces différentes modifications ne sont pas encore définis à l'heure actuelle.

Dans la suite de ce travail, nous essaierons de déterminer la part de l'intervention du système nerveux dans les modifications du muscle soleus de rat suspendu. Le chapitre suivant est par conséquent consacré à l'étude des caractéristiques du message nerveux moteur en condition de suspension.

2ème PARTIE

MISE EN EVIDENCE DU ROLE DE L'INNERVATION DANS L'ADAPTATION STRUCTURALE ET FONCTIONNELLE DU MUSCLE SOLEUS EN CONDITIONS DE MICROGRAVITE SIMULEE

- I -

MISE EN ÉVIDENCE DE LA PERTURBATION DU MESSAGE NERVEUX MOTEUR EN CONDITIONS DE MICROGRAVITÉ

Cette étude a consisté en l'analyse de différentes caractéristiques de l'activité électromyographique globale (EMG) du muscle soleus de rat, enregistrée sur le même rat avant et au cours de la suspension. Cette activité EMG peut être considérée comme le reflet de la décharge des motoneurones innervant le muscle soleus.

I - RESULTATS

A - ACTIVITE EMG DU MUSCLE SOLEUS DE RAT EN CONDITIONS TERRESTRES

Un enregistrement caractéristique de l'activité EMG du muscle soleus de rat en situation normale (pattes reposant sur le sol) est présenté sur le tracé A de la figure 11. Le muscle soleus présente essentiellement une activité EMG de type tonique. En effet, on enregistre principalement (74 % de la durée de l'enregistrement) de longues décharges d'activité de type tonique (T) durant en moyenne 110 secondes. Entre ces décharges toniques ou pendant ces décharges, on enregistre également des décharges d'activité de type phasique (P). Ces décharges sont de courte durée, de l'ordre de deux secondes et leur durée totale représente 2 % de la durée totale de l'enregistrement. Enfin, il faut noter la présence de silence électrique (S) dont la durée totale représente 20 à 24 % de la durée totale de l'enregistrement.

B - ACTIVITE EMG DU SOLEUS EN MICROGRAVITE

1. Microgravité simulée

La figure 11B illustre une séquence représentative de l'évolution de l'activité EMG du soleus au moment de la suspension. Dès l'élévation du train postérieur du rat, l'activité tonique s'interrompt et un silence électrique s'installe. Dans les heures qui

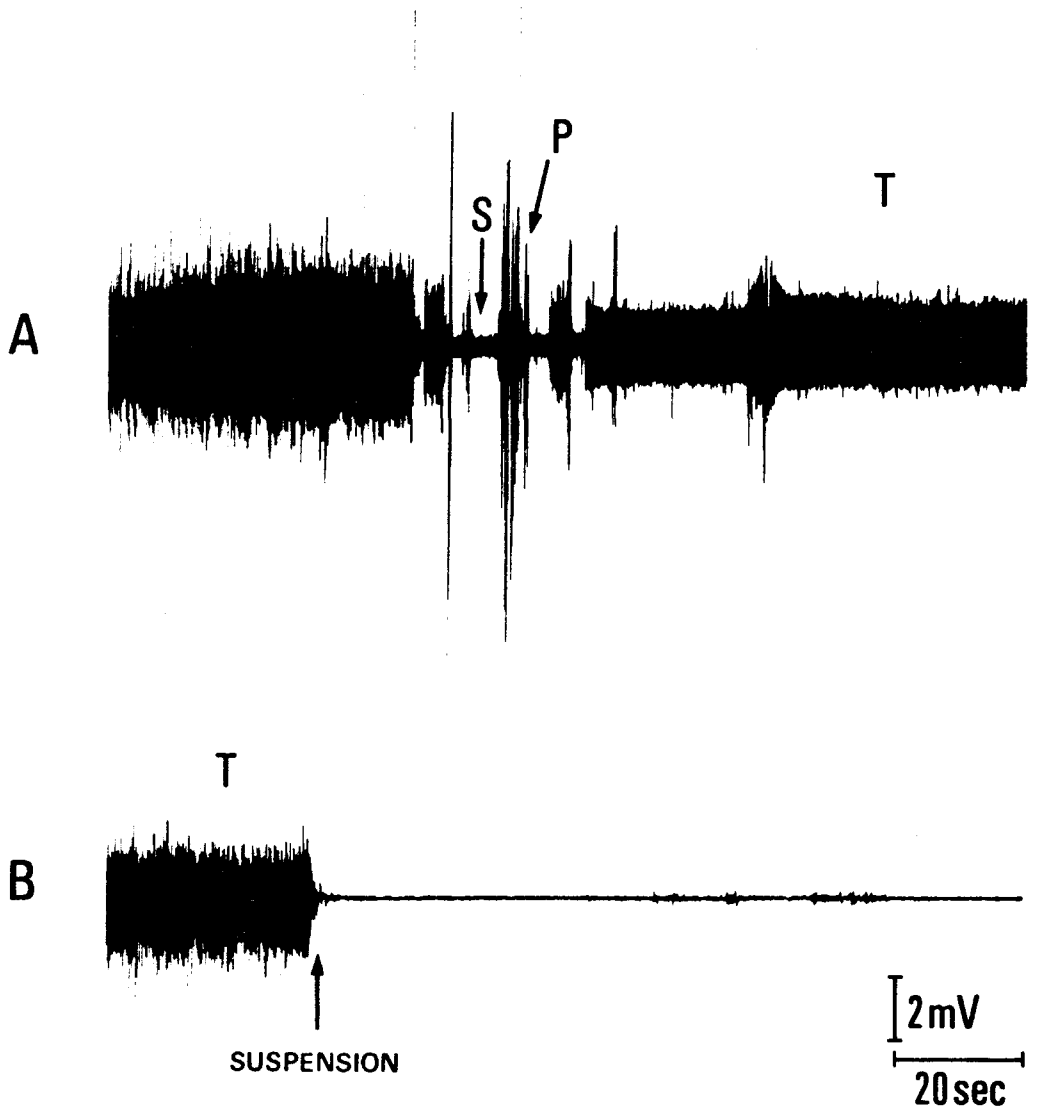


Figure 11 : Activité électromyographique globale (EMG) du muscle soleus de rat.

A : Activité EMG normale enregistrée le jour avant la suspension. On note la présence de décharges de type tonique (T), de décharges de type phasique (P), et de périodes de silence électrique (S).

B : Activité EMG enregistrée le jour de la suspension (J0). On remarque un arrêt immédiat de la décharge de type tonique (T) dès que l'animal est suspendu.

suivent la suspension, des salves de potentiels de courte durée sont cependant à nouveau enregistrées. Au cours des jours suivants, on enregistre une activité EMG présentant des caractéristiques différentes de celles décrites sur l'animal avant la suspension. Les tracés présentés sur la figure 12 correspondent aux enregistements obtenus un jour après (tracé A), 3 jours après (tracé B) et 6 jours après (tracé C) la suspension. Sur ces enregistrements, on note la présence de décharges de type tonique (T), de type phasique (P) et de silences électriques entre ces types de décharge. L'analyse des tracés A et C de la figure 12 montre clairement que le nombre de décharge de type tonique augmente en fonction de l'augmentation de la durée de la suspension. On observe également une augmentation du nombre de décharges du type phasique (Tracé B de la figure 12).

L'évolution du pourcentage total d'activité EMG (durée cumulée d'activité ramenée à la durée de l'enregistrement), enregistrée sur un même rat avant et pendant la suspension, est présentée à la figure 13. Ce pourcentage passe de 76 % le jour précédant la suspension (J-1) à 15 % le jour de la suspension (J0). Après la suspension, on observe une récupération progressive de l'activité totale EMG (J0 $\rightarrow$ J9). En effet, une journée après la suspension (J1) le pourcentage d'activité EMG est de 28 % ; il atteint 65 % après 9 jours, valeur proche de celle obtenue sur le muscle soleus (76 %) du même rat le jour précédant la suspension. Sur la figure 14 sont représentées en A, l'évolution des pourcentages respectifs des décharges de type tonique, phasique et des périodes de silence avant et pendant la suspension. En ce qui concerne les décharges de type tonique, on observe le jour de la

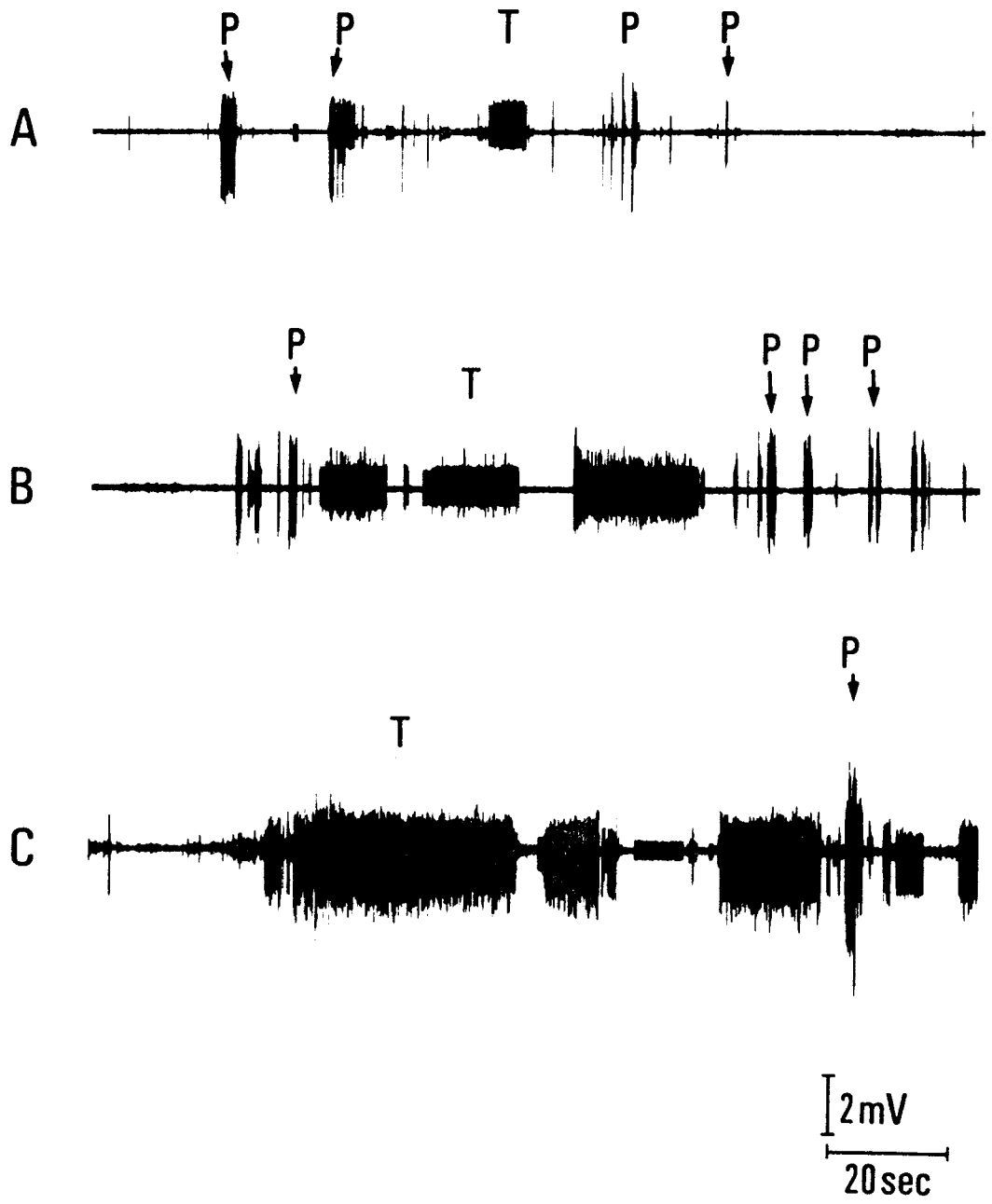


Figure 12 : Activité électromyographique globale (EMG) du muscle soleus de rat.

A : Activité EMG enregistrée après 1 jour de suspension. Comparativement à l'activité EMG enregistrée sur l'animal contrôle (cf figure 11A), on enregistre principalement des décharges de type phasique (P).

B et C : Activité EMG enregistrée après 3 jours (B) et après 6 jours (C) de suspension. On observe de nombreuses décharges de type phasique (P) et la réapparition de décharges de type tonique (T). La durée de ces décharges (T) est néanmoins inférieure à celle des décharges du même type enregistrées sur l'animal contrôle (cf figure 11A).

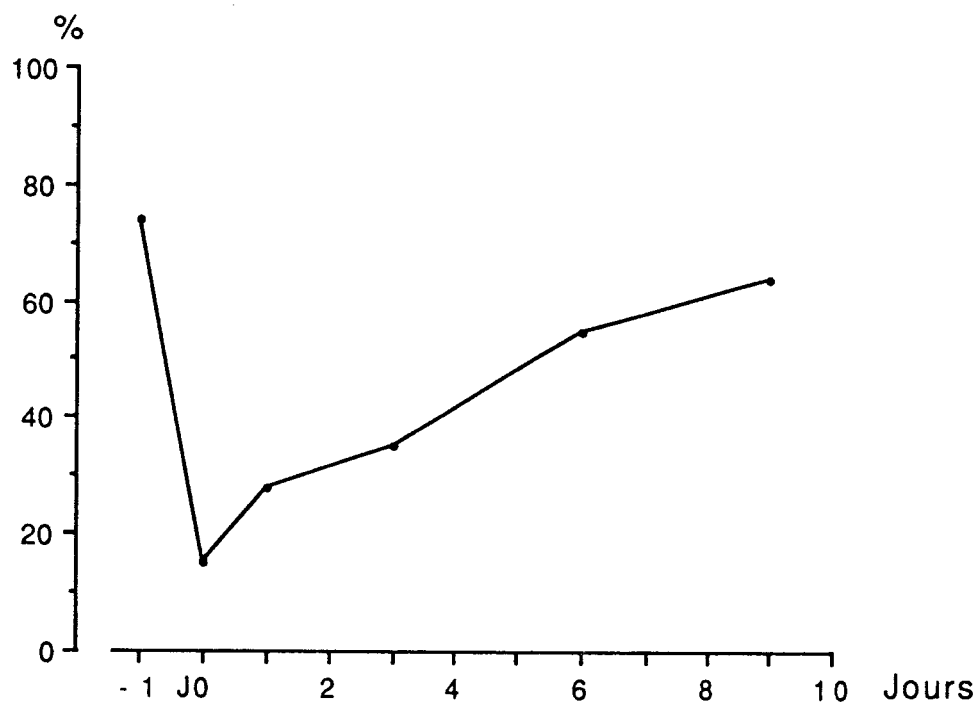


Figure 13 : Evolution du pourcentage (%) de l'activité électromyographique globale (activités toniques et phasiques) avant (J-1) et pendant (J0 → J9) la suspension.
100 % correspondent à la durée totale de l'enregistrement.

En ordonnée : % d'activité électromyographique.
En abscisse : Période de pré- et post-suspension.
J0 indique le jour de la suspension.

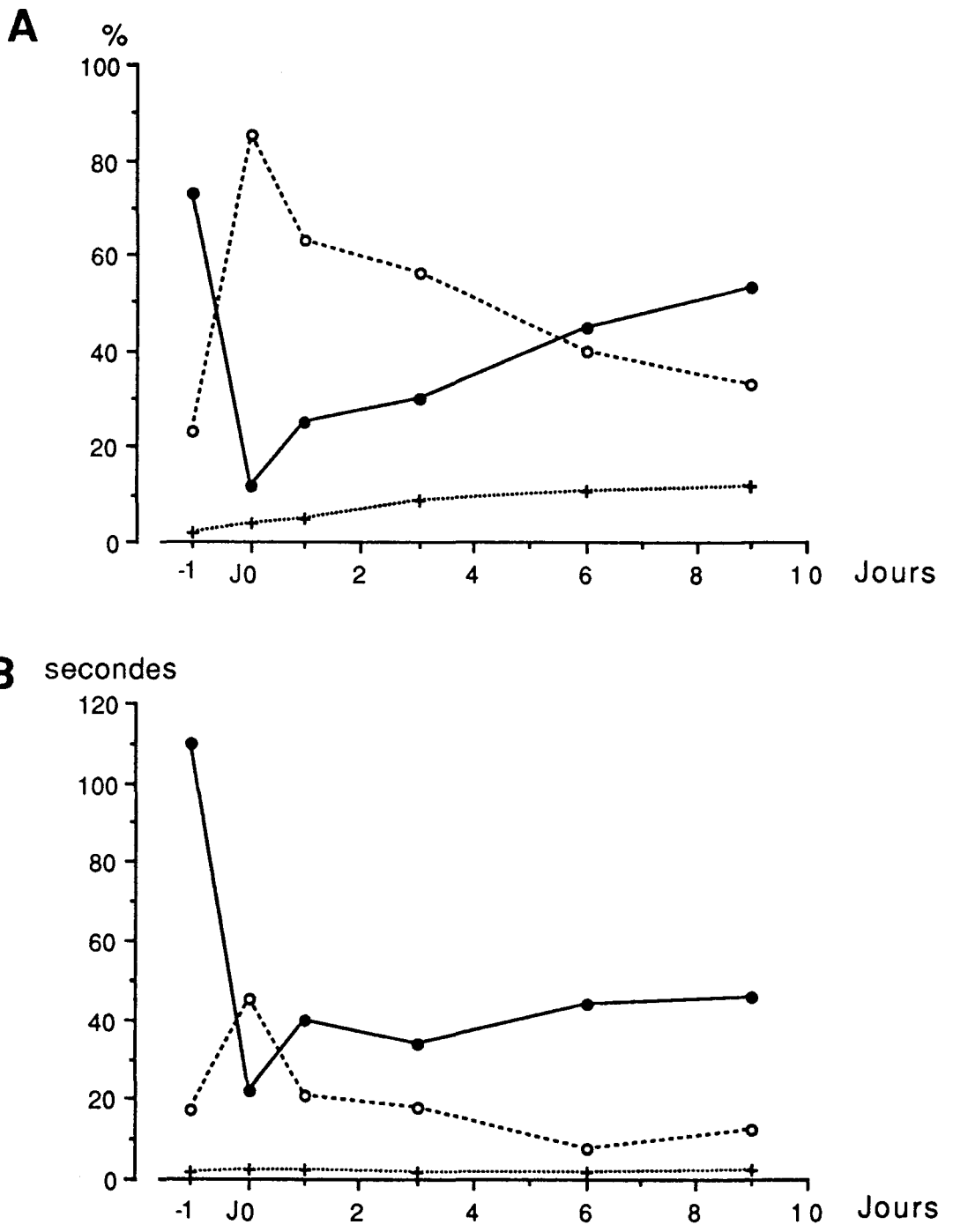


Figure 14 : Evolution du pourcentage (%) de l'activité électromyographique (A), et de la durée moyenne (B) des décharges de type tonique (—●—), de type phasique (·····+·····), ainsi que des périodes de silence (---o----), en conditions de pré- et post-suspension représentées en abscisse.
J0 indique le jour de la suspension.

suspension une diminution très importante de ce pourcentage. Dans les jours qui suivent, la valeur du pourcentage augmente progressivement, passant de 12 % (J0) à 53 % (J9). Le pourcentage d'activité de type phasique montre au contraire une augmentation progressive constante après le jour de suspension. Les valeurs sont respectivement 2 % à J-1, 4 % à J0 et 12 % à J9. Après la suspension, l'augmentation du pourcentage d'activité phasique, et la récupération progressive du pourcentage d'activité tonique entraînent une diminution du pourcentage des périodes de silence observées principalement le jour de la suspension.

Sur cette même figure, nous avons représenté en B, l'évolution de la durée moyenne de chaque type d'activité (tonique - phasique - périodes de silence). Les durées moyennes des décharges de type phasique sont comparables avant et pendant la suspension. La moyenne est de l'ordre de deux secondes. La durée des silences électriques avant le jour de la suspension est de l'ordre de 17 secondes, elle augmente à 45 secondes le jour de la suspension puis se stabilise entre 10 et 20 secondes de J1 à J9. La durée moyenne des décharges de type tonique passe de 110 secondes le jour avant la suspension à 22 secondes le jour de la suspension. Cette durée se stabilise à une valeur proche de 40 secondes dans les jours suivants (J2 à J9).

2 - Microgravité réelle

Les tracés de la figure 15 illustrent les variations de l'activité EMG du muscle soleus de rat en conditions de microgravité réelle. Le tracé A est obtenu au cours d'un vol parabolique normal (0G), le tracé B est obtenu au cours de

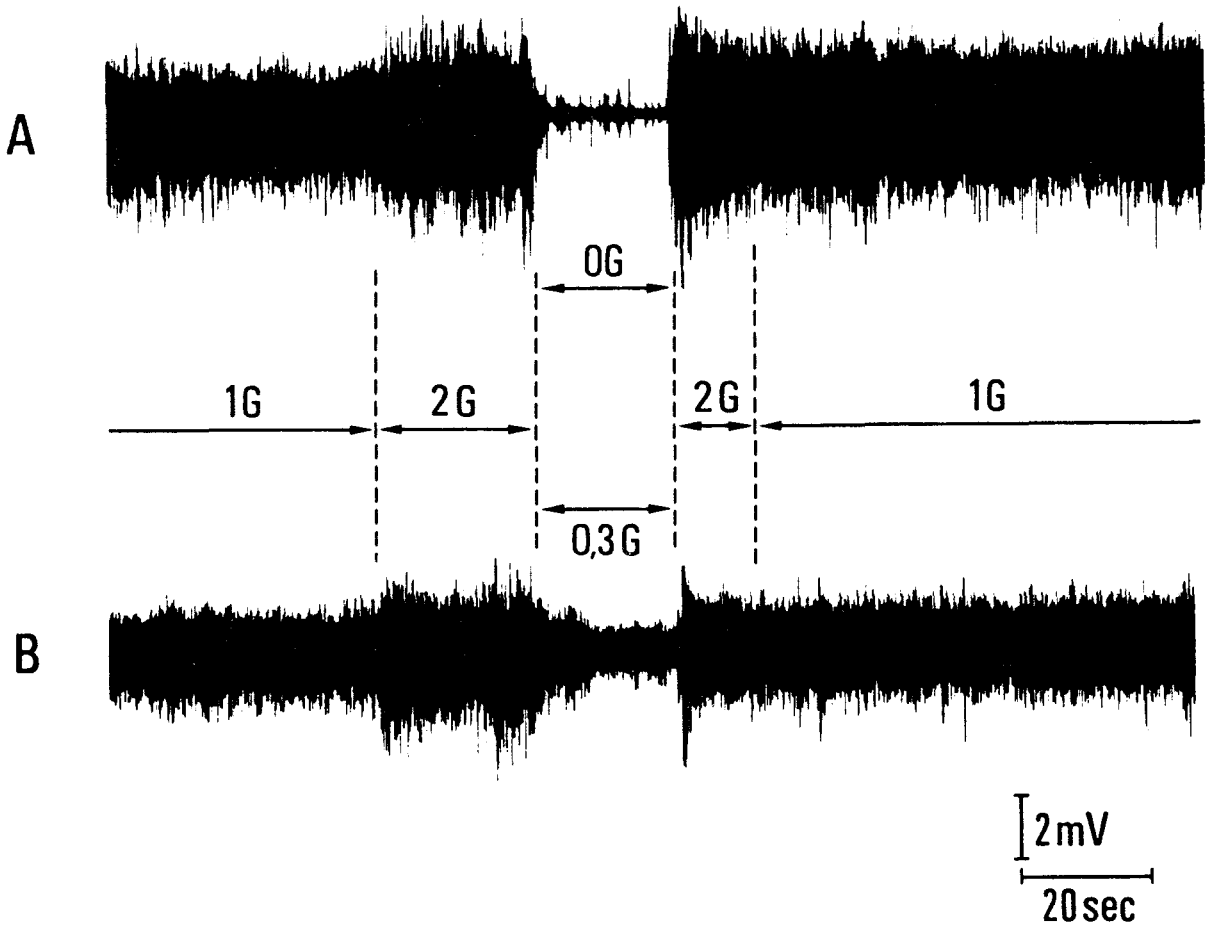


Figure 15 : Activité électromyographique globale (EMG) du muscle soleus de rat en conditions de microgravité réelle (vol parabolique).

A : Vol parabolique normal. On note un silence électrique quasi-total pendant la phase de microgravité (0G). Comparativement à la période de gravité normale (1G), on observe la présence de potentiels de grande amplitude pendant les phases d'hypergravité (2G).

B : Vol parabolique 0,3G. L'activité EMG enregistrée pendant les phases 1G et 2G est identique à celle du tracé A. On enregistre une activité EMG continue et diminuée pendant la phase 0,3G.

paraboles effectuées à 0,3 G. En A, pendant la phase de gravité normale (1G), l'activité EMG du muscle soleus présente les caractéristiques classiques d'une activité EMG de type tonique. Pendant la phase d'hypergravité précédant la parabole (2G), l'activité EMG est renforcée : on enregistre des potentiels de plus grande amplitude. Au cours de la phase de microgravité réelle (0G), on observe une inhibition quasi totale de l'activité EMG. Seuls quelques potentiels subsistent. L'analyse de la bande vidéo enregistrée pendant le vol montre que ces potentiels apparaissent systématiquement lorsque les pattes postérieures du rat (qui flotte dans sa cage) entrent en contact avec les parois. Après la phase de microgravité, l'activité EMG présente les caractéristiques décrites lors de la phase d'hypergravité (2G), puis retrouve les caractéristiques d'une activité normale (1G). En B, l'activité EMG en phase 1G et en phase 2G est comparable à celle présentée sur le tracé A. Par contre, pendant la phase 0,3G, l'activité EMG persiste, les potentiels sont de moindre amplitude. L'analyse de la bande vidéo démontre que la persistance de l'activité EMG est en relation avec le fait que l'animal ne flotte pas dans sa cage, mais qu'au contraire, les pattes postérieures sont restées en contact avec le plancher, le corps étant légèrement soulevé.

Sur la figure 16, sont représentés les histogrammes cumulés de fréquence d'apparition des potentiels unitaires enregistrés lors de cinq paraboles en fonction de leur amplitude en mV. La durée de l'analyse est fixée à 10 secondes pendant chaque phase du vol. Sur l'histogramme A (en condition de gravité normale : 1G), on observe un grand nombre de potentiels dont l'amplitude moyenne (crête à crête) est de 3 mV. En B, correspondant aux

phases d'hypergravité (2G), on note la présence de potentiels de grande amplitude, supérieure à 8 mV. Au contraire, en C (phase de microgravité : 0G) seuls quelques potentiels de faible amplitude (1-2 mV) sont enregistrés.

II - DISCUSSION

Nos résultats montrent que l'activité EMG du muscle soleus de rat, activité que l'on peut considérer comme étant le reflet de la décharge des motoneurones innervant ce muscle, est considérablement modifiée en situation de microgravité simulée et en situation de microgravité réelle.

En microgravité simulée, une suppression de l'activité EMG est observée dès que l'animal est placé en conditions d'hypodynamie et d'hypokinésie. La durée du silence électrique observé le premier jour de la suspension est variable suivant les animaux. Cependant, dans les jours qui suivent la suspension, nos résultats montrent la réapparition progressive d'une activité EMG présentant des caractéristiques différentes de celle enregistrée sur le même animal avant la suspension. En effet, en termes de pourcentage global d'activité EMG, celui obtenu pendant la période d'enregistrement (4 h) le jour précédant la suspension est comparable au pourcentage obtenu lors du neuvième jour après la suspension. On assiste donc à une récupération progressive de l'activité EMG. Cependant, pendant la période de suspension, l'activité EMG acquiert de nouvelles caractéristiques temporelles de décharge. On enregistre toujours des décharges de type tonique

mais de durée inférieure à celles enregistrées sur le même animal le jour précédant la suspension. Leur fréquence d'apparition est plus élevée. De plus, les décharges d'activité de type phasique apparaissent également plus fréquemment en conditions de suspension (augmentation du pourcentage d'activité phasique sans modification de la durée de ces décharges). L'activité EMG du muscle soleus de rat mis en suspension présente donc un schéma temporel ayant des ressemblances avec les caractéristiques de décharge des motoneurones innervant des unités motrices de type rapide (Hennig et Lømo, 1985). Ces modifications de l'activité EMG peuvent être considérées comme un phénomène adaptatif induit par les nouvelles conditions extérieures imposées au soleus par le protocole de la suspension. En effet, le muscle soleus est un muscle postural, à fonction antigravitaire exclusivement. Cette fonction nécessite donc une activité soutenue, caractérisée par les décharges d'activité EMG de type tonique. L'élévation du train postérieur du rat déleste le soleus de la charge corporelle, qui perd par conséquent sa fonction première. Après quelques jours d'adaptation dans cette nouvelle situation, le muscle soleus n'est activé qu'au cours de mouvements de grattage, d'extensions plantaires. Des décharges d'activité EMG sont cependant enregistrées sans mouvement particulier de la patte. Cette activité correspond vraisemblablement à la mise en jeu d'un nombre très réduit d'unités motrices, et n'entraîne pas de mouvement du fait de l'élasticité musculaire et tendineuse, ou de l'inertie que représente la masse des éléments osseux et des parties molles. Ainsi le nouveau type d'activité EMG décrit ci-dessus, qui se stabilise après 8 à 10 jours de suspension, est en parfaite corrélation avec les

nouvelles conditions imposées au soleus. Cette nouvelle activité présente des caractéristiques de décharge ayant des ressemblances avec l'activité des muscles impliqués dans le mouvement, muscles de type rapide.

Nos résultats concernant l'activation du muscle soleus au cours de la suspension sont en parfaite adéquation avec ceux présentés par d'autres auteurs dans des conditions identiques. En effet, les travaux d'Alford et coll. (1987) montrent également que l'activité EMG globale du soleus est significativement réduite de 91 % le premier jour de la suspension, puis récupère progressivement pour atteindre 81 % de son activité normale au 7ème jour. Riley et coll. (1990) observent également une diminution de la durée des trains après 4 et 7 jours de suspension, ainsi qu'une augmentation de l'intervalle de temps séparant les décharges d'activité EMG du muscle soleus. Nos résultats montrent, en outre, la récupération progressive de cette activité EMG au cours de la suspension.

En microgravité réelle, nos résultats mettent également en évidence une disparition immédiate de l'activité EMG dès que la condition de microgravité est réalisée. Il semble de plus que ce soit réellement l'absence du facteur gravité qui soit responsable du silence EMG du muscle soleus puisque des conditions de microgravité imparfaite n'entraînent pas un arrêt quasi-total de la décharge EMG. Ces résultats obtenus sur l'animal sont à mettre en parallèle avec les résultats obtenus sur l'homme au cours des missions spatiales franco-russes (Salyut 7 en 1982) et franco-américaines (Discovery en 1985). En effet, l'activité EMG des muscles fléchisseurs (tibialis anterior) et des muscles extenseurs

(soleus) a été enregistrée pendant le maintien de la posture en microgravité réelle. Un des résultats les plus caractéristiques de cette étude a consisté en la mise en évidence d'une redistribution de l'activité de ces muscles dans le maintien d'une posture érigée. L'activité des fléchisseurs de la cheville est fortement augmentée, celle des extenseurs au contraire fortement diminuée (Clément et coll., 1984, 1985, 1986 ; Lestienne, 1986). Ces résultats démontrent que le schéma d'activation des différents complexes musculaires, en microgravité réelle, est exactement l'inverse de celui observé en conditions de gravité normale.

En conclusion, l'analyse des caractéristiques de l'activité EMG du muscle soleus de rat montre l'existence de perturbations transitoires en microgravité réelle, et de modifications importantes en microgravité simulée. Dans ce dernier cas, on observe principalement une évolution des décharges de type tonique en décharge de type phasique. La transformation des caractéristiques de l'activité EMG en microgravité simulée pourrait donc être un des facteurs intervenant dans le déclenchement et le développement de l'atrophie musculaire dont nous avons précédemment décrit les caractéristiques.

Les chapitres suivants seront donc consacrés à l'étude du rôle des interactions nerf-muscle dans le développement de l'atrophie musculaire et de ses caractéristiques.

- II -

EFFETS DE LA DENERVATION

La première étape dans la recherche d'une participation du système nerveux dans le développement de l'atrophie du muscle soleus au cours de la suspension a consisté à suivre les effets de la dénervation sur les caractéristiques morphologiques, contractiles et histochimiques de ce muscle.

Les effets de la dénervation ont été étudiés après une période expérimentale de 14 jours puisque nous avons montré que l'atrophie peut être considérée comme maximale après cette période. Quatre groupes d'animaux ont été utilisés (Cf Méthodes). Les comparaisons entre les résultats obtenus pour chacun des groupes se font de la façon suivante : CON et DEN ; CON et SUSP ; SUSP et DEN-SUSP ; DEN et DEN-SUSP.

I - RESULTATS

A - DONNEES ANATOMIQUES

Les différentes positions de la patte postérieure du rat observées au cours des 14 jours expérimentaux sont illustrées sur la figure 6. Les rats appartenant au groupe DEN ont une attitude comportementale proche de celle observée chez les rats CON. A l'issue d'une période d'adaptation de quatre à cinq jours faisant suite à l'intervention chirurgicale, les pattes postérieures retrouvent une position identique à celle des rats CON, l'angle de la cheville est égal à 30° (Figure 6A). Dans ces conditions, le muscle soleus est en position étirée et supporte, de façon passive, la masse corporelle du rat. Au contraire, les pattes postérieures des animaux DEN-SUSP présentent toujours au cours des 14 jours expérimentaux un angle de la cheville égal à 90°-100° (Figure 6B). Les mouvements passifs de la patte, observés au cours de cette période, sont uniquement dus aux muscles de la cuisse et du bassin. L'angle de la cheville n'est donc pas modifié. La position des pattes postérieures des rats SUSP est identique à celle décrite dans la première partie (Figure 6B).

B - DONNEES MORPHOLOGIQUES

Les données relatives aux propriétés morphologiques sont reportées dans le tableau 5. Les masses corporelles des rats appartenant aux quatre groupes sont équivalentes à la fin de la période expérimentale. Ceci témoigne d'une croissance pondérale normale pour les animaux des quatre groupes. La dénervation et la suspension entraînent un processus d'atrophie musculaire. En effet, la masse du muscle soleus appartenant au groupe DEN est inférieure à celle du soleus CON. Les valeurs de la masse des muscles soleus des groupes DEN, SUSP et DEN-SUSP sont quasiment équivalentes, proches de 76 mg. Une diminution de la valeur du rapport de la masse du soleus sur la masse du rat est également observée. Ce rapport présente une valeur de 0,46 $mg.g^{-1}$ pour les animaux du groupe CON, alors que pour les groupes DEN, SUSP et DEN-SUSP les valeurs sont respectivement de 0,31, 0,30 et 0,30 $mg.g^{-1}$.

Comparativement aux animaux CON, la surface de section transversale du muscle soleus et la surface moyenne des fibres musculaires diminuent dans une proportion équivalente (de l'ordre de 50 %) chez les animaux DEN et chez les animaux SUSP. Pour ces deux paramètres, il n'y a pas de différence significative entre les valeurs des groupes DEN-SUSP et DEN, ni entre celles des groupes DEN-SUSP et SUSP.

La diminution de surface des trois catégories de fibres (I, Int I, IIA) observée chez les animaux du groupe DEN est identique, (proche de 52 %) comparativement aux valeurs du groupe CON. Chez les animaux SUSP, nous retrouvons une évolution identique à celle

	CON	DEN	SUSP	DEN- SUSP
Masse du rat (g)	254 ± 6 (18)	253 ± 8 (13)	257 ± 5 (14)	248 ± 6 (9)
Masse du soleus (mg)	115,9 ± 3,6 (17)	78,3 ± 2,1* (13)	76,6 ± 2,9* (14)	75,2 ± 3,4 (9)
Masse du soleus/ masse du rat ($mg.g^{-1}$)	0,46 ± 0,02 (17)	0,31 ± 0,01* (13)	0,30 ± 0,01* (14)	0,30 ± 0,02 (9)
Surface transversale du soleus (mm^2)	10,1 ± 0,6 (11)	4,5 ± 0,4* (6)	4,9 ± 0,3* (14)	5,4 ± 0,5 (9)
Surface moyenne des fibres (μm^2)	2367 ± 146 (10)	1093 ± 57* (5)	1113 ± 38* (14)	1146 ± 53 (9)
Surface type I (μm^2)	2374 ± 171 (9)	1155 ± 79* (5)	1037 ± 34* (14)	1156 ± 55 (9)
Surface type Int I (μm^2)	1907 ± 114 (8)	851 ± 17* (5)	1046 ± 79* (14)	1168 ± 53‡ (9)
Surface type IIA (μm^2)	2252 ± 138 (9)	1072 ± 160* (5)	1520 ± 64* (14)	1121 ± 61† (9)

Tableau 5 : Caractéristiques pondérales et morphologiques du muscle soleus de rat appartenant aux groupes contrôle (CON), dénervé (DEN), suspendu (SUSP) et dénervé-suspendu (DEN-SUSP). Ces valeurs moyennes sont obtenues après une période de 14 jours dans chaque situation expérimentale. Le chiffre indiqué entre parenthèses correspond au nombre de muscles testés.
* indique une différence significative entre les groupes DEN ou SUSP et le groupe CON.
† indique une différence significative entre les groupes DEN-SUSP et SUSP.
‡ indique une différence significative entre les groupes DEN-SUSP et DEN.

décrite dans la première partie des résultats. La comparaison de la surface des fibres de type I et IIA entre les animaux DEN et DEN-SUSP ne montre pas de différence significative. A l'inverse, la diminution de la surface des fibres de type Int I du groupe DEN-SUSP est significativement inférieure à celle du groupe DEN.

C - PROPRIETES CONTRACTILES

Pour les quatre groupes expérimentaux, les résultats obtenus relatifs aux paramètres de force, aux paramètres indicateurs du type musculaire et à l'endurance sont reportés dans le tableau 6.

1. Paramètres de force

Les enregistrements de la tension tétanique maximale développée par le muscle soleus appartenant aux quatre groupes sont présentés sur la figure 17.

Les données du tableau 6 montrent que les valeurs obtenues pour P_t chez les animaux du groupe DEN ne sont pas significativement différentes de celles des animaux du groupe CON. Le même résultat est obtenu quand on compare les valeurs des groupes DEN et DEN-SUSP. A l'inverse, on observe une chute de la valeur de P_t chez les animaux du groupe SUSP. Cette diminution est significativement différente quand on compare sa valeur aux valeurs obtenues chez les animaux CON et DEN-SUSP (respectivement - 55 % et - 51 %). En ce qui concerne P_0, les résultats montrent une diminution importante chez les animaux

	CON	DEN	SUSP	DEN- SUSP
P_t (g)	24,9 ± 1,4 (18)	24,7 ± 1,1 (13)	11,2 ± 0,5* (14)	22,8 ± 1,5† (9)
P_0 (g)	126,1 ± 5,8 (18)	60,3 ± 1,2* (11)	38,5 ± 1,9* (14)	49,3 ± 0,7†‡ (9)
P_0/masse du soleus ($g.mg^{-1}$)	1,08 ± 0,06 (17)	0,78 ± 0,03* (11)	0,51 ± 0,03* (14)	0,66 ± 0,03†‡ (9)
P_t/P_0 (%)	19,6 ± 0,9 (18)	41,5 ± 2,0* (12)	31,4 ± 1,6* (14)	45,3 ± 3,3† (9)
TC (msec)	37,3 ± 1,2 (18)	53,3 ± 2,5* (13)	27,3 ± 0,7* (14)	52,4 ± 2,5† (9)
T1/2R (msec)	39,5 ± 3,0 (18)	62,3 ± 4,1* (11)	26,9 ± 1,6* (11)	73,7 ± 4,2† (9)
P_{20}/P_0 (%)	71,3 ± 2,0 (18)	86,3 ± 3,1* (12)	58,9 ± 1,8* (14)	89,2 ± 2,5† (9)
IF (%)	90,1 ± 2,1 (11)	91,4 ± 3,6 (12)	92,3 ± 1,7 (10)	91,9 ± 1,7 (7)

Tableau 6 : Propriétés contractiles du muscle soleus de rat appartenant aux groupes contrôle (CON), dénervé (DEN), suspendu (SUSP), et dénervé-suspendu (DEN-SUSP). Ces valeurs moyennes sont obtenues après 14 jours dans chaque situation expérimentale. Le chiffre indiqué entre parenthèses correspond au nombre de muscles testés.

* indique une différence significative entre les groupes DEN ou SUSP et le groupe CON.
† indique une différence significative entre les groupes DEN-SUSP et SUSP.
‡ indique une différence significative entre les groupes DEN-SUSP et DEN.

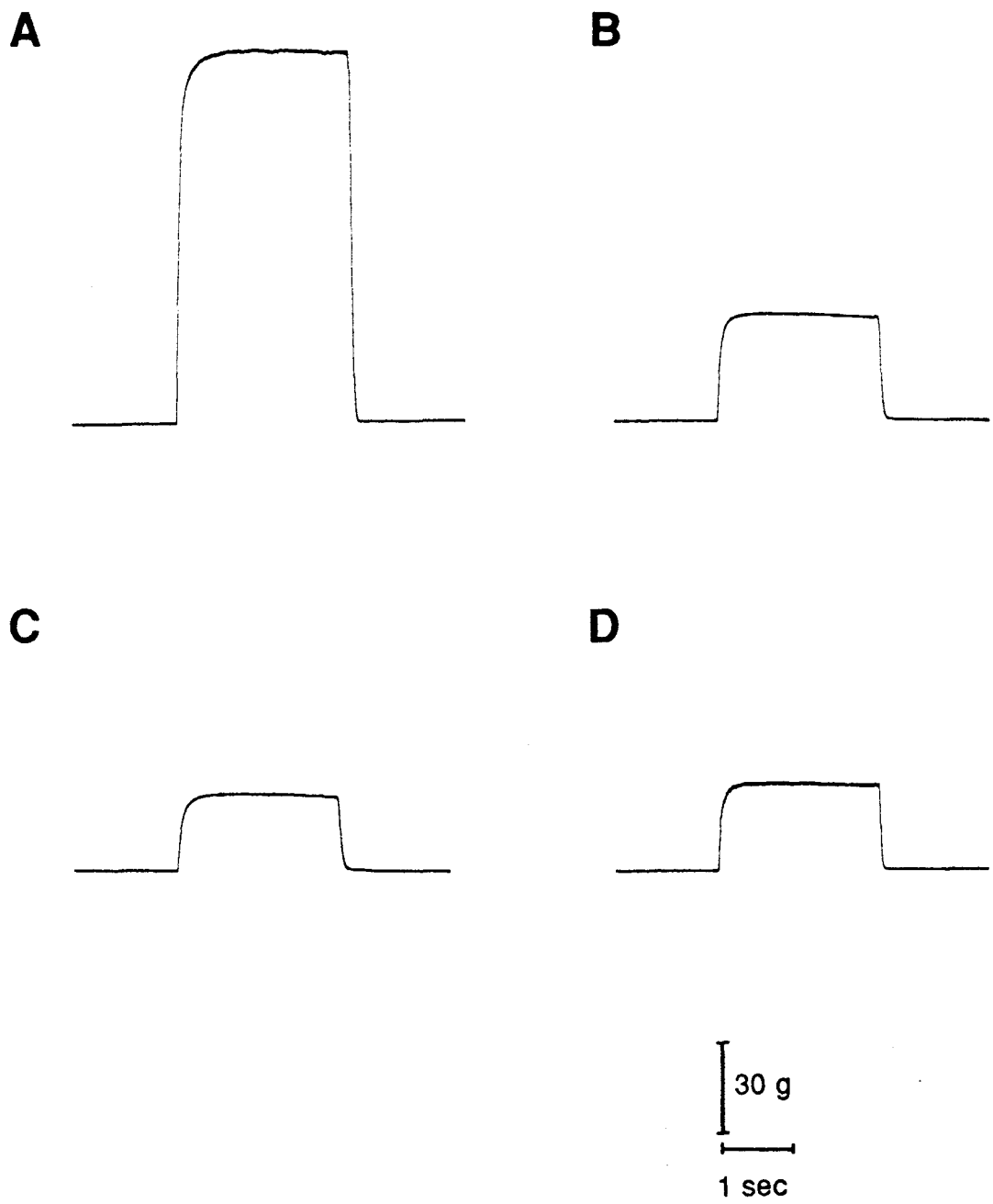


Figure 17 : Tracés illustrant les tensions développées par le muscle soleus de rat lors de tétanos parfaits.

A : Muscle soleus de rat contrôle ;
B : Muscle soleus de rat après 14 jours de dénervation ;
C : Muscle soleus de rat après 14 jours de suspension ;
D : Muscle soleus de rat après 14 jours de dénervation-suspension.

Comparativement aux tracés obtenus chez les animaux contrôles (A), les tensions développées en B, C et D ont des amplitudes nettement inférieures.

Les échelles sont identiques pour les quatre enregistrements.

DEN (- 52 %) comparativement aux animaux CON. Les valeurs obtenues pour P_0 chez les animaux du groupe DEN-SUSP sont significativement inférieures à celles des animaux du groupe DEN (- 18 %) mais toujours significativement supérieures à celles des animaux du groupe SUSP (+ 28 %). Les mêmes résultats sont obtenus pour les variations des valeurs du rapport P_0/masse du soleus.

Les valeurs du rapport P_t/P_0 (exprimées en pourcentage) sont supérieures chez les animaux des groupes DEN, SUSP et DEN-SUSP (41 %, 31 % et 45 %) par rapport à celle des animaux du groupe CON (19 %). Une différence significative est observée entre les valeurs des groupes CON et DEN, des groupes CON et SUSP et des groupes SUSP et DEN-SUSP.

2. Paramètres indicateurs du type musculaire

La valeur du TC mesuré chez les animaux du groupe CON est de l'ordre de 37 msec. Cette valeur est supérieure chez les animaux des groupes DEN (53 msec) et DEN SUSP (52 msec) mais classiquement inférieure chez les animaux du groupe SUSP (27 msec). Une différence significative est observée entre les valeurs des animaux du groupe CON et celles des animaux du groupe DEN, entre celles des groupes CON et SUSP et celles des groupes SUSP et DEN SUSP. Les mêmes évolutions (augmentation pour les groupes DEN et DEN-SUSP, diminution pour le groupe SUSP) sont observées avec les mêmes degrés de signification, pour les deux autres paramètres étudiés, à savoir le T1/2R et l'indice P_{20}/P_0.

3. Paramètre relatif à l'endurance

Les résultats du tableau 6 montrent que l'index de fatigue IF garde une valeur élevée, proche de 90 % pour les quatre groupes d'animaux.

D - PROPRIETES HISTOCHIMIQUES

Les résultats relatifs aux variations de la composition en fibres du muscle soleus des rats CON, DEN, SUSP et DEN-SUSP sont reportés dans le tableau 7. Des photographies des coupes transversales de muscle soleus appartenant aux quatre groupes expérimentaux sont présentées sur la figure 18.

Après 14 jours de dénervation, on observe une diminution du pourcentage des fibres de type I qui passe de 91 % (rat CON) à 78 % (rat DEN). Cette diminution du pourcentage des fibres I chez l'animal DEN est associée à une augmentation du pourcentage des fibres de type Int I (3 % → 11 %) et du pourcentage des fibres de type IIA (6 % → 12 %). Chez les animaux SUSP, nous retrouvons l'évolution que nous avons déjà décrite dans le chapitre précédent. Comparativement aux animaux CON, on observe une diminution du pourcentage des fibres de type I (91 % → 73 %) au profit d'une augmentation du pourcentage de type II A (6 % → 24 %), les pourcentages des fibres de type Int I étant inchangés, proches de 3 %. Chez les animaux DEN-SUSP, les valeurs trouvées pour chaque catégorie de fibres sont respectivement 89,4 % pour les fibres de type I, 1,9 % pour les fibres de type Int I et 8,7 % pour les fibres de

	CON	DEN	SUSP	DEN- SUSP
Type I (%)	91,2 ± 1,8 (9)	77,7 ± 3,1* (6)	73,4 ± 2,0* (11)	89,4 ± 2,4†‡ (9)
Type Int I (%)	3,1 ± 1,1 (9)	11,0± 4,4* (6)	2,9 ± 1,0 (11)	1,9 ± 0,9‡ (9)
Type IIA (%)	5,7 ± 1,6 (9)	11,6 ± 4,0 (6)	23,7 ± 1,8* (11)	8,7 ± 1,9† (9)

Tableau 7 : Composition en différents types de fibres du muscle soleus de rat appartenant aux groupes contrôle (CON), dénervé (DEN), suspendu (SUSP) et dénervé-suspendu (DEN-SUSP). Ces pourcentages sont obtenus après une période de 14 jours dans chaque situation expérimentale. Le chiffre indiqué entre parenthèses correspond au nombre de muscles testés.

* indique une différence significative entre les groupes DEN ou SUSP et le groupe CON.
† indique une différence significative entre les groupes DEN-SUSP et SUSP.
‡ indique une différence significative entre les groupes DEN-SUSP et DEN.

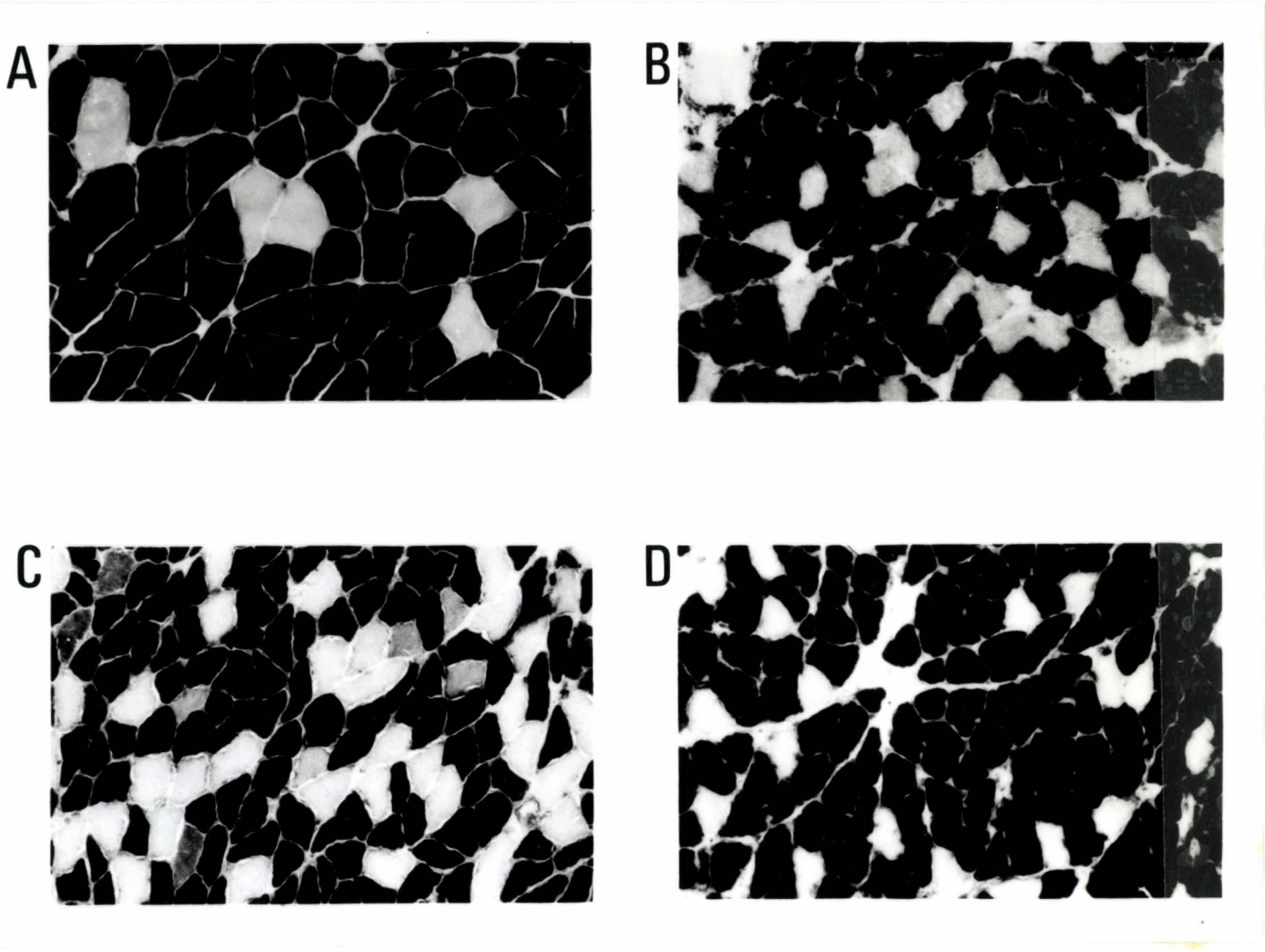


Figure 18 : Coupes transversales du muscle soleus de rat colorées grâce à la technique de myosine ATPase. Les fibres de type I sont colorées en noir, les fibres de type Int I en gris et les fibres de type IIA en blanc. Grossissement : X 52.

A : Muscle soleus de rat contrôle ;
B : Muscle soleus de rat après 14 jours de dénervation ;
C : Muscle soleus de rat après 14 jours de suspension ;
D : Muscle soleus de rat après 14 jours de dénervation-suspension.

Comparativement aux animaux contrôles (A), on note une diminution de la surface des trois types de fibres en B, C et D, et une augmentation du nombre de fibres de type IIA en B et C.

type IIA, valeurs proches de celles obtenues pour le muscle soleus des rats CON.

Pour les fibres de type I, des différences significatives sont observées entre les valeurs des groupes CON et DEN, celles des groupes CON et SUSP, celles des groupes DEN et DEN-SUSP et celles des groupes DEN-SUSP et SUSP. Pour les fibres de type Int I, des différences significatives sont observées entre les valeurs des groupes CON et DEN, et celles des groupes DEN et DEN-SUSP. Enfin, pour les fibres de type IIA, une différence significative existe entre les valeurs des groupes CON et SUSP, et celle des groupes DEN-SUSP et SUSP.

II - DISCUSSION

Nos résultats montrent que la suppression de l'innervation entraîne des modifications des caractéristiques morphologiques, contractiles et histochimiques du muscle soleus de rat, que l'animal soit ou non suspendu. La discussion sera limitée à quelques aspects particuliers de la réponse du muscle à la dénervation. La comparaison entre les résultats obtenus pour le groupe DEN et ceux du groupe DEN-SUSP nous amènera également à parler du rôle possible de la tension musculaire dans le maintien de certaines des caractéristiques musculaires.

L'analyse des résultats morphologiques montre que la valeur de la masse du muscle soleus diminue de façon identique chez les animaux des groupes DEN, SUSP et DEN-SUSP. Nous observons également pour les trois groupes une diminution de la

section transversale du muscle ainsi qu'une diminution, dans des proportions pratiquement équivalentes de la surface moyenne de chaque catégorie de fibres (I, Int I, IIA). Dans ces conditions, la diminution de la masse musculaire peut donc être corrélée aux modifications de la surface des fibres musculaires. De plus, l'analyse de la bibliographie montre que le nombre de fibres musculaires n'est pas modifié, ni en conditions de suspension (Templeton et coll., 1988), ni au cours des premières semaines de dénervation (Gupta et coll., 1989 ; Ansved et Larsson, 1990). On peut donc en conclure que la perte de masse musculaire est principalement due à une diminution du contenu en protéines musculaires. Cette diminution du taux de protéines a en effet été décrite par Booth et Seider (1979) et par Thomason et coll. (1987) sur des animaux mis en conditions de suspension. Ces auteurs suggèrent que le déficit est dû à une diminution de la synthèse protéique et/ou une augmentation de leur dégradation. Un résultat identique est également décrit par Gutmann (1962) sur des rats dénervés.

La réduction de la masse musculaire, observée chez les animaux DEN et DEN-SUSP est comparable à celle observée par d'autres auteurs qui ont étudié les effets de la suppression du message nerveux en utilisant la technique que nous avons employée. Midrio et coll. (1988), et Ohira (1989) décrivent ainsi une sévère atrophie du muscle soleus de rat, respectivement après 5 et 2 semaines de dénervation. Pour ce dernier auteur, l'atrophie musculaire serait directement liée à la perte de la conduction des impulsions nerveuses. Cette hypothèse peut être également retenue dans le cas du développement de l'atrophie musculaire (Spector,

1985 ; Mac Intosh et coll., 1988) qui apparaît lorsqu'on bloque la conduction nerveuse par application de tétrodotoxine (TTX) au niveau du nerf sciatique. La TTX bloque spécifiquement la propagation des influx nerveux moteurs et sensitifs sans porter atteinte au transport axonal (Naharashi, 1974 ; Lavoie et coll., 1977 ; Czeh et coll., 1978). Dans nos conditions de suspension, nous ne pouvons retenir cette hypothèse puisque la chute de la masse musculaire observée chez les animaux SUSP est identique à celle observée chez les animaux DEN et DEN-SUSP.

Nos résultats montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre la valeur de la force de la secousse isométrique (P_t) développée par les animaux du groupe DEN et celle du groupe CON. Le niveau de la force développée par les animaux du groupe DEN-SUSP n'est pas significativement différent de celui des animaux DEN. Le maintien de la force de la secousse est observé dans ces deux groupes alors que les tensions tétaniques (P_0) chutent de façon importante. Cette différence d'évolution entre P_t et P_0 est confirmée par l'augmentation du rapport P_t/P_0 observé dans les groupes DEN et DEN-SUSP. Une augmentation de la valeur de ce rapport considéré comme un indicateur de "l'état actif" du matériel contractile (Hill, 1949 ; Close, 1972) peut traduire une augmentation de cet "état actif".

Cette même évolution du maintien de la tension isométrique pendant la secousse musculaire concomittante d'une chute de la tension tétanique, est également décrite par Gundersen (1985) et Midrio et coll. (1988) sur le muscle soleus de rat après des périodes de 5 jours et 5 semaines de dénervation. Une deuxième

explication de ce phénomène pourrait être en relation avec des modifications dans les caractéristiques du couplage excitation-contraction des fibres musculaires du soleus, suite à la dénervation. Lewis (1972) constate en effet que la durée du potentiel d'action de surface des fibres musculaires dénervées est prolongée, entraînant ainsi une libération plus importante de calcium qui pourraît être à l'origine d'une activation supérieure des protéines contractiles, principalement pendant la secousse isolée. D'autres travaux (Sreter, 1970 ; Finol et coll., 1981) montrent également qu'après dénervation, la capacité du RS à libérer le calcium est augmentée et que la vitesse de recapture de ce calcium est diminuée ; ces deux mécanismes pouvant ainsi être des facteurs intervenant dans le maintien de la tension développée lors de la secousse. Il faut cependant signaler qu'Heiner et coll. (1984) décrivent au contraire une augmentation de la vitesse de recapture du calcium après dénervation.

Une diminution de la valeur du rapport P_0/masse du muscle est observée chez les animaux du groupe DEN et chez les animaux DEN-SUSP. La diminution est plus importante chez les animaux de ce dernier groupe, en raison d'une diminution plus importante de la valeur de P_0. Ceci pourraît être en relation avec la position du muscle observée chez ces animaux. Normalement, le muscle soleus est un muscle tonique, qui intervient dans la régulation de la posture et dans la locomotion. Sa position normale est une position étirée. Chez les animaux DEN, la position étirée est récupérée après une période d'adaptation, et le muscle subit alors les effets des contraintes mécaniques normales exercées lors de la fonction support de la masse corporelle, mais subit à un

degré moindre les effets exercés lors de la locomotion, puisque ces animaux présentent une mobilité réduite. Chez les animaux DEN-SUSP, le muscle est en position raccourcie (intermédiaire) et aucune contrainte mécanique ne s'exerce sur lui du fait des conditions de suspension. Cette absence de contrainte pourrait avoir accéléré la chute de P_0 observée chez ces animaux. Cette hypothèse est étayée par les résultats des expériences de Goldspink (1978) qui montre que l'étirement prolongé d'un muscle dénervé ralentit la diminution de la masse musculaire et le catabolisme des protéines observés classiquement pendant la dénervation.

Comme nous l'avons déjà dit dans la première partie, le muscle soleus des animaux du groupe SUSP présente des caractéristiques d'un muscle de type plus rapide. La durée de la secousse isométrique, de la phase de demi-relâchement et la valeur du rapport P_{20}/P_0 sont significativement diminuées. Cette évolution est confirmée par l'existence d'un contingent plus important de fibres rapides, les fibres de type IIA. A l'inverse, le muscle soleus des animaux du groupe DEN-SUSP présente des valeurs caractéristiques d'un muscle lent en ce qui concerne les paramètres TC, T1/2R, P_{20}/P_0 ainsi que sa distribution en différents types de fibres.

Il semblerait donc que la présence du contingent nerveux soit indispensable pour que la transformation des fibres de type I en type IIA ait lieu. On peut donc supposer que les variations des paramètres indicateurs de cinétique soient en relation avec 1) l'absence de décharge motrice observée au début de la suspension et 2) les modifications des décharges qui réapparaissent au cours

de la suspension (décharges toniques → décharges phasiques). Les effets cumulés de la diminution de l'activité neuronale et de la diminution de l'activité musculaire (puisque le muscle ne joue plus son rôle fonctionnel) peuvent être considérés comme des facteurs intervenant dans le déclenchement de l'atrophie ainsi que dans le développement des modifications du tissu musculaire observées en microgravité simulée. En d'autres termes, l'augmentation du pourcentage des fibres de type IIA aurait pour origine la perte et/ou les modifications du message nerveux transmis par les motoneurones de type lent qui innervent le muscle soleus.

Une deuxième hypothèse, spéculative, sur l'origine de l'augmentation du nombre des fibres de type IIA peut également être retenue. Elle serait en rapport avec l'existence d'un "sprouting" par les fibres nerveuses de type rapide conduisant à une réinnervation des fibres lentes. En effet, il est bien connu que les axones moteurs peuvent bourgeonner et donner naissance à des collatérales (Guth, 1968 ; Harris, 1974). Un muscle accepte une innervation étrangère motrice après la section de son propre nerf (Gutmann et Young, 1944). Des neurones sensitifs peuvent également établir des contacts fonctionnels avec des fibres musculaires dénervées (Falempin et Rousseau, 1983). Les axones moteurs d'un même nerf sont également capables de réinnerver un muscle après dénervation partielle suite à l'écrasement du nerf originel (Guth, 1962) ou après une lésion localisée (Miledi, 1963). En situation de microgravité simulée, on peut supposer qu'une partie des fibres musculaires de type lent, ne recevant plus le message nerveux moteur normal, pourrait se comporter en partie comme des fibres dénervées, et être ainsi colonisées par des

ramifications issues de fibres de type rapide qui gardent leur rôle fonctionnel en suspension (présence de mouvements de grattage). Cette réinnervation entraînerait ainsi la transformation d'une proportion de fibres de type I en fibres de type II. Nous n'avons aucune donnée anatomique ou électrophysiologique pour confirmer ou infirmer cette hypothèse mais un tel type de réinnervation est supposé par Edstrom et Larsson (1987) pour expliquer les modifications du nombre des fibres lentes du muscle soleus de rat observées pendant le vieillissement.

En conclusion, les expériences de dénervation ont révélé d'une part que la transformation du muscle soleus de rat suspendu en un muscle de type rapide semble être liée à son innervation et que d'autre part, la position et les contraintes exercées sur ce muscle peuvent intervenir dans certaines régulations physiologiques musculaires, notamment les caractéristiques pondérales et les caractéristiques de force.

- III -

EFFETS DE L'ELECTROSTIMULATION

Nos résultats montrent que l'activité EMG du muscle soleus réapparaît progressivement au cours de la suspension, avec des caractéristiques temporelles de décharges ressemblant plus à une activité de type phasique qu'à l'activité de type tonique normalement enregistrée en conditions terrestres. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi d'imposer à ce muscle, au cours de la suspension, une activité mimant le plus possible celle qu'il reçoit en conditions normales (basse fréquence, trains continus, nombreuses décharges quotidiennes). L'objectif est de voir si tout ou partie des modifications des caractéristiques musculaires liées à l'atrophie, décrites dans la première partie des résultats, sont enrayées par cette technique.

La période de suspension pendant laquelle les muscles sont électrostimulés est fixée à 10 jours, la transformation du muscle soleus en un muscle de type plus rapide étant réalisée au cours de cette période.

I - RESULTATS

A - DONNEES ANATOMIQUES

Au cours des 10 jours expérimentaux, les rats appartenant au groupe SUSP-STI présentent une attitude comportementale similaire à celle des rats SUSP. La position de la patte postérieure électrostimulée est identique à celle des rats SUSP. L'angle (α) antérieur de la cheville est égal à 90-100° lorsque la patte est au repos (figure 6B) et atteint occasionnellement 180° au cours de flexions plantaires (Figure 6C). Des tremblements du pied sont observés pendant les périodes de stimulation.

B - DONNEES MORPHOLOGIQUES

Les mesures relatives aux différents paramètres morphologiques utilisés dans cette étude sont reportées dans le tableau 8. Les masses corporelles des rats appartenant aux groupes CON, SUSP et SUSP-STI ne sont pas significativement différentes. La masse du muscle soleus du groupe SUSP-STI est significativement inférieure de 27 % à celle des valeurs du groupe CON. Elle n'est pas différente de celle observée chez les rats SUSP. Cette observation est confirmée par l'évolution du rapport entre la masse du muscle soleus et celle du rat, qui est identique dans les deux groupes. La surface moyenne de section transversale des fibres du muscle soleus SUSP-STI chute de 34 % par rapport aux

	CON	SUSP	SUSP- STI
Masse du rat (g)	254 ± 6 (18)	259 ± 4 (6)	282 ± 13 (6)
Masse du soleus (mg)	115,9 ± 3,6 (17)	79,0 ± 2,3* (6)	82,0 ± 4,0* (6)
Masse du soleus/ masse du rat ($mg.g^{-1}$)	0,46 ± 0,02 (17)	0,31 ± 0,01* (6)	0,30 ± 0,02* (6)
Surface transversale du soleus (mm^2)	10,1 ± 0,6 (11)	7,2 ± 0,4* (6)	7,5 ± 0,8* (6)
Surface moyenne des fibres (μm^2)	2367 ± 146 (10)	1543 ± 92* (6)	1561 ± 43* (6)
Surface type I (μm^2)	2374 ± 171 (9)	1479 ± 99* (6)	1566 ± 43* (6)
Surface type Int I (μm^2)	1907 ± 114 (8)	1491 ± 101* (6)	1454 ± 110* (6)
Surface type IIA (μm^2)	2252 ± 138 (9)	1757 ± 97* (6)	1486 ± 124* (6)

Tableau 8 : Caractéristiques pondérales et morphologiques du muscle soleus de rat appartenant aux groupes contrôle (CON), suspendu (SUSP), et suspendu avec électrostimulation chronique (SUSP-STI). Ces valeurs moyennes sont obtenues après une période de 10 jours dans chaque situation expérimentale. Le chiffre indiqué entre parenthèses correspond au nombre de muscles testés.
* indique une différence significative avec les valeurs du groupe CON.

valeurs CON et n'est pas différente de celle mesurée après 10 jours de suspension seule. La diminution de la surface des trois types de fibres est identique pour le muscle soleus SUSP-STI et le muscle soleus SUSP, comparativement aux valeurs CON. Dans ces deux groupes, la diminution de la surface des fibres de type I est de l'ordre de 35 %, celle des fibres de type Int I de 23 %, et celle des fibres de type IIA de l'ordre de 28 %.

C - PROPRIETES CONTRACTILES

L'ensemble des résultats obtenus pour les muscles soleus des rats CON, SUSP et SUSP-STI est présenté dans le tableau 9. Ces résultats mentionnent les valeurs obtenues pour la force développée par le muscle soleus, les mesures des paramètres caractérisant le type lent ou rapide du muscle, et la résistance à la fatigue.

1. Paramètres de force

Les tracés de la figure 19 illustrent les enregistrements de la secousse isométrique maximale (P_t) ainsi que de la tension tétanique maximale (P_0) développées par le muscle soleus dans les différentes conditions expérimentales. Comparativement aux animaux CON, le muscle soleus des animaux SUSP présente une chute significative de 34 % de P_t, résultat en accord avec ceux déjà mentionnés. A l'inverse, il n'y a pas de différence significative entre les valeurs obtenues pour les animaux CON et SUSP-STI. En ce qui concerne P_0, une diminution significative (-44 %) est observée

	CON	SUSP	SUSP- STI
P_t (g)	24,9 ± 1,4 (18)	16,3 ± 1,1* (6)	22,6 ± 1,5† (6)
P_0 (g)	126,1 ± 5,8 (18)	63,2 ± 7,8* (6)	70,9 ± 6,1* (6)
P_0/masse du soleus ($g.mg^{-1}$)	1,08 ± 0,06 (17)	0,82 ± 0,08* (6)	0,86 ± 0,10 (6)
P_t/P_0 (%)	19,6 ± 0,9 (18)	25,6 ± 1,9* (6)	32,4 ± 1,1*† (6)
TC (msec)	37,3 ± 1,2 (18)	31,7 ± 1,2* (6)	40,0 ± 0,5† (6)
T1/2R (msec)	39,5 ± 3,0 (18)	33,7 ± 1,8 (6)	42,2 ± 1,0† (6)
P_{20}/P_0 (%)	71,3 ± 2,0 (18)	55,8 ± 2,5* (6)	78,0 ± 1,7† (6)
IF (%)	90,1 ± 2,1 (11)	90,9 ± 4,0 (6)	88,4 ± 3,7 (6)

Tableau 9 : Propriétés contractiles du muscle soleus de rat appartenant aux groupes contrôle (CON), suspendu (SUSP), et suspendu avec électrostimulation chronique (SUSP-STI). Ces valeurs moyennes sont obtenues après 10 jours dans chaque situation expérimentale. Le chiffre indiqué entre parenthèses correspond au nombre de muscles testés.

* indique une différence significative avec les valeurs du groupe CON.
† indique une différence significative avec les valeurs du groupe SUSP.

pour les groupes SUSP et SUSP-STI comparativement au groupe CON. Lorsque P_0 est exprimée par unité de masse du muscle, la valeur de ce rapport diminue de façon significative uniquement pour les animaux SUSP (-24 %) comparativement aux animaux CON. Les valeurs du rapport P_t/P_0, pour les animaux SUSP et SUSP-STI, sont augmentées significativement, respectivement de 31 % et 65 %, comparativement à la valeur obtenue sur les animaux CON.

2. Paramètres indicateurs du type musculaire

Les valeurs du temps de contraction (TC) obtenues pour les animaux CON et les animaux SUSP-STI ne sont pas significativement différentes, respectivement de 37 et 40 msec. Comparativement à ces valeurs, nous observons la diminution classique (-16 %) observée chez les animaux SUSP. En ce qui concerne le temps de demi relaxation (T 1/2 R), il n'y a pas de différence significative entre les valeurs obtenues pour les animaux SUSP et SUSP-STI par rapport à la valeur obtenue pour les animaux CON. Seule une différence significative (+ 21 %) est obtenue entre les valeurs SUSP-STI et SUSP. Les valeurs de l'index P_{20}/P_0 sont du même ordre pour les animaux CON et SUSP-STI (respectivement 71 et 78 %). A l'inverse, la valeur obtenue chez les animaux SUSP (55 %) est significativement inférieure aux valeurs des deux autres groupes.

3. Paramètre relatif à l'endurance

L'index de fatigue (IF) ne présente pas de variation significative entre les trois groupes. Les valeurs sont respectivement de 90 % (CON), 91 % (SUSP) et 88 % (SUSP-STI).

D - PROPRIETES HISTOCHIMIQUES

Les variations de la composition en différents types de fibres du muscle soleus dans les trois conditions sont présentées dans le tableau 10 et à la figure 20. Les résultats montrent que le muscle soleus appartenant au groupe SUSP-STI présente un pourcentage élevé (87 %) de fibres de type I, pourcentage non significativement différent de celui mesuré chez les rats CON (91 %). De la même façon, les pourcentages des fibres de type Int I et de type IIA ne présentent pas de différence significative avec les valeurs des animaux CON. Comparativement à ces deux groupes, le pourcentage de fibres de type I du groupe SUSP diminue significativement (d'environ 16 %) au profit d'une augmentation significative du pourcentage de fibres de type IIA.

II - DISCUSSION

La technique d'électrostimulation est utilisée dans de nombreux travaux pour le traitement de pathologies musculaires et neuromusculaires (Cotter et coll., 1988 ; Martin et coll., 1992). Un des intérêts de cette technique est qu'elle permet à l'expérimentateur de moduler l'activité électrique délivrée au muscle, et d'étudier la plasticité musculaire en fonction des caractéristiques de l'activité appliquée.

	CON	SUSP	SUSP- STI
Type I (%)	91,2 ± 1,8 (9)	75,7 ± 1,6* (6)	87,0 ± 3,4† (6)
Type Int I (%)	3,1 ± 1,1 (9)	5,1 ± 1,2 (6)	3,1 ± 0,9 (6)
Type IIA (%)	5,7 ± 1,6 (9)	19,2 ± 1,3* (6)	9,9 ± 3,1† (6)

Tableau 10 : Composition en différents types de fibres du muscle soleus de rat appartenant aux groupes contrôle (CON), suspendu (SUSP), et suspendu avec électrostimulation chronique (SUSP-STI). Ces pourcentages sont obtenus après une période de 10 jours dans chaque situation expérimentale. Le chiffre indiqué entre parenthèses correspond au nombre de muscles testés.

* indique une différence significative avec les valeurs du groupe CON.
† indique une différence significative avec les valeurs du groupe SUSP.

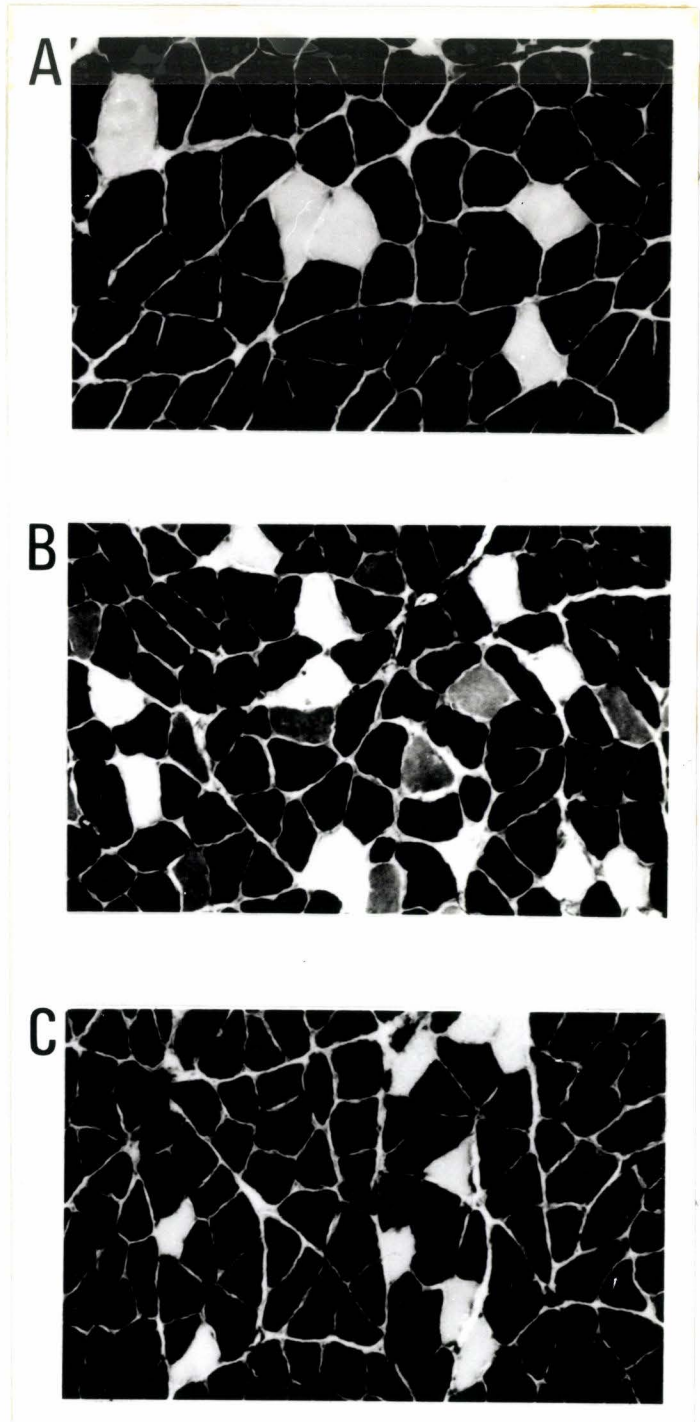


Figure 20 : Coupes transversales du muscle soleus de rat colorées grâce à la technique de myosine ATPase. Les fibres de type I sont colorées en noir, les fibres de type Int I en gris et les fibres de type IIA en blanc. Grossissement : X 52.

A : Muscle soleus de rat contrôle ;
B : Muscle soleus de rat après 10 jours de suspension ;
C : Muscle soleus de rat après 10 jours de suspension et électrostimulation chronique.

Comparativement aux animaux contrôles (A), l'électrostimulation (C) a permis de maintenir un pourcentage identique de fibres de type IIA, alors que ce pourcentage augmente en conditions de suspension (B). En B et C, la surface de section des trois types de fibres est comparable, mais inférieure à celle observée chez les animaux contrôles (A).

Nous avons montré que l'activité électromyographique du muscle soleus est modifiée en conditions de suspension (conversion de décharges toniques en décharge plus phasiques). Pour cette raison, nous avons choisi d'imposer au muscle soleus pendant la suspension, une activité électrique mimant celle qu'il reçoit naturellement, afin de voir si les modifications de l'EMG observées en suspension sont à l'origine de tout ou partie des variations des propriétés contractiles et histochimiques.

Nos résultats montrent que l'électrostimulation chronique n'a aucun effet compensateur sur les propriétés morphologiques du muscle soleus. Les valeurs relatives à la masse du muscle soleus et à la surface de section des fibres sont identiques entre les groupes SUSP-STI et SUSP. L'électrostimulation n'a donc vraisemblablement pas permis d'empêcher la diminution du contenu protéique classiquement associé à la suspension. Thomason et Booth (1990) superposent les courbes des variations du pourcentage d'activité EMG obtenues par Alford et coll. (1987) et les variations du turn-over des protéines myofibrillaires (Thomason et coll., 1987), en fonction de la durée de la suspension. De l'analyse de cette superposition, les auteurs concluent qu'il n'y a pas de relation de cause à effet entre l'activité EMG et la synthèse des protéines. Dans nos conditions, l'application d'une activité électrique ressemblant à l'activité nerveuse tonique naturelle des motoneurones innervant le muscle soleus s'est révélée inefficace dans le maintien des caractéristiques morphologiques du muscle soleus. Nos résultats confortent donc les conclusions émises par Thomason et Booth (1990). De plus, la transformation de l'activité

EMG que nous avons observée (tonique → plus phasique) ne semble pas intervenir dans les modifications du métabolisme protéique observées en suspension.

Dans d'autres situations d'atrophie, des auteurs ont démontré au contraire que l'électrostimulation chronique du muscle soleus peut se révéler être une technique permettant d'empêcher les chutes de masse et de tension tétanique. Sur le rat, Westgaard et Lømo (1988) ont stimulé pendant des périodes de 28 à 106 jours, le muscle soleus dénervé avec des décharges électriques ayant des caractéristiques identiques à celles que nous avons utilisées. Dans ces conditions, l'atrophie musculaire (diminution de la masse et chute du rapport tension tétanique/masse du muscle) est en partie enrayée. Le même résultat est obtenu par Hennig et Lømo (1987) qui utilisent au contraire une stimulation électrique comparable à la décharge des motoneurones de type rapide. Dans nos conditions de suspension, ni la récupération d'une activité EMG de type plus phasique, ni l'application par électrostimulation d'une activité de type tonique ne permettent d'éviter l'apparition de l'atrophie. Il semble donc que les contractions d'un tel muscle obtenues par électrostimulation soient insuffisantes pour enrayer le développement d'une atrophie fonctionnelle. Notons qu'en conditions de suspension, le muscle soleus ne supporte plus les effets de la charge corporelle. Ceci nous permet de suggérer l'importance de l'absence des contraintes mécaniques dans le déclenchement d'une telle atrophie musculaire.

Un résultat intéressant de cette étude concerne l'évolution des paramètres contractiles permettant de déterminer le type (lent ou rapide) du muscle soleus. Nos résultats montrent

que le muscle soleus SUSP-STI présente un temps de contraction, ainsi qu'un temps de demi-relaxation, identiques à ceux mesurés dans le groupe CON. De même, le rapport P_{20}/P_0 conserve une valeur élevée, caractéristique d'un muscle lent. La modification du muscle soleus en un muscle de type plus rapide (diminution de la durée de la secousse, diminution du rapport P_{20}/P_0), normalement associée à la suspension, a été enrayée par l'électrostimulation. Des résultats identiques ont été obtenus par électrostimulation directe du muscle soleus (Falempin et Leterme, 1991). Ces résultats obtenus sur muscle entier ont été confirmés dans le laboratoire par une analyse de la cinétique de mise sous tension des éléments contractiles de fibres musculaires isolées (Furby et coll., 1992). Les propriétés histochimiques du muscle soleus SUSP-STI évoluent parallèlement (maintien d'un pourcentage élevé de fibres de type lent). Ainsi, en conditions SUSP-STI, la transformation d'un contingent de fibres de type I (lentes) en fibres de type IIA (rapides) qui caractérise un muscle soleus de rat suspendu, ne se produit pas.

La conservation des propriétés contractiles et histochimiques du muscle soleus SUSP-STI (propriétés de muscle lent) pourraient par conséquent être due au maintien dans ces muscles de l'activité électrique mimant celle qu'il reçoit naturellement. A contrario, il est possible d'envisager que les modifications des caractéristiques temporelles de cette activité électrique (tonique → plus phasique), enregistrées au cours de la suspension, puissent être à l'origine de la transformation des propriétés cinétiques du muscle soleus vers celles d'un muscle plus rapide.

Une corrélation identique, entre la modification de l'activité électrique nerveuse et celle des propriétés contractiles, a été observée dans d'autres modèles d'atrophie. Par exemple, le muscle soleus de rat immobilisé dans une position intermédiaire pendant 4 semaines se transforme également en un muscle de type plus rapide (Fischbach et Robbins, 1969 ; Simard et coll., 1982). Dans ces conditions, Fischbach et Robbins (1969) ont démontré que l'activité EMG du muscle soleus est modifiée et acquiert des caractéristiques de décharge de type phasique. Des évolutions semblables sont observées chez le muscle soleus de lapin après ténotomie (Vrbova, 1963).

D'autres mécanismes peuvent être évoqués pour expliquer l'évolution des différents paramètres utilisés dans cette étude pour caractériser le type musculaire. En premier lieu, la proportion relative en différentes isoformes de protéines myofibrillaires qui influe directement sur les propriétés contractiles d'un muscle squelettique est un facteur important. L'expression des différentes isoformes de protéines myofibrillaires (lentes ou rapide) sont en effet sous la dépendance du type d'activité (tonique ou phasique) imposée au muscle, démontré par des expériences d'électrostimulation (Carraro et coll., 1988 ; Ausoni et coll., 1990 ; Härtner et Pette, 1990 ; Termin et Pette, 1992). En conditions de suspension, une nette augmentation de la synthèse des isoformes de type rapide a été mise en évidence au niveau des chaînes lourdes et légères de myosine dans les fibres musculaires de soleus (Reiser et coll., 1987 ; Cordonnier et coll., 1992).

Nous pouvons donc suggérer, en s'appuyant sur notre observation de l'augmentation du nombre de fibres exprimant la

myosine ATPase de type rapide, que la transformation de l'activité électrique de tonique en plus phasique, au cours de la suspension, pourrait être un facteur responsable de l'augmentation de la synthèse d'isoformes rapides de myosine. Bien que nous ne disposions pas de données concernant les proportions relatives des différentes isoformes de myosine dans les muscles d'animaux SUSP-STI, mais en notant que, sur ces muscles, nos marquages ATPasiques révèlent un maintien des myosines de type lent, nous pouvons envisager que le message nerveux simulé a bien été l'élément déterminant dans le maintien des propriétés cinétiques normales du soleus atrophié électrostimulé.

Un autre mécanisme peut être proposé pour expliquer l'évolution des paramètres de cinétique. La durée de la secousse isométrique maximale (traduite par TC et T1/2 R) est liée aux diverses étapes du couplage excitation-contraction, en particulier au fonctionnement du réticulum sarcoplasmique (Salviati et Volpe, 1988). Plusieurs travaux montrent que, dans le muscle soleus de rat suspendu 14 jours, les propriétés de largage et pompage du réticulum sarcoplasmique présentent des ressemblances avec celles normalement rencontrées dans les muscles de type rapide (Patterson et Dettbarn, 1985 ; Stevens et Mounier, 1992). Diverses expériences d'électrostimulation montrent le rôle du message nerveux tonique sur le maintien des propriétés du RS. Ainsi, l'application chronique d'activité électrique continue à basse fréquence (tonique) sur un muscle de type rapide de rat ou de lapin diminue la vitesse initiale et la capacité maximale de pompage de calcium par le RS (Leberer et coll., 1987 ; Simoneau et coll., 1989). Par conséquent, la transformation de l'activité électrique nerveuse

que nous avons décrite dans nos conditions de suspension et sa compensation par l'électrostimulation pourraient modifier les mouvements de Ca au travers du RS et donc rendre compte des changements de cinétique.

En conclusion, le protocole d'électrostimulation nous a permis de démontrer l'étroite corrélation existant entre les modifications de l'activité électrique nerveuse du muscle soleus de rat suspendu et la transformation de ce muscle lent en un muscle de type plus rapide. Nos résultats nous conduisent également à dissocier les mécanismes régulant les caractéristiques cinétiques du muscle soleus (lent → rapide) de ceux impliqués dans d'autres transformations du muscle atrophié, telles que les pertes de force.

- IV -

EFFETS DE L'IMMOBILISATION

Les résultats relatifs aux expériences de dénervation et d'électrostimulation ont mis en évidence que la position du muscle pourrait être un paramètre important dans le déclenchement de l'atrophie musculaire en conditions de suspension. Nous avons décidé de vérifier cette hypothèse en maintenant, au cours des 14 jours de suspension, le muscle soleus dans une position proche de celle observée chez les animaux contrôles.

I - RESULTATS

A - DONNEES ANATOMIQUES

Les différentes positions de la patte postérieure du rat observées dans les lots CON, SUSP et SUSP-IMMO sont schématisées à la figure 6. La position choisie pour les expériences d'immobilisation est celle de "dorsiflexion". Elle fixe les articulations du genou et de la cheville dans une position identique à celle observée chez le rat contrôle (fig. 6A). Le muscle soleus du rat SUSP-IMMO est maintenu dans sa position étirée originelle pendant les 14 jours de suspension.

B - DONNEES MORPHOLOGIQUES

Les valeurs des différents paramètres morphologiques analysés dans cette étude sont reportées dans le tableau 11. Les animaux dont les pattes postérieures sont immobilisées présentent une croissance pondérale proche de celle observée chez les animaux CON et SUSP, indiquant que cette technique n'est pas traumatisante pour le rat. La valeur obtenue pour la masse du muscle soleus du groupe SUSP-IMMO n'est pas significativement différente de celle du groupe CON, elle conserve une valeur proche de 110 mg. A l'inverse, on observe la chute de masse classiquement décrite en conditions SUSP (- 34 %). Le rapport de la masse du muscle sur la masse du rat présente une évolution identique. La surface de

	CON	SUSP	SUSP-IMMO
Masse du rat (g)	254 ± 6 (18)	257 ± 5 (14)	243 ± 5 (7)
Masse du soleus (mg)	115,9 ± 3,6 (17)	76,6 ± 2,9* (14)	109,7 ± 7,5† (7)
Masse du soleus/ masse du rat ($mg.g^{-1}$)	0,46 ± 0,02 (17)	0,30 ± 0,01* (14)	0,44 ± 0,04† (7)
Surface transversale du soleus (mm^2)	10,1 ± 0,6 (11)	4,9 ± 0,3* (14)	8,7 ± 0,9† (7)
Surface moyenne des fibres (μm^2)	2367 ± 146 (10)	1113 ± 38* (14)	1978 ± 100† (7)
Surface type I (μm^2)	2374 ± 171 (9)	1037 ± 34* (14)	2043 ± 101† (7)
Surface type Int I (μm^2)	1907 ± 114 (8)	1046 ± 79* (14)	1372 ± 247* (7)
Surface type IIA (μm^2)	2252 ± 138 (9)	1520 ± 64* (14)	1417 ± 165* (7)

Tableau 11 : Caractéristiques pondérales et morphologiques du muscle soleus de rat appartenant aux groupes contrôle (CON), suspendu (SUSP), et suspendu avec les pattes postérieures immobilisées en position de dorsiflexion (SUSP-IMMO). Ces valeurs moyennes sont obtenues après une période de 14 jours dans chaque situation expérimentale. Le chiffre indiqué entre parenthèses correspond au nombre de muscles testés.

* indique une différence significative avec les valeurs du groupe CON.

† indique une différence significative avec les valeurs du groupe SUSP.

section transversale du muscle soleus SUSP-IMMO ainsi que la surface moyenne des fibres ne sont pas significativement différentes de celles mesurées dans le groupe CON et sont supérieures (+ 77 %) à celles mesurées dans le groupe SUSP.

La surface transversale des fibres de type I du groupe SUSP-IMMO n'est pas significativement différente de celle mesurée dans le groupe CON, et est supérieure (+ 97 %) à celle du groupe SUSP. En ce qui concerne les fibres de type Int I et IIA, aucune différence significative n'existe entre les groupes SUSP et SUSP-IMMO. En revanche, les valeurs de ces deux groupes sont significativement inférieures (de - 30 à - 45 %) aux valeurs du groupe CON.

C - PROPRIETES CONTRACTILES

L'ensemble des résultats relatifs à la force, aux paramètres indicateurs du type musculaire, et à l'endurance du muscle soleus des rats appartenant aux groupes CON, SUSP, et SUSP-IMMO est reporté dans le tableau 12.

1. Paramètres de force

Les enregistrements de la secousse isométrique maximale et de la tension tétanique maximale développées par le muscle soleus sont illustrés sur la figure 21.

Comparativement aux valeurs du groupe CON, les valeurs de la force de la secousse (P_t) et de la tension tétanique maximale (P_0) ne sont pas significativement différentes dans le groupe

	CON	SUSP	SUSP- IMMO
P_t (g)	24,9 ± 1,4 (18)	11,2 ± 0,5* (14)	30,7 ± 3,3† (7)
P_0 (g)	126,1 ± 5,8 (18)	38,5 ± 1,9* (14)	117,8 ± 5,9† (6)
P_0/masse du soleus ($g.mg^{-1}$)	1,08 ± 0,06 (17)	0,51 ± 0,03* (14)	1,05 ± 0,09† (6)
P_t/P_0 (%)	19,6 ± 0,9 (18)	31,4 ± 1,6* (14)	26,2 ± 2,4* (6)
TC (msec)	37,3 ± 1,2 (18)	27,3 ± 0,7* (14)	40,0 ± 1,2† (7)
T1/2R (msec)	39,5 ± 3,0 (18)	26,9 ± 1,6* (11)	38,0 ± 1,1† (7)
P_{20}/P_0 (%)	71,3 ± 2,0 (18)	58,9 ± 1,8* (14)	79,5 ± 2,8*† (6)
IF (%)	90,1 ± 2,1 (11)	92,3 ± 1,7 (10)	89,4 ± 2,8 (6)

Tableau 12 : Propriétés contractiles du muscle soleus de rat appartenant aux groupes contrôle (CON), suspendu (SUSP), et suspendu avec les pattes postérieures immobilisées en position de dorsiflexion (SUSP-IMMO). Ces valeurs moyennes sont obtenues après 14 jours dans chaque situation expérimentale. Le chiffre indiqué entre parenthèses correspond au nombre de muscles testés.

* indique une différence significative avec les valeurs du groupe CON.
† indique une différence significative avec les valeurs du groupe SUSP.

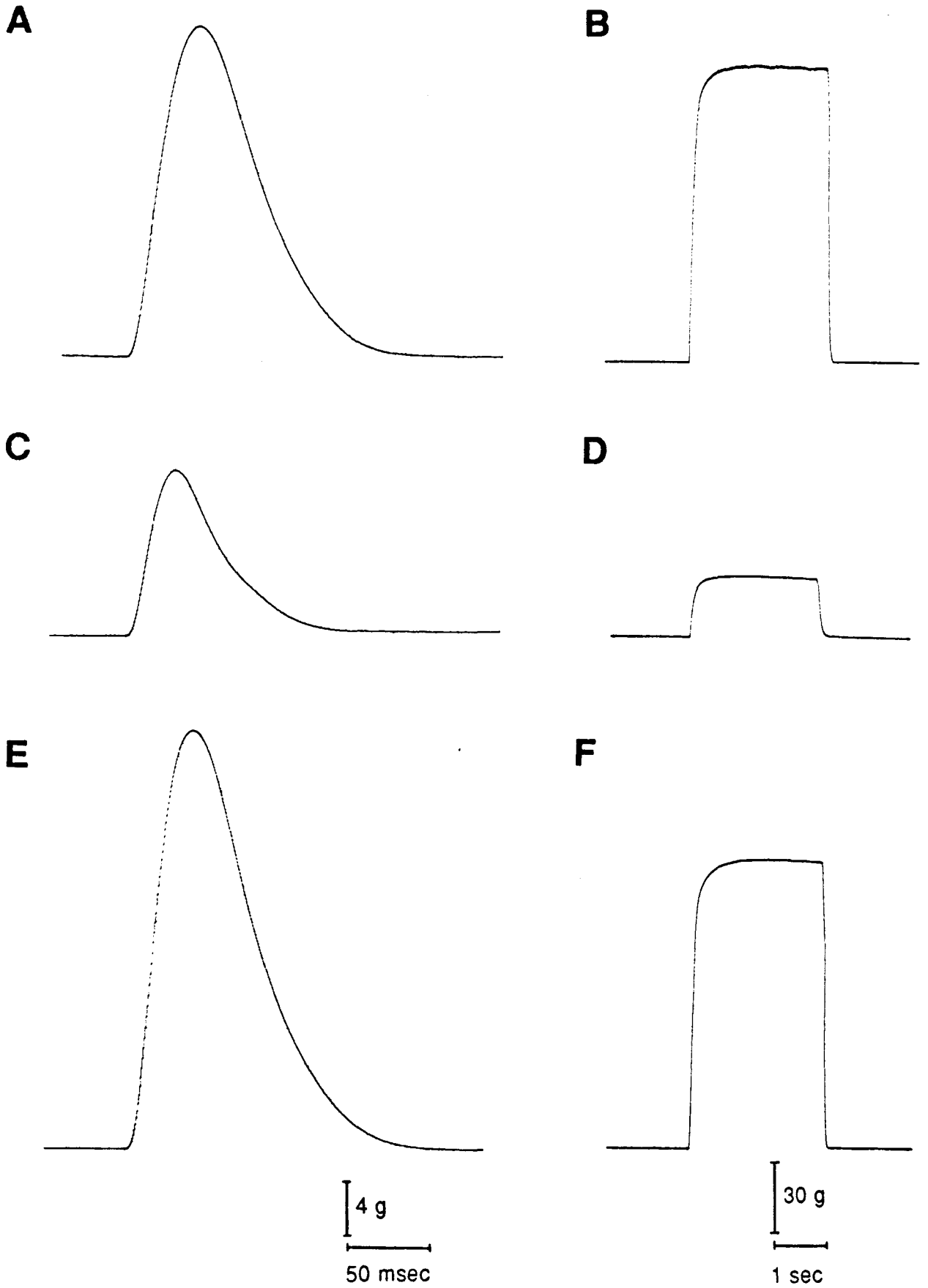


Figure 21 : Tracés illustrant les tensions développées par le muscle soleus de rat :
- lors de secousses isométriques maximales (A, C et E) ;
- lors de tétanos parfaits (B, D et F).

Les enregistrements A et B sont obtenus sur des animaux contrôles, les enregistrements C et D sur des animaux après 14 jours de suspension, les enregistrements E et F sur des animaux après 14 jours de suspension et immobilisation.

Comparativement aux tracés obtenus chez les animaux suspendus (D), l'immobilisation (F) pendant la suspension permet de maintenir le développement d'une tension tétanique identique à celle des animaux contrôles (B). Le même résultat est obtenu pour la secousse.

Les échelles des enregistrements A, C et E sont différentes de celles des enregistrements B, D et F.

SUSP-IMMO, et sont significativement inférieures (respectivement - 55 % et - 69 %) dans le groupe SUSP. De même, aucune différence n'est constatée pour la valeur de la tension tétanique relative ($g.mg^{-1}$) entre les groupes CON et SUSP-IMMO, alors que cette valeur chute de 53 % dans le groupe SUSP par rapport au groupe CON. Le rapport P_t/P_0 augmente de façon significative dans le groupe SUSP (+ 60 %) et dans le groupe SUSP-IMMO (+ 34 %) comparativement aux valeurs de références (groupe CON).

2. Paramètres indicateurs de type musculaire

Comparativement aux valeurs mesurées dans le groupe CON, le temps de contraction (TC) et celui de demi-relaxation (T1/2R) sont significativement inférieurs dans le groupe SUSP (respectivement - 27 % et - 32 %). A l'inverse, le muscle soleus du groupe SUSP-IMMO présente des valeurs de TC (40 msec) et de T1/2R (38 msec) comparables à celles mesurées dans le groupe CON. Par rapport aux valeurs de référence (groupe CON), le rapport P_{20}/P_0 présente une diminution dans le groupe SUSP (- 17 %) et une augmentation (+ 12 %) dans le groupe SUSP-IMMO, ces deux évolutions sont significatives.

3. Paramètre relatif à l'endurance

Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs de l'index de fatigue (IF) mesurées dans chacun des groupes expérimentaux. Dans les trois groupes, IF présente une valeur élevée, respectivement de 90 %, 92 % et 89 % dans les groupes CON, SUSP et SUSP-IMMO.

D - PROPRIETES HISTOCHIMIQUES

Les valeurs de la composition en différents types de fibres du muscle soleus de rats appartenant aux groupes CON, SUSP et SUSP-IMMO sont reportées dans le tableau 13. Sur la figure 22, les photographies de coupes transversales du muscle soleus appartenant à ces trois groupes illustrent ces résultats. Le muscle soleus du groupe SUSP-IMMO présente des pourcentages de fibres de type I (87 %), de type Int I (6 %) et de type IIA (7,5 %) non significativement différents de ceux obtenus dans le groupe CON. A l'inverse, comparativement aux pourcentages observés dans ce groupe CON, et comme nous l'avons déjà décrit, une diminution du pourcentage des fibres de type I (91 % → 73 %) et une augmentation de celui des fibres de type IIA (6 % → 24 %) caractérise le muscle soleus du groupe SUSP.

II - DISCUSSION

Les résultats morphologiques montrent que l'immobilisation en position de dorsiflexion du muscle soleus, au cours de la suspension, permet de maintenir sa masse à une valeur très proche de celle mesurée chez le muscle soleus CON. Dans le même temps, la surface transversale du muscle, la surface moyenne des fibres, et celle des fibres de type I en particulier, ne présentent pas de différence significative, bien qu'une légère

	CON	SUSP	SUSP-IMMO
Type I (%)	91,2 ± 1,8 (9)	73,4 ± 2,0* (11)	86,7 ± 2,3† (8)
Type Int I (%)	3,1 ± 1,1 (9)	2,9 ± 1,0 (11)	5,8 ± 2,6 (8)
Type IIA (%)	5,7 ± 1,6 (9)	23,7 ± 1,8* (11)	7,5 ± 2,1† (8)

Tableau 13 : Composition en différents types de fibres du muscle soleus de rat appartenant aux groupes contrôle (CON), suspendu (SUSP), et suspendu avec les pattes postérieures immobilisées en position de dorsiflexion (SUSP-IMMO). Ces pourcentages sont obtenus après une période de 14 jours dans chaque situation expérimentale. Le chiffre indiqué entre parenthèses correspond au nombre de muscles testés.

* indique une différence significative avec les valeurs du groupe CON.
† indique une différence significative avec les valeurs du groupe SUSP.

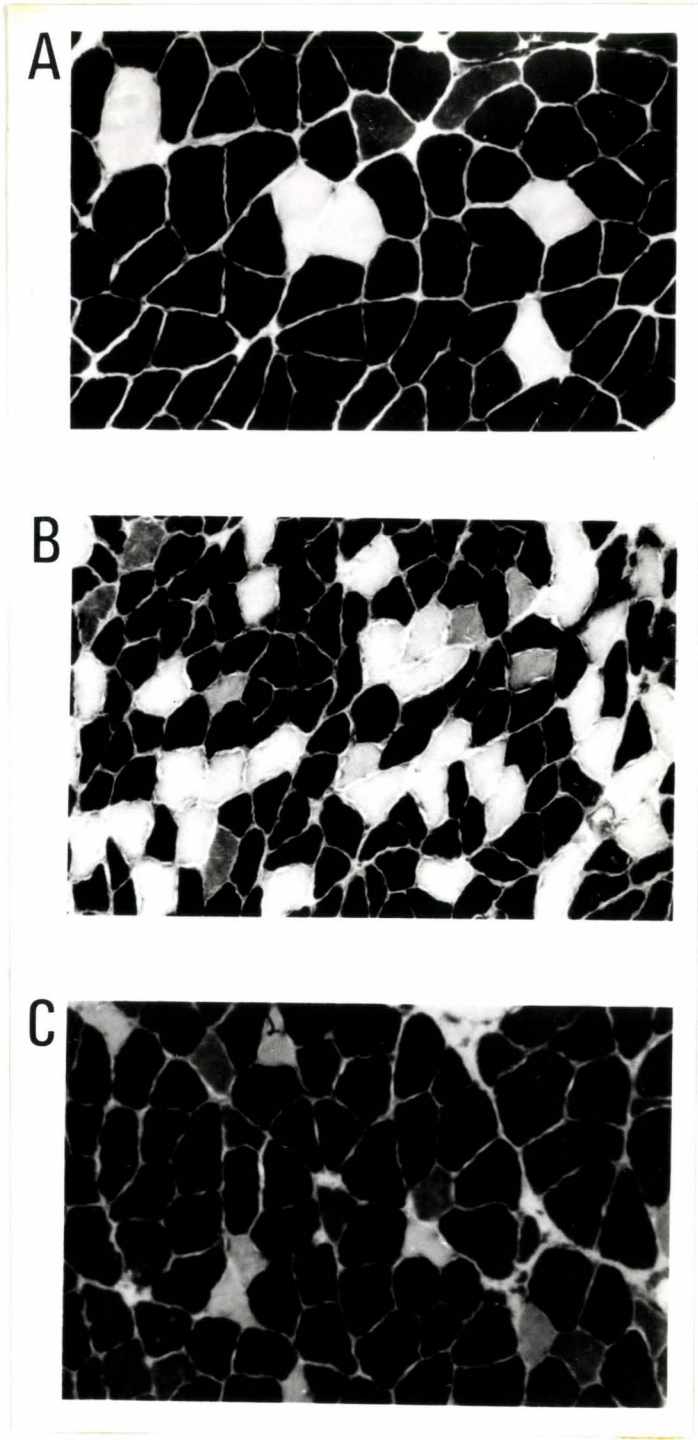


Figure 22 : Coupes transversales du muscle soleus de rat colorées grâce à la technique de myosine ATPase. Les fibres de type I sont colorées en noir, les fibres de type Int I en gris et les fibres de type IIA en blanc. Grossissement : X 52.

A : Muscle soleus de rat contrôle ;
B : Muscle soleus de rat après 14 jours de suspension ;
C : Muscle soleus de rat après 14 jours de suspension et immobilisation.

Comparativement aux animaux contrôles (A), l'immobilisation (C) a permis de maintenir un pourcentage identique de fibres de type IIA, alors que ce pourcentage augmente en conditions de suspension (B). En C, les fibres de type I ont une surface de section comparable à celle observée chez les animaux contrôles (A).

diminution soit généralement notée. La surface des fibres de type Int I et IIA diminue respectivement de 28 % et de 35 %.

Ainsi, sur ce type de fibres, l'étirement s'est révélé inefficasse pour compenser l'effet de la suspension. Le maintien de la masse et de la surface transversale du muscle soleus peut être lié au fait que, d'une part, les fibres qui présentent un degré d'atrophie important ne représentent que 13 % de la population de fibres du muscle soleus, et que d'autre part, la diminution de la surface de certaines fibres soit compensée par l'allongement de ces mêmes fibres (Spector, 1985). Cet auteur constate une diminution de la surface transversale du muscle soleus immobilisé pendant 4 semaines en position étirée, ainsi que l'allongement des fibres musculaires. Cet allongement serait dû à une augmentation du nombre de sarcomères plutôt qu'à une modification de la longueur de chaque sarcomère. Ces résultats indiquent que le muscle soleus immobilisé est capable de s'adapter en faisant varier sa longueur en fonction des conditions d'étirement qui lui sont imposées.

Il existe une relation directe entre les conditions d'immobilisation et le taux de synthèse de protéine. En effet, Goldspink (1977) a démontré que la position étirée du muscle soleus entraîne une croissance musculaire due à une stimulation de la synthèse des protéines, alors que ce muscle immobilisé en position raccourcie s'atrophie rapidement, en raison principalement d'une diminution de la synthèse des protéines et d'une augmentation de leur dégradation. D'autre part, les effets de la position d'immobilisation sur la synthèse protéique ont également été explorés au cours de la suspension. La diminution de

la masse du muscle soleus, ainsi que de sa teneur en protéines, au cours de la suspension ne sont pas accentuées par le raccourcissement chronique du muscle soleus obtenu par immobilisation de la patte postérieure en flexion plantaire (Jaspers et coll., 1985). Au contraire, l'étirement du muscle soleus du rat suspendu entraîne une augmentation de la synthèse des protéines ainsi que de leur dégradation, avec comme résultat soit une légère diminution (Loughna et coll., 1987), soit une augmentation (Jaspers et coll., 1988) du contenu protéique. Par conséquent, la modification de la position du muscle au cours de la suspension pourrait contribuer à expliquer la chute de la synthèse protéique et l'augmentation de la dégradation observées (Thomason et coll., 1987).

Les diminutions de la force de la secousse et de la tension tétanique normalement observées à l'issue de 14 jours de suspension (groupe SUSP) sont enrayées par l'immobilisation du muscle soleus en position de dorsiflexion (groupe SUSP-IMMO). Ce maintien d'un niveau de force identique à celui observé chez les rats contrôles peut être relié à la conservation de la masse musculaire et de son niveau de synthèse protéique décrits précédemment. En effet, le rapport de la tension tétanique sur la masse du soleus conserve, dans le muscle soleus SUSP-IMMO, une valeur proche de celle mesurée dans le muscle soleus CON.

Les conditions de dorsiflexion imposées au muscle soleus pendant les 14 jours de suspension ont également permis d'enrayer totalement la transformation de ce muscle en un muscle de type plus rapide. Le muscle soleus des rats appartenant au groupe SUSP-

IMMO présentent des propriétés contractiles (TC, T1/2R, et P_{20}/P_0) et un typage histochimique (88 % de fibres de type I) caractéristiques du muscle lent. Nous avons montré dans les chapitres précédents que, d'une part le typage d'un muscle dépend de façon étroite de l'activité neuromotrice, et que d'autre part les modifications de l'activité électrique nerveuse sont vraisemblablement à l'origine de la transformation du muscle soleus en un muscle de type plus rapide en conditions SUSP. La question qui se pose est donc de déterminer par quel mécanisme les caractéristiques lentes du muscle soleus sont maintenues en conditions SUSP-IMMO.

Plusieurs travaux démontrent que 4 ou 6 semaines d'immobilisation du muscle soleus en position raccourcie entraînent dans ce muscle une diminution du pourcentage des fibres de type I et une augmentation de celui des fibres de type IIA (Booth et Kelso, 1973 ; Eisen et coll., 1973). Une telle transformation est observée dans nos conditions de suspension qui entraînent également un raccourcissement chronique du muscle. D'autre part, nous avons montré que l'étirement de ce muscle, associé à la suspension, permet de conserver une proportion élevée de fibres de type I. Ce résultat indique que la position d'immobilisation du muscle est capable d'influer sur l'évolution de ses caractéristiques histochimiques.

Les différentes positions musculaires (étirement, raccourcissement) pourraient avoir des répercussions sur l'activité électrique de l'innervation des muscles. En effet, parmi les fibres musculaires sont présents des récepteurs proprioceptifs : les fuseaux neuromusculaires. Le stimulus adéquat de ces fuseaux est

l'étirement musculaire. Celui-ci provoque dans les fibres afférentes du fuseau une décharge d'influx qui se maintient à un niveau constant de fréquence tant que ces fibres fusoriales sont étirées (Matthews, 1933). Cette décharge continue entraîne par la voie du réflexe myotatique l'activité continue à basse fréquence des motoneurones innervant le muscle étiré (Liddell et Sherrington, 1925 ; Denny-Brown, 1929). Nous pouvons par conséquent émettre l'hypothèse que dans nos conditions SUSP-IMMO, la position étirée chronique du muscle soleus a entraîné par voie réflexe la décharge continue des motoneurones qui l'innervent, et que cette activité de type tonique permettrait dans ce muscle le maintien d'une proportion élevée de fibres de type I.

Au contraire, le raccourcissement du muscle soleus, en conditions de suspension peut entraîner un dysfonctionnement de cette voie réflexe, les fuseaux neuromusculaires pouvant avoir une activité modifiée. Cette modification de l'activité des fuseaux interviendrait alors dans les transformations de l'activité EMG que nous avons décrite en conditions de suspension.

Il est toutefois nécessaire de préciser que le réflexe d'étirement n'est probablement pas le seul facteur responsable du maintien de la masse et des différentes propriétés du muscle squelettique en conditions SUSP-IMMO. Les conclusions de notre chapitre relatif à la dénervation nous conduisent à envisager que, lorsqu'un muscle innervé est maintenu dans une position étirée, son intégrité est certainement due aux influences combinées de l'activité isométrique du muscle déclenchée par voie réflexe, et de l'étirement passif du muscle. Dans nos conditions de suspension, la

contribution relative de ces deux facteurs vis à vis des différentes propriétés musculaires est difficile à préciser d'autant qu'ils sont tous deux altérés au cours de la suspension.

De l'ensemble de nos résultats, ainsi que de l'analyse des données bibliographiques, il peut être proposé que :

1) les modifications de cinétique observées dans le muscle soleus de rat suspendu semblent être la conséquence de la modification de l'activité EMG, qui pourrait être due au raccourcissement chronique des fuseaux neuromusculaires modifiant par voie réflexe l'activité des motoneurones,

2) l'absence de tension et de contraintes mécaniques exercées sur ce muscle favoriserait le développement de l'atrophie musculaire et les chutes de force qui lui sont associées.

CONCLUSION GENERALE

L'absence de microgravité lors des vols spatiaux de courte ou de longue durée entraîne une amyotrophie progressive des muscles antigravitaires qui ne sont plus sollicités de façon fonctionnelle : muscles des mollets surtout, des cuisses, de l'abdomen et du dos. Les études des réactions motrices révèlent également des signes typiques de désordre dans la coordination des mouvements, dysfonctionnements sévères mais qui ont tendance à s'atténuer au cours des vols de longue durée. L'exposition à la microgravité entraîne donc des réponses particulières du tissu musculaire et du message nerveux efférent. Au-delà des connaissances qu'elle apporte au plan purement physiologique, l'étude des caractéristiques de la composante musculaire en microgravité représente une approche du phénomène de plasticité musculaire en réponse à une situation inhabituelle.

Afin d'apporter des éléments de réponse quant à l'origine de ces perturbations, nous nous sommes proposés d'étudier, sur le rat, les caractéristiques de l'atrophie musculaire qui se développe particulièrement au niveau des muscles posturaux de la patte postérieure (muscle soleus), en conditions de microgravité (modèle d'hypodynamie-hypokinésie par suspension). Nous avons cherché, dans un premier temps, à définir les modifications du tissu musculaire qui apparaissent lors des conditions de suspension et, dans un deuxième temps, s'il existait des relations de cause à effet entre l'activité nerveuse efférente ou afférente et les modifications du tissu musculaire. Dans ce but, nous avons eu recours à des méthodologies expérimentales soit drastiques comme la dénervation, soit beaucoup plus modulées comme l'électrostimulation et l'immobilisation forcée.

I - CARACTERISTIQUES ET CINETIQUE DE DEVELOPPEMENT DE L'ATROPHIE MUSCULAIRE EN MICROGRAVITE SIMULEE

L'atrophie musculaire en microgravité simulée se caractérise par une perte de masse, une diminution de la force maximale développée lors de la secousse isométrique isolée et lors du tétanos. De plus, une transformation des cinétiques de mise sous tension est observée. En effet, le muscle soleus, normalement de type lent, présente des caractéristiques d'un muscle de type plus rapide. Le temps de mise sous tension mesuré au cours du développement de la secousse isométrique est réduit et l'on observe, du point de vue histochimique, une transformation des fibres de type I (fibres lentes) en fibres de type IIA (fibres rapides, résistantes à la fatigue). Nous avons également mis en évidence l'existence d'une cinétique de développement de l'atrophie musculaire : l'évolution des modifications se fait en effet de façon progressive, avec l'augmentation de la durée de suspension ; les variations sont maximales après 15 jours de microgravité simulée.

Ces résultats sont comparables à ceux obtenus chez l'homme en microgravité réelle. Dans ces conditions, on observe, au cours des vols de longue durée, le développement rapide d'une atrophie musculaire au niveau des muscles de la jambe, suivi d'une phase de stabilisation. Nos résultats justifient ainsi l'utilisation du modèle du rat suspendu pour la compréhension des phénomènes liés à l'atrophie musculaire se développant en microgravité réelle.

II - INFLUENCE POSSIBLE DU MESSAGE NERVEUX

L'utilisation de la technique de l'enregistrement de l'activité électromyographique globale nous a permis de montrer que l'activité motrice du muscle soleus est immédiatement perturbée en microgravité réelle, ainsi qu'en microgravité simulée. Dans ce dernier cas, nous avons pu effectuer une analyse continue des signaux et montrer une adaptation de la décharge nerveuse motrice en fonction de la durée de la suspension. Il était donc légitime de se demander si l'évolution des caractéristiques pondérales, fonctionnelles et histochimiques observées en microgravité simulée était en rapport avec les modifications de la décharge motrice efférente.

Les résultats que nous avons obtenus, après utilisation des protocoles de dénervation et d'électrostimulation, nous permettent de proposer une relation entre les modifications des cinétiques de mise sous tension et de la composition en fibres avec les modifications du message nerveux moteur. En effet, la dénervation et l'électrostimulation permettent de maintenir les paramètres caractéristiques d'un muscle lent (temps de contraction élevé - pourcentage élevé de fibres lentes). A l'inverse, la perte de masse et la perte de force semblent difficilement corrélables aux variations de la décharge neuromotrice. L'électrostimulation du muscle soleus avec des caractéristiques temporelles mimant celles de la décharge des motoneurones lents s'est révélée absolument inefficace pour enrayer l'atrophie, ce qui laisse supposer que cette technique ne peut être utilisable pour l'homme, comme seule contre-mesure tout au moins.

Le développement de l'atrophie musculaire est par contre enrayé par l'immobilisation du muscle en position étirée activant en permanence les récepteurs musculaires tels que les fuseaux neuromusculaires. En microgravité simulée, le muscle est plutôt en position raccourcie, ce qui est susceptible d'entraîner des modifications de la décharge afférente des fuseaux et des récepteurs tendineux de Golgi. De même, une modification de la décharge des corpuscules de Ruffini peut être envisagée puisque l'angle antérieur de la cheville est modifié. L'évolution de ces réponses devrait entraîner par voie réflexe des modifications au niveau de l'excitabilité des motoneurones. Bien qu'il soit généralement admis que la microgravité entraîne une réduction des messages proprioceptifs des muscles qui ne sont plus soumis aux contraintes gravitationnelles, il n'existe pas de donnée bibliographique sur ce sujet. Un large champ d'investigations existe donc, et ces études permettraient de comprendre les mécanismes du codage de la force contractile par les capteurs musculaires, articulaires et cutanés. Ces informations sont importantes pour le contrôle de la contraction au cours de la réalisation de tâches spécifiques nécessitant précision du mouvement et gradation fine de la force.

BIBLIOGRAPHIE

AL-AMOOD W.S. & LEWIS D.M. 1987
The role of frequency in the effects of stimulation on denervated slow-twitch muscle in the rat.
J. Physiol., 392, 377-395.

ALFORD E.K., ROY R.R., HODGSON J.A. & EDGERTON V.R. 1987
Electromyography of rat soleus, medial gastrocnemius and tibialis anterior during hindlimb suspension.
Exp. Neurol., 96, 635-649.

ANSVED T. & LARSSON L. 1990
Effects of denervation on enzyme-histochemical and morphometrical properties of the rat soleus muscle in relation to age.
Acta Physiol. Scand., 139, 297-304.

AUSONI S., GORZA L., SCHIAFFINO S., GUNDERSEN K. & LØMO T. 1990
Expression of myosin heavy chain isoforms in stimulated fast and slow rat muscles.
J. Neurosci., 10 , 153-160.

BAKER J.H. & MATSUMOTO D.E. 1988
Adaptation of skeletal muscle to immobilization in a shortened position.
Muscle Nerve, 11, 231-244.

BARNARD R.J., EDGERTON V.R., FURUKAWA T. & PETER J.B. 1971
Histochemical, biochemical and contractile properties of red, white and intermediate fibers.
Am. J. Physiol., 220, 410-414.

BARNARD R.J., EDGERTON V.R. & PETER J.B. 1970
Effect of exercise on skeletal muscle. I. Biochemical and histochemical properties.
J. Appl. Physiol., 28, 762-766.

BENNETT M.R. & PETTIGREW A.G. 1974
The formation of synapses in striated muscle during development.
J. Physiol., 241, 515-545.

BERTHOZ A. & DROULEZ J. 1983
Aspects géométriques de l'adaptation visuo-motrice lors des conflits visuo-vestibulaires.
In : Colloque du Centre National d'Etudes Spatiales. Cepadues ed., 77-94.

BJURSTEDT H. 1992
Gravitational Physiology in the 1990s.
The Physiologist, 35, S5-S11.

BOOTH F.W. & KELSO J.R. 1973
Effect of hindlimb immobilization on contractile and histochemical properties of skeletal muscle.
Pflügers Arch., 342, 231-238.

BOOTH F.W. & SEIDER M.J. 1979
Early change in skeletal muscle protein synthesis after limb immobilization of rats.
J. Appl. Physiol., 47, 974-977.

BRAY J.J., HUBBARD J.I. & MILLS R.G. 1979
The trophic influence of tetrodotoxin-inactive nerves on normal and reinnervated rat skeletal muscle.
J. Physiol., 297, 479-491.

BROOKE M.H. & KAISER K.K. 1969
Some comments on the histochemical characterization of muscle adenosine triphosphatase.
J. Histochem. Cytochem., 17, 431-432.

BROOKE M.H. & KAISER K.K. 1970
Muscle fiber types : how many and what kind ?
Arch. Neurol., 23, 369-379.

BULLER A.J., ECCLES J.C. & ECCLES R.M. 1960a
Differentiation of fast and slow muscles in the cat hind-limb.
J. Physiol., 150, 399-416.

BULLER A.J., ECCLES J.C. & ECCLES R.M. 1960b
Interactions between motoneurones and muscles in respect of the characteristic speeds of their responses.
J. Physiol., 150, 417-439.

BURKE R.E. 1981
Motor units: anatomy, physiology and functional organization. In Handbook of Physiology Sect. 1 Vol II, Pt 1 The nervous system. American Physiological Society Bethesda, 345-422.

BURKE R.E., LEVINE D.N., ZAJAC F.E., TSAIRIS P. & ENGEL W.K. 1971
Mammalian motor units : Physiological, histochemical correlation in three types in cat gastrocnemius.
Science, 174, 709-712.

CARRARO U., CATANI C., SAGGIN L., ZRUNEK M., SZABOLCS M., GRUBER H., STREINZER W., MAYR W. & THOMA H. 1988
Isomyosin changes after functional electrostimulation of denervated sheep muscle.
Muscle Nerve, 11, 1016-1028.

CARRARO U., MORALE D., MUSSINI I., LUCKE S., CANTINI M., BETTO R., CATANI C., DALLA LIBERA L., DANIELI BETTO D. & NOVENTA D. 1985
Chronic denervation of rat hemidiaphragm : maintenance of fiber heterogeneity with associated increasing uniformity of myosin isoform.
J. Cell. Biol., 100, 161-174.

CLEMENT G., GURFINKEL V., LESTIENNE F., LIPSHITS M.I. & POPOV K.E. 1984
Adaptation of postural control to weightlessness.
Exp. Brain Res., 57, 61-72.

CLEMENT G., GURFINKEL V., LESTIENNE F., LIPSHITS M.I. & POPOV K.E. 1985
Changes of posture during transient pertubations in microgravity.
Aviat. Space Environ. Med., 56, 666-671.

CLEMENT G., VIEVILLE T., LESTIENNE F. & BERTHOZ A. 1986
Preliminary results of the "equilibrium and vertigo" experiment performed during STS 51 G shuttle flight. In: Space Physiology-Nordwijk, ESTEC.

CLOSE R. 1965
Effects of cross-union of motor nerves to fast and slow skeletal muscles.
Nature, 206, 831-832.

CLOSE R. 1967
Properties of motor units in fast and slow skeletal muscles of the rat.
J. Physiol., 193, 45-55.

CLOSE R. 1969
Dynamic properties of fast and slow skeletal muscles of the rat after nerve cross-union.
J. Physiol., 204, 331-346.

CLOSE R. 1972
Dynamic properties of mammalian skeletal muscles.
Physiol. Rev., 52, 129-197.

CORDONNIER C., MOUNIER Y., STEVENS L. & MONTEL V. 1992
Coordinated changes in myofibrillar protein composition of rat soleus muscle skinned fibers after hindlimb suspension.
Soumis pour publication dans Pflügers Archiv. Europ. J. Physiol.

COSTILL D.L., DANIELS J., EVANS W., FINK W., KRAHENBUHL G. & SALTIN B. 1976
Skeletal muscle enzymes and fiber composition in male and female track athletes.
J. Appl. Physiol., 40, 149-154.

COTTER M., BARRY J. & CAMERON N. 1988
Recovery from immobilization-induced atrophy of rabbit soleus muscles can be accelerated by chronic low-frequency stimulation.
Quater. J. Exp. Physiol., 73, 797-800.

CURLESS R.G. 1977
Developmental patterns of peripheral nerve, myoneural junction and muscle : a review.
Progr. Neurobiol., 9, 197-209.

CZEH G., GALLEGO R., KUDO N. & KUNO M. 1978
Evidence for the maintenance of motoneurone properties by muscle activity.
J. Physiol., 281, 239-252.

DENNY-BROWN D. 1929
On the nature of postural reflexes.
Proc. Roy. Soc., B 104, 252-301.

DESPLANCHES D., KAYAR S.R., SEMPORE B., FLANDROIS R. & HOPPELER H. 1990a
Rat soleus muscle ultrastructure after hindlimb suspension.
J. Appl. Physiol., 69, 504-508.

DESPLANCHES D., MAYET M.H., ILYINA-KAKUEVA E.I., SEMPORE B. & FLANDROIS R. 1990b
Skeletal muscle adaptation in rats flown on Cosmos 1667.
J. Appl. Physiol., 68, 48-52.

DESPLANCHES D., MAYET M.H., SEMPORE B. & FLANDROIS R. 1987
Structural and functional responses to prolonged hindlimb suspension in rat muscle.
J. Appl. Physiol., 63, 558-563.

DIFFEE G.M., CAIOZZO V.J., HERRICK R.E. & BALDWIN K.M. 1991
Contractile and biochemical properties of rat soleus and plantaris after hindlimb suspension.
Am. J. Physiol., 260, 528-534.

DUCHEN L.W. 1970
An electron microscopic comparison of motor end-plates of slow and fast skeletal muscle fibres of the Mouse.
J. Neurol. Sci., 14, 37-45.

DULHUNTY A.F. 1985
Excitation-contraction coupling properties in denervated EDL and soleus muscles.
J. Muscle Res. Cell. Motil., 6, 207-225.

DUM R.P. & KENNEDY T.T. 1980
Physiological and histochemical characteristics of motor units in cat Tibialis anterior and Extensor digitorum longus muscle.
J. Neurophysiol., 43, 1615-1630.

DUM R.P., O'DONOVAN M.J., TOOP J. & BURKE R.E. 1985
Cross-reinnervated motor units in cat muscles. I. Flexor digitorum longus muscle units reinnervated by soleus motoneurons.
J. Neurophysiol., 54, 818-836.

ECCLES J.C. 1944
Investigations of muscle atrophies arising from disuse and tenotomy.
J. Physiol., 103, 253-266.

EDSTROM L. & LARSSON L. 1987
Effects of age on contractile and enzyme histochemical properties of fast and slow-twitch single motor units in the rat.
J. Physiol., 392, 129-145.

EISEN A., CARPENTER J., KARPATI G. & BELLAVANCE A. 1973
The effect of muscle hyper and hypoactivity upon fibre diameter of intact and regenerative nerve.
J. Neurological Science, 20, 457-469.

FALEMPIN M., GOUBEL F. & MOUNIER Y. 1991
L'atrophie musculaire en situation de microgravité réelle ou simulée: Analyse des propriétés contractiles et élastiques du complexe muscle-tendon.
Science et Motricité, 14, 34-45.

FALEMPIN M., LECLERCQ T., LETERME D. & MOUNIER Y. 1990
Time-course of soleus muscle-change in and-recovery from disuse atrophy.
The Physiologist, 33, S88-S89.

FALEMPIN M. & LETERME D. 1991
Effects of direct electrostimulation on the mechanical properties of atrophied soleus muscle.
In : Basic and Applied Myology, 115-122.

FALEMPIN M. & ROUSSEAU J.P. 1983
Reinnervation of skeletal muscles by vagal sensory fibres in the sheep, cat and rabbit.
J. Physiol., 335, 467-479.

FALEMPIN M., MOUNIER Y. & LETERME D. 1992
Differential plasticity of slow and fast muscles in response to hindlimb unloading.
Soumis pour publication dans Muscle & Nerve.

FINOL H.J., LEWIS D.M. & OWENS R. 1981
The effects of denervation on contractile properties of rat skeletal muscle.
J. Physiol., 319, 81-92.

FISCHBACH G.D. & ROBBINS N. 1969
Changes in contractile properties of disused soleus muscles.
J. Physiol., 201, 305-320.

FITTS R.H., METZGER J.M., RILEY D.A. & UNSWORTH B.R. 1986
Models of disuse : a comparison of hindlimb suspension and immobilization.
J. Appl. Physiol., 60, 1946-1953.

FURBY A., MOUNIER Y., STEVENS L., LETERME D. & FALEMPIN M. 1992
Effects of chronic electrostimulation on rat soleus skinned fibers during hindlimb suspension.
Accepté pour publication dans Muscle & Nerve.

GAUTHIER G.F. & HOBBS A.W. 1982
Effects of denervation on the distribution of myosin isoenzymes in skeletal muscle fibers.
Exp. Neurol., 76, 331-346.

GHARIB G., POURCELOT L. & BOST R. 1985
Les modifications circulatoires et hormonales induites par la microgravité.
J. Physiol., 80, 182-188.

GOLDBERG A.L. 1968
Protein synthesis during work-induced growth of skeletal muscle.
J. Cell. Biol., 36, 653-658.

GOLDSPINK D.F. 1977
The influence of immobilization and stretch on protein turnover of rat skeletal muscle.
J. Physiol., 264, 267-282.

GOLDSPINK D.F. 1978
The influence of passive stretch on the growth and protein turnover of the denervated extensor digitorum longus muscle.
Biochem. J., 174, 595-602.

GOLLNICK P.D., ARMSTRONG R.B., SAUBERT C.W., PIEHL K. & SALTIN B. 1972
Enzyme activity and fiber composition in skeletal muscle of untrained and trained men.
J. Appl. Physiol., 33, 312-319.

GORZA L., GUNDERSEN K., LØMO T., SCHIAFFINO S. & WESTGAARD R.H. 1988
Slow-to-fast transformation of denervated soleus muscles by chronic high-frequency stimulation in the rat.
J. Physiol., 402, 627-649.

GRANDMONTAGNE M., VAAGE O., KØPKE-VØLLESTAD N. & HERMANSEN L. 1982
Confrontation de méthodes histochimiques et d'immunofluorescence pour le typage des fibres du muscle squelettique de rat.
J. Physiol. (Paris), 78, 14A.

GREEN H.J., DÜSTERHÖFT S., DUX L. & PETTE D. 1992
Metabolite patterns related to exhaustion, recovery and transformation of chronically stimulated rabbit fast-twitch muscle.
Eur. J. Physiol., 420, 359-366.

GREENLEAF J.E., BULBULIAN R., BERNAUER E.M., HASKELL W.L. & MOORE T. 1989
Exercise-training protocols for astronauts in microgravity.
J. Appl. Physiol., 67, 2191-2204.

GUNDERSEN K. 1985
Early effects of denervation on isometric and isotonic contractile properties of rat skeletal muscles.
Acta Physiol. Scand., 124, 549-555.

GUNDERSEN K. & EKEN T. 1992
The importance of frequency and amount of electrical stimulation for contractile properties of denervated rat muscles.
Acta Physiol. Scand., 145, 49-57.

GUNDERSEN K., LEBERER E., LØMO T., PETTE D. & STARON R.S. 1988
Fibre-types, calcium-sequestring proteins and metabolism enzymes in denervated and chronically stimulated muscles of the rat.
J. Physiol., 398, 177-189.

GUPTA R.C., MISULIS K.E. & DETTBARN W.D. 1989
Activity dependent characteristics of fast and slow muscle : Biochemical and histochemical considerations.
Neurochemical Research, 14, 647-655.

GUTH L. 1962
Neuromuscular function after regeneration of interrupted nerve fibres into partially denervated muscle.
Exp. Neurol., 6, 129-141.

GUTH L. 1968
"Trophic" influences of nerve on muscle.
Physiol. Rev., 48, 645-687.

GUTH L. & SAMAHA F.J. 1969
Qualitative differences between actomyosin ATPase of slow and fast mammalian muscle.
Exp. Neurol., 25, 138-152.

GUTMANN E. 1962
The denervated muscle.
Publ. House Czechosl. Acad Sci., Prague, 332-333.

GUTMANN E. 1976
Neurotrophic relations.
Ann. Rev. Physiol., 38, 177-216.

GUTMANN E., SCHIAFFINO S., HANZLIKOVA V. 1971
Mechanism of compensatory hypertrophy in skeletal muscle of the rat.
Exp. Neurol., 31, 451-464.

GUTMANN E. & YOUNG J.Z. 1944
The re-innervation of muscle after various periods of atrophy.
J. Anat., 78, 15-43.

HÄKKINEN K. & KOMI P.V. 1983
EMG changes during training and detraining strength.
Med. Sci. Sports Ex. 15, 455-460.

HARRIS A.J. 1974
Inductive functions of the nervous system.
Ann. Rev. Physiol., 36, 251-305.

HARTNER K.T. & PETTE D. 1990
Fast and slow isoforms of troponin I and troponin C.
Distribution in normal rabbit muscles and effects of chronic stimulation.
Eur. J. Biochem., 188, 261-267.

HAUSCHKA E.O., ROY R.R. & EDGERTON V.R. 1987
Size and metabolic properties of single muscle fibers in rat soleus after hindlimb suspension.
J. Appl. Physiol., 62, 2328-2347.

HEINER L., DOMONKOS J., MOTIKA D. & VARGHA M. 1984
Role of the nervous system in regulation of the sarcoplasmic membrane function in different muscle fibers.
Acta. Physiol. Hung., 64, 129-133.

HENNIG R. & LØMO T. 1985
Firing pattern of motor units in normal rats.
Nature, 314, 164-166.

HENNIG R. & LØMO T. 1987
Effects of chronic stimulation on the size and speed of long-term denervated and innervated rat fast and slow skeletal muscles.
Acta Physiol. Scand., 130, 115-131.

HERBERT M.E., ROY R.R. & EDGERTON V.R. 1988.
Influence of one-week hindlimb suspension and intermittent high load exercise on rat muscles.
Exp. Neurol., 102, 190-198.

HILL A.V. 1949
The abrupt transition from rest to activity in muscle.
Proc. Roy. Soc., B 136, 399-420.

HOLY X. & MOUNIER Y. 1991
Effects of short spaceflights on mechanical characteristics of rat muscles.
Muscle Nerve, 14, 70-78.

HUXLEY A.F. 1957
Muscle structure and theories of contraction.
Prog. Biophys., 7, 255-318.

IANUZZO C.D. & CHEN V. 1979
Metabolic character of hypertrophied rat muscle.
J. Appl. Physiol., 46, 738-742.

IP M.C. & VRBOVA G. 1983
Reinnervation of the soleus muscle by its own or by an alien nerve.
Neurosci., 10, 1463-1469.

JAMI L. 1992
Golgi tendon organs in mammalian skeletal muscle : Functional properties and central actions.
Physiological Reviews, 72, 623-666.

JANSSON E., ESBJÖRNSSON M., HOLM I. & JACOBS I. 1990
Increase in the proportion of fast-twitch muscle fibres by sprint training in males.
Acta Physiol. Scand., 140, 359-363.

JASPERS S.R., FAGAN J.M., SATARUG S., COOK P.H. & TISCHLER M.E. 1988
Effects of immobilization on rat hindlimb muscles under non-weight-bearing conditions.
Muscle Nerve, 11, 458-466.

JASPERS S.R., FAGAN J.M. & TISCHLER M.E. 1985
Biochemical response to chronic shortening in unloaded soleus muscles.
J. Appl. Physiol., 59, 1159-1163.

JOLESZ F. & SRETER F.A. 1981
Development, innervation and activity-pattern induced changes in skeletal muscle.
Ann. Rev. Physiol., 43, 531-552.

KARBA R., STEFANOVSKA A. & DORDEVIC S. 1990
Human skeletal muscle : phasic type of electrical stimulation increases its contractile speed.
Annals Biomed. Engin., 18, 479-490.

KELLY A.M. & RUBINSTEIN N.A. 1980
Why are fetal muscle slow ?
Nature, 288, 266-269.

LAVOIE P.A., COLLIER B. & TENENHOUSE A. 1977
Role of skeletal muscle activity in the control of muscle acetylcholine sensitivity.
Exp. Neurol., 54, 148-171.

LEBERER E., HARTNER K.T. & PETTE D. 1987
Reversible inhibition of sarcoplasmic reticulum Ca-ATPase by altered neuromuscular activity in rabbit fast-twitch muscle.
Eur. J. Biochem., 162, 555-561.

LEBLANC A.D., SCHNEIDER V.S., EVANS H.J., PIENTOK C., ROWE R.& SPECTOR E. 1992
Regional changes in muscle mass following 17 weeks of bed rest.
J. Appl. Physion., 73, 2172-2178.

LESTIENNE F. 1986
Le contrôle de la posture en microgravité.
Bull. Acad. Natle Méd., 170, 345-348.

LEWIS D.M. 1972
The effect of denervation on the mechanical and electrical responses of fast and slow mammalian twitch muscle.
J. Physiol., 222, 51-75.

LIDDELL E. & SHERRINGTON C. 1925
Reflexes in response to stretch (myotatic reflexes)
Proc. Roy. Soc., B 96, 212-242.

LOUGHNA P.T., GOLDSPINK D.F. & GOLDSPINK G. 1987
Effects of hypokinesia and hypodynamia upon protein turnover in hindlimb muscles of the rat.
Aviat. Space Environ. Med., 58, 133-138.

LOWRIE M.B. & VRBOVA G. 1984
Different pattern of recovery of fast and slow muscles following nerve injury in the rat.
J. Physiol., 349, 397-410.

LUFF A.R. 1975
Dynamic properties of fast and slow skeletal muscles in the cat and rat following cross reinnervation.
J. Physiol., 248, 83-96.

LUFF A.R. & WEBB S.N. 1983
EMG activity in the cross-reinnervated soleus muscle of unrestrained cats.
J. Physiol., 338, 57P.

MAC INTOSH B.R., ROBERGE M.C. & GARDINER P. 1988
Absence of staircase following disuse in rat gastrocnemius muscle.
Can. J. Physiol. Pharmacol., 66, 707-713.

MAC LACHLAN E.M. 1981
Rapid atrophy of mouse soleus muscles after tenotomy depends on an intact innervation.
Neurosci. Lett., 25, 269-274.

MAC MINN R.M.H. & VRBOVA G. 1964
The effect of tenotomy on the structure of fast and slow muscle in the rabbit.
Quart. J. Exp. Physiol., 49, 424-429.

MARTIN T.P., EDGERTON V.R. & GRINDELAND R.E. 1988
Influence of spacefligh on rat skeletal muscle.
J. Appl. Physiol., 65, 2318-2325.

MARTIN T.P., STEIN R.B., HOEPPNER P.H. & REID D.C. 1992
Influence of electrical stimulation on the morphological and metabolic properties of paralyzed muscle.
J. Appl. Physiol., 72, 1401-1406.

MATTHEWS B. 1933
Nerve endings in mammalian muscle.
J. Physiol., 78, 1-53.

MIDRIO M., DANIELI BETTO D., BETTO R., NOVENTA D. & ANTICO F. 1988
Cordotomy-denervation interactions on contractile and myofibrillar properties of fast and slow muscles in the rat.
Exp. Neurol., 100, 216-236.

MILEDI R. 1963
Formation of extra nerve-muscle junctions in innervated muscle.
Nature, 199, 1191-1192.

MILLER C. & THEPAUT-MATHIEU C. 1990
Entraînement sous électrostimulation ou par contraction volontaire : rendement respectif - adaptations physiologiques.
Kinésithérapie Scientifique, 293, 37-48.

MOMMAERTS W.F.H.M. 1970
The role of the innervation of the functional differentiation of muscle. In the physiology and biochemistry of muscle as a food. Part 2, p. 53-66. Ed. by E.J. BRISKEY, R.G. CASSENS & B.B. MARSH. Kingsport Press, Tennessee.

MOMMAERTS W.F.H.M. 1974
Effect of changed activity patterns on the biochemical characteristics of muscle.
In A.T. MILHORAT, Exploratory concepts in muscular dystrophy II. Excerpta med., Amsterdam, 331-335.

MOREY E.R. 1979
Spaceflight and bone turnover : correlation with a new rat model of weightlessness.
Bioscience, 29, 168-172.

MORITANI T. & DE VRIES H.A. 1979
Neural factors versus hypertrophy in the time course of muscle strength gain.
Am. J. Phys. Med., 58, 115-130.

MUSSACHIA X.J., DEAVERS D.R., MEININGER G.A. & DAVIS T.P. 1980
A model for hypokinesia effects on muscle atrophy in the rat.
J. Appl. Physiol., 48, 479-486.

MUSSACHIA X.J., STEFFEN J.M. & DEAVERS O.R. 1983
Rat hindlimb muscle responses to suspension hypokinesia/hypodynamia.
Aviat. Space Environ. Med., 54, 1015-1020.

NAHARACHI T. 1974
Chemicals as tools in the study of excitable membranes.
Physiol. Rev., 54, 813-889.

NEEDHAM D.M. 1926
Red and white muscle.
Physiol. Rev., 6, 1-27.

O'DONNOVAN M.J., PINTER M.J., DUM R.P. & BURKE R.E. 1980
Activity patterns of cross-reinnervated flexor digitorum longus and soleus muscles in the cat during unrestrained movement.
Soc. Neurosci. Abstr., 6, 858.

OGATA T. 1958
A histochemical study of the red and white muscle fibers I. Activity of succinoxydase system in muscle fibers.
Acta. Med. Okayama, 12, 216-227.

OHIRA Y. 1989
Effets of denervation and deafferentation on mass and enzyme activity in rat skeletal muscles.
Japan. J. Physiol., 39, 21-31.

PADIEU P. 1959
Biosynthèse des protéines musculaires et section du nerf moteur.
Bull. Soc. Chim. Biol. Paris, 41, 57-68.

PATTERSON G.T. & DETTBARN W. 1985
Changes in skeletal muscle properties following hindlimb suspension.
The Physiologist, 28, S133-S134.

PETER J.B., BARNARD R.J., EDGERTON V.R., GILLESPIE C.A. & STEMPEI K.E. 1972
Metabolic profiles of three fiber types of skeletal muscle in guinea pigs and rabbits.
Biochem., 11, 2627-2633.

PETTE D. & VRBOVA G. 1985
Invited review: Neural control of phenotypic expression in mammalian muscle fibers.
Muscle Nerve, 8, 676-689.

PIEROTTI D.J., ROY R.R., VINICIO FLORES B.S. & EDGERTON V.R. 1990
Influence of 7 days of hindlimb suspension and intermittent weight support on rat muscle mechanical properties.
Aviat. Space Environ. Med., 61, 205-210.

POUSSON M., PEROT C. & GOUBEL F. 1991
Stiffness changes and fibre type transitions in rat soleus muscle produced by jumping training.
Pflügers Arch., 419, 127-130.

REISER P.J., KASPER C.E. & MOSS R.L. 1987
Myosin subunits and contractile properties of single fibers from hypokinetic rat muscles.
J. Appl. Physiol., 63, 2293-2300.

RICE C.L., PETTIGREW F.P., NOBLE E.G. & TAYLOR A.W. 1988
The fibre composition of skeletal muscle.
Med. Sport Sci. Basel, Karger, 27, 22-39.

RILEY D.A., SLOCUM G.R., BAIN J.L.W., SEDLAK F.R., SOWA T.E. & MELLENDER J.W. 1990
Rat hindlimb unloading: soleus histochemistry, ultrastructure and electromyography.
J. Appl. Physiol., 69, 58-66.

RUBINSTEIN N.A., PEPE F.A. & HOLTZER H. 1977
Myosin types during the development of embryonic chicken fast and slow muscles.
Proc. natl. Acad. Sci. USA, 74, 4524-4527.

SALMONS S. & SRETER F.A. 1976
Significance of impulse activity in the transformation of skeletal muscle type.
Nature, 263, 30-34.

SALVIATI G. & VOLPE P. 1988
Ca^{2+} release from sarcoplasmic reticulum of skinned fast- and slow-twitch muscle fibers.
Am. J. Physiol., 254, 459-465.

SHERRINGTON C.S. 1906
The integrative action of the nervous system.
Yale, New Haven (repr. 1961).

SIMARD C.P., SPECTOR J.A. & EDGERTON V.R. 1982
Contractile properties of rat hindlimb muscles immobilized at different lengths.
Exp. Neurol., 77, 467-482.

SIMONEAU J.A., KAUFMAN M., HARTNER K.T. & PETTE D. 1989
Relations between chronic stimulation-induced changes in contractile properties and the Ca^{2+}-sequestry system of rat and rabbit fast-twitch muscles.
Pflügers Arch., 414, 629-633.

SPECTOR S.A. 1985
Trophic effects on the contractile and histochemical properties of rat soleus muscle.
J. Neurosci., 5, 2189-2196.

SPECTOR S.A. & EDGERTON V.R. 1984
Deficits in neuromuscular transmission and contractile function in tetrodotoxin-disused rat skeletal muscle.
Med. Sci. Sports Exerc., 16, 143.

SPECTOR J.A., SIMARD C.P., FOURNIER M., STERNLICHT E. & EDGERTON V.R. 1982
Architectural alterations of rat hind limb skeletal muscles immobilized at different length.
Exp. Neurol., 76, 94-110.

SRETER F.A. 1970
Effect of denervation on fragmented sarcoplasmic reticulum of white and red muscle.
Expl. Neurol., 29, 52-64.

SRETER F.A., GERGELY J. & LUFF A.L. 1974
The effect of cross-reinnervation on the synthesis of myosin light chains.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 56, 84-89.

STARON R.S., LEONARDI M.J., KARAPONDO D.L., MALICKY E.S., FALKEL J.E., HAGERMAN F.C. & HIKIDA R.S. 1991
Strength and skeletal muscle adaptations in heavy-resistance-trained women after detraining and retraining.
J. Appl. Physiol., 70, 631-640.

STEVENS L. 1992
Adaptation structurale et fonctionnelle des protéines contractiles des fibres musculaires de soleus de rat à diverses situations d'atrophie. Contribution à la connaissance des perturbations enregistrées en microgravité.
Thèse d'Université (Compiègne).

STEVENS L. & MOUNIER Y. 1992
Ca^{2+} movements in sarcoplasmic reticulum of rat soleus fibers after hindlimb suspension.
J. Appl. Physiol., 72, 1735-1740.

STEVENS L., MOUNIER Y., HOLY X. & FALEMPIN M. 1990
Contractile properties of rat soleus muscle after 15 days of hindlimb suspension.
J. Appl. Physiol., 68, 334-340.

SWYNGHEDAUW B. 1986
Developmental and functional adaptation of contractile proteins in cardiac and skeletal muscles.
Physiological Reviews, 66, 710-771.

TEMPLETON, G.H., PADALINO M., MANTON J., GLASBERG M., SILVER C.J., SILVER P., DEMARTINO G., LECONEY T., LUG G., HAGLER H. & SUTKO J.L. 1984
Influence of suspension hypokinesia on rat soleus muscle.
J. Appl. Physiol., 56, 278-286.

TEMPLETON G.H., SWEENEY L., TIMSON B.F., PADALINO M. & DUDENHOEFTER G.A. 1988
Changes in fiber composition of soleus muscle during rat hindlimb suspension.
J. Appl. Physiol., 65, 1191-1195.

TERMIN A. & PETTE D. 1992
Changes inmyosin heavy-chain isoform synthesis of chronically stimulated rat fast-twitch muscle.
Eur. J. Biochem., 204, 569-573.

THOMASON D.B. & BOOTH F.W. 1990
Atrophy of the soleus muscle by hindlimb unweighting.
J. Appl. Physiol., 68, 1-12.

THOMASON D.B., HERRICK R.E. & BALDWIN K.M. 1986
Activity induced recovery of slow myosin expression following rodent hindlimb suspension.
Med. Sci. Sports Exerc., 18, S5-S20.

THOMASON D.B., HERRICK R.E., SURDYKA D. & BALDWIN K.M. 1987
Time course of soleus muscle myosin expression during hindlimb suspension and recovery.
J. Appl. Physiol., 63, 130-137.

TIPNIS U. & MALHOTRA S.K. 1978
Nerve-muscle interaction : changes in the cellular organization of a skeletal muscle upon denervation.
Cytobiosci., 19, 181-227.

TOMANEK R.J. & LUND D.D. 1973
Degeneration of different types of skeletal muscle fibers. I. Denervation.
J. Anat., 116, 395-407.

TOMAS J., SANTAFE M., FENOLL R., MAYAYO E., BATLLE J., LANUZA A. & PIERA V. 1992
Pattern of arborization of the motor nerve terminals in the fast and slow mammalian muscles.
Biol. Cell., 74, 299-305.

TSIKA R.W., HERRICK R.E. & BALDWIN K.M. 1987
Time course adaptations in rat skeletal muscle isomyosins during compensatory growth and regression.
J. Appl. Physiol., 63, 2111-2121.

VIGNERON P., BACOU F. & ASHMORE C.R. 1976
Distribution heterogeneity of muscle fiber types in the rabbit Longissimus muscle.
J. Anim. Sci., 43, 986-988.

VRBOVA G. 1962
The effect of tenotomy on the speed of contraction of fast and slow mammalian muscles.
J. Physiol., 161, 25-26.

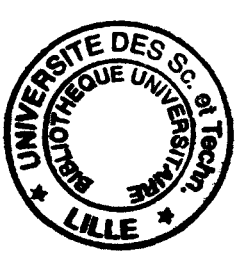
VRBOVA G. 1963
Changes in motor reflexes produced by tenotomy.
J. Physiol., 166, 241-250.

VRBOVA, G., GORDON T. & JONES R. 1978
Nerve-Muscle Interaction.
London : Chapman and Hall, 136-139.

WALSH J.V., BURKE R.E., RYMER W.Z. & TSAIRIS P. 1978
Effect of compensatory hypertrophy studies in individual motor units in medial gastrocnemius of the cat.
J. Neurophysiol., 41, 496-508.

WESTGAARD R.H. & LØMO T. 1988
Control of contractile properties within adaptive ranges by patterns of impluse activity in the rat.
J. Neurosci., 8, 4415-4426.

WHITTLE M.W. 1979
Caloric and exercise requirements of space flight :
Biostereometric results from skylab.
Aviat. Space Environ. Med., 50, 163-167.

WINIARSKI A.M., ROY R.R., ALFORD E.K., CHIANG P.C. & EDGERTON V.R. 1987
Mechanical properties of rat skeletal muscle after hindlimb suspension.
Exp. Neurol., 96, 650-660.

YARASHESKI K.E., LEMON P.W.R. & GILLOTEAUX J. 1990
Effect of heavy-resistance exercise training on muscle fiber composition in young rats.
J. Appl. Physiol., 69, 434-437.