



HAL
open science

Biomarqueurs sanguins de l'atrophie musculaire : une opportunité de diagnostic

Julien Aniort, Coralie Delabrise, Anne-Elisabeth Heng, Daniel Taillandier

► To cite this version:

Julien Aniort, Coralie Delabrise, Anne-Elisabeth Heng, Daniel Taillandier. Biomarqueurs sanguins de l'atrophie musculaire : une opportunité de diagnostic. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2025, 60 (4), pp.251-258. <10.1016/j.cnd.2025.02.003>. <hal-05397622>

HAL Id: hal-05397622

<https://hal.inrae.fr/hal-05397622v1>

Submitted on 4 Dec 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY 4.0 - Attribution - International License

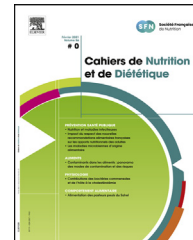


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



PHYSIOPATHOLOGIE

Biomarqueurs sanguins de l'atrophie musculaire : une opportunité de diagnostic

Blood biomarkers of muscle atrophy: A diagnostic opportunity

**Julien Aniort^{a,b}, Coralie Delabrise^a,
Anne-Elisabeth Heng^{a,b}, Daniel Taillandier^{a,*}**

^a INRAE, UNH, unité de nutrition humaine, université Clermont-Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France

^b Département de néphrologie, dialyse et transplantation, hôpital universitaire Gabriel-Montpied, hôpital universitaire de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

Received 20 December 2024; accepted 21 February 2025

Available online 19 mars 2025

MOTS CLÉS

Atrophie musculaire;
Atrogènes;
Biomarqueurs;
Systèmes
protéolytiques;
Diagnostic

Résumé Une perte involontaire de muscle squelettique survient dans différentes situations physiologiques (sarcopénie liée à l'âge par exemple) ou pathologiques (cachexie due à des maladies chroniques). Cette perte de muscle squelettique est caractérisée par une diminution plus ou moins rapide et progressive de la masse et de la force musculaire, avec une détérioration des performances fonctionnelles. Ce mécanisme est adaptatif est bénéfique à court terme mais il devient délétère lorsqu'il perdure en entraînant une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Un diagnostic précoce à l'aide de biomarqueurs fiables est souhaitable car il est très difficile de réverser la perte de muscle lorsqu'elle est installée. Le développement de l'atrophie musculaire est d'origine multifactorielle et plusieurs voies métaboliques peuvent être activées différemment en fonction du stimulus catabolique. La physiopathologie de la perte de muscle pouvant impliquer des conditions inflammatoires, un dysfonctionnement endocrinien, des altérations métaboliques ou tout simplement une perte de stimulation (alitement par exemple) peuvent en être la cause. Cette diversité de signalisation représente un obstacle important au diagnostic car de nombreuses études se sont focalisées sur une situation physiopathologique particulière seulement, et les biomarqueurs proposés peuvent alors être représentatif de la pathologie étudiée plus que de l'atrophie musculaire. Actuellement, aucun moyen fiable n'existe pour diagnostiquer de façon précoce l'apparition d'une atrophie musculaire. En effet, les techniques d'imageries pour évaluer la masse musculaire présentent des limites et sont peu applicables en routine et il n'existe pas de biomarqueur efficace dans les fluides biologiques. Cette revue fait le point sur les limites des techniques/approches actuellement envisagées, en précisant les critères indispensables au développement d'un diagnostic fiable à coût abordable pour son utilisation en routine hospitalière.

© 2025 The Authors. Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société Française de Nutrition (SFN). This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

* Auteur correspondant.

E-mail addresses: janiort@chu-clermontferrand.fr (J. Aniort), coralie.delabrise@inrae.fr (C. Delabrise), aheng@chu-clermontferrand.fr (A.-E. Heng), daniel.taillandier@inrae.fr (D. Taillandier).

<https://doi.org/10.1016/j.cnd.2025.02.003>

0007-9960/© 2025 Les Auteurs. Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Française de Nutrition (SFN). Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

KEYWORDS

Muscle atrophy;
Atrogènes;
Biomarqueurs;
Proteolytic systems;
Diagnosis

Summary Skeletal muscle loss occurs in different physiological (e.g., age-related sarcopenia) or pathological (chronic diseases-linked cachexia) situations. This skeletal muscle loss is characterized by a more or less rapid and progressive decrease in muscle mass and strength, with a deterioration in functional performance. This mechanism is adaptive and beneficial in the short term but becomes deleterious when it persists, ultimately leading to increased morbidity and mortality. Early diagnosis using reliable biomarkers is desirable because it is very difficult to reverse sarcopenia once it is established. The development of muscle atrophy is of multifactorial origin and several metabolic pathways can be differentially activated depending on the catabolic stimulus, which may involve inflammatory conditions, endocrine dysfunction, metabolic alterations or simply a loss of stimulation (e.g., bed rest). This represents a significant obstacle to diagnosis because many studies have focused on a particular pathophysiological situation only, and the proposed biomarkers may then be representative of the pathology studied more than of muscle atrophy. Currently, no reliable means exist to diagnose the onset of muscle atrophy. Indeed, imaging techniques to assess muscle mass have limitations and are hardly applicable in routine and there is no known efficient biomarker in biological fluids. This review describes the limitations of the techniques/approaches currently available, specifying the essential criteria for the development of a reliable diagnosis at an affordable cost for its use in hospital routine.

© 2025 The Authors. Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société Française de Nutrition (SFN). This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Le muscle squelettique est non seulement indispensable à la locomotion ou la régulation thermique mais il est aussi le seul réservoir d'acides aminés utilisable par l'organisme en cas d'agression. À l'état stationnaire chez un adulte en bonne santé, l'homéostasie musculaire est maintenue grâce à une balance équilibrée entre synthèse et dégradation protéique. La synthèse des protéines a longtemps été considérée comme le principal chef d'orchestre de l'homéostasie musculaire, mais depuis le début des années 2000, il apparaît que les acteurs majeurs sont en fait les systèmes de dégradation des protéines, notamment le système Autophagie et le système ubiquitine-protéasome dépendant (UPS) (voir [1–4] pour des revues sur leur rôle et importance dans le muscle squelettique). On distingue la sarcopénie lorsque la perte de muscle squelettique est lente, progressive et liée à l'âge et la cachexie quand l'atrophie musculaire est causée par une pathologie (par exemple la cachexie cancéreuse).

En fonction du stimulus catabolique, les acides aminés du muscle sont ainsi utilisés notamment pour la synthèse des protéines de la réaction inflammatoire, la production d'énergie, le développement de la réponse inflammatoire ou le maintien des niveaux de synthèse des protéines des organes vitaux. Ce mécanisme est adaptatif et permet à l'organisme de lutter contre une agression aiguë. Cependant, au cours de pathologies chroniques (cancer, insuffisance rénale, etc.), le déséquilibre persistant entre synthèse et dégradation entraîne une atrophie musculaire [5] qui est associée à une diminution de la qualité de vie [6], à une diminution de l'efficacité de la chimiothérapie [7], à une augmentation des événements indésirables pendant le traitement [8] et à une faible survie des patients en cas de cancer [9,10] ou d'insuffisance rénale [11,12]. Il est donc primordial pour les patients afin de lutter contre l'atrophie musculaire à l'aide de contre-mesures comme l'activité physique, la supplémentation nutritionnelle ou la

prescription de médicaments (Fig. 1). Malheureusement, l'atrophie musculaire est généralement diagnostiquée trop tardivement et l'efficacité des moyens de prise en charge sont évalués de façon empirique et pas toujours bien acceptés par les patients car aucun moyen de mesure fiable utilisable en routine hospitalière n'existe actuellement pour détecter et quantifier le statut musculaire d'un patient [13].

De nombreux marqueurs fonctionnels, d'imagerie ou biologiques de l'atrophie musculaire ont été proposés [13–15]. Cependant, ils présentent tous des limites, la principale étant qu'ils sont souvent non généralisables pour le suivi en routine d'un patient. L'identification de biomarqueurs fiables de l'atrophie musculaire représente un enjeu majeur pour améliorer le suivi et la prise en charge des patients.

Afin de mieux comprendre les enjeux et les stratégies de dépistage de l'atrophie musculaire, il est nécessaire d'appréhender les mécanismes mis en jeu en fonction des situations cataboliques rencontrées. Les protéines contractiles représentent 80 % des protéines de la cellule musculaire et lorsqu'on veut investiguer le dépistage de l'atrophie musculaire à l'aide de biomarqueurs, ces derniers doivent être intimement liés à la dégradation des protéines contractiles, soit directement soit indirectement.

Mécanismes induisant une atrophie musculaire

Diminution de la synthèse protéique

Pour déséquilibrer la balance synthèse/dégradation, la réduction de la synthèse est une possibilité. La synthèse protéique est sous le contrôle de différentes voies métaboliques (*phosphoinositide 3-kinase* [PI3K]/*protein*

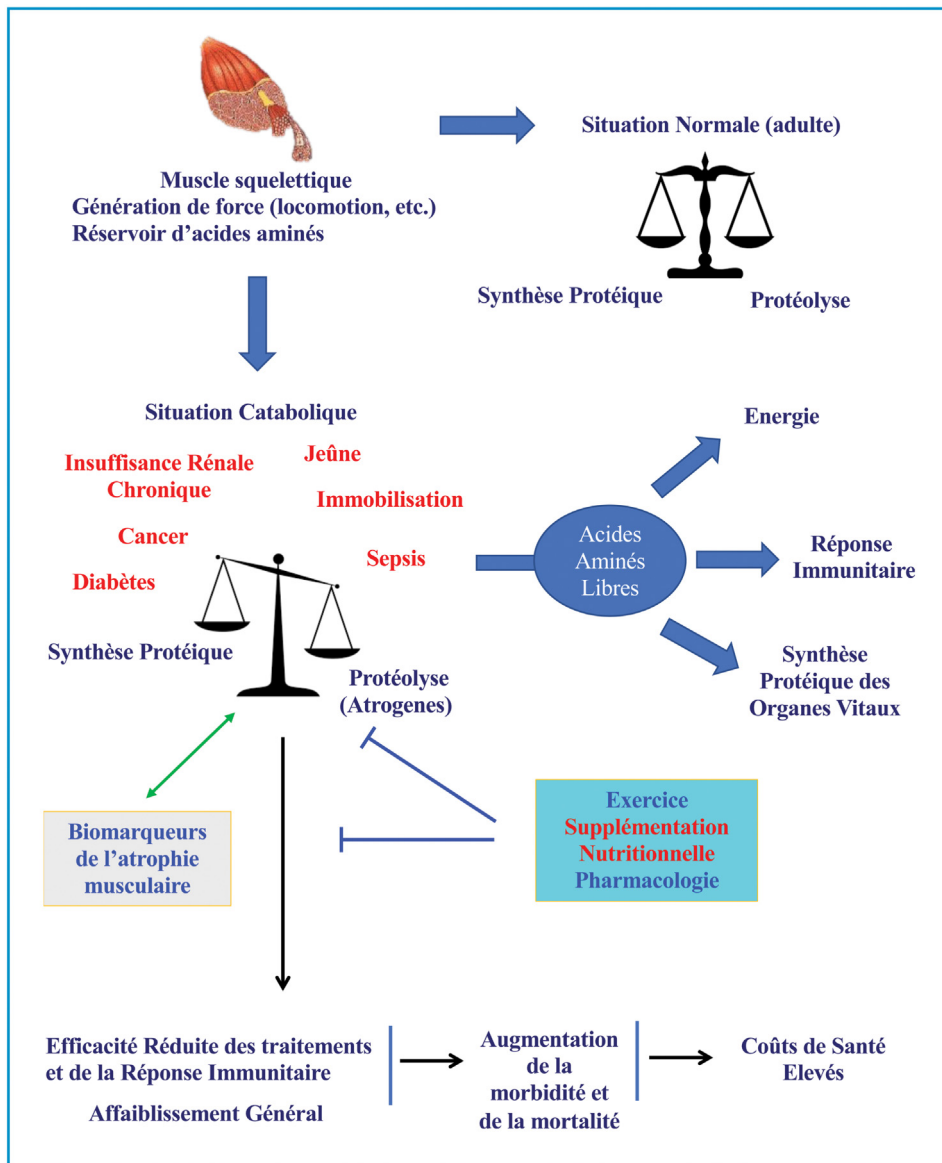


Figure 1. Effets délétères de l’atrophie musculaire. De nombreuses situations cataboliques entraînent une activation des systèmes protéolytiques avec notamment une hyperexpression de nombreux atrogènes. L’identification de biomarqueurs fortement corrélés à l’expression des atrogènes dans le compartiment sanguin serait particulièrement utile en milieu hospitalier pour mettre en place des contre-mesures (exercice, supplémentation nutritionnelle, traitement pharmacologique) visant à limiter la perte de muscle squelettique. Cela permettrait un suivi personnalisé des patients et une amélioration de leur qualité de vie et de la réponse aux traitements.

kinase B [AKT]/mammalian target of rapamycin [mTOR], G-protein coupled receptors [GPCR]/cyclic adenosine monophosphate [cAMP], Wingless/Int1/Frizzled [WNT/FZD] voir [1] pour une revue récente). La synthèse est stimulée par la présence de nutriments (acides aminés, glucose, acides gras), d’hormones anaboliques (insuline, *insulin-like growth factor-1* [IGF-1]) et la stimulation mécanique. Lorsque ces stimuli anaboliques sont fortement diminués, il s’en suit une diminution de la synthèse protéique. Cependant, cette réduction n’est pas présente dans toutes les situations cataboliques et, de plus, une voie métabolique qui est inhibée peut difficilement contrôler le devenir d’un organe [2]. Enfin, la diminution de synthèse protéique ne permet pas d’expliquer la perte de muscle squelettique lors de situations cataboliques aiguës (alitement, sepsis, etc.).

Augmentation de la dégradation des protéines

Une augmentation de la dégradation des protéines est le moyen le plus rapide pour la cellule de fournir rapidement des acides aminés aux autres organes. Deux systèmes protéolytiques sont considérés comme les acteurs majeurs de la perte de masse musculaire : l’autophagie et le système ubiquitine-protéasome (UPS) [16]. L’autophagie est principalement connue pour son implication dans le renouvellement des organelles comme les mitochondries et d’autres composants cellulaires, que ce soit de façon constitutive ou en réponse à des stimuli cataboliques (stress cellulaire, déprivation en nutriments, cytokines) [17] mais ce système intervient aussi dans la protéolyse ciblée en collaboration avec l’UPS. L’UPS est impliqué

dans la dégradation ciblée de la plupart des protéines cellulaires (protéines mal formées, renouvellement des protéines à demi-vie courte, etc.) ce qui lui permet par exemple de contrôler le cycle cellulaire et les différentes voies métaboliques de la cellule [18]. Dans le muscle squelettique, il est aussi en charge de la dégradation des protéines contractiles à demi-vie longue (actine, myosines, etc.) qui représentent environ 80 % des protéines de la cellule musculaire. Comme pour la synthèse, l'activation des systèmes protéolytiques peut s'effectuer par différentes voies métaboliques en fonction des stimuli cataboliques (*AMP-activated protein kinase* [AMPK] [diminution des stocks d'énergie cellulaire], *nuclear factor-kappa B* [NF- κ B] [cytokines inflammatoires], récepteur aux glucocorticoïdes, Janus kinase/*signal transducers and activators of transcription* [JAK/STAT] [IL6, facteurs de croissance], *angiotensin*, kinines, NOTCH, stress oxydant). De nombreux acteurs sont donc impliqués différenciellement en fonction de la situation physiopathologique et il est donc peu probable de trouver des biomarqueurs de l'atrophie musculaire communs aux différentes voies de signalisation. En fait, les points communs à toutes ces situations cataboliques sont à chercher en aval de la cascade d'événements avec comme point final, la dégradation des protéines contractiles.

Les atrogènes

Au début des années 2000, la notion d'atrogènes (*atrophy-related genes*) a été élaborée par le laboratoire de A.L. Goldberg [19]. Les atrogènes sont par définition des gènes systématiquement dérégulés au niveau transcriptionnel (ARNm) dans le muscle squelettique quelle que soit la situation catabolique (pathologies chroniques ou aiguës, absence de mouvement, jeûne, etc.) [20–22]. Sans surprise, les premiers atrogènes identifiés sont des enzymes de l'UPS (*Muscle RING Finger 1* [MuRF1] et MAFbx [*Muscle Atrophy F-box*]) impliqués dans la perte de protéines contractiles. MuRF1 est actuellement la seule enzyme ciblant les protéines contractiles (actine, myosines, etc.) pour leur dégradation et MAFbx inhibe la synthèse protéique en ciblant des facteurs de transcription ou de traduction. Par la suite, des facteurs de transcription *Forkhead box O* (FOXO) régulant MuRF1 et MAFbx ont été intégrés à la famille des atrogènes, de même que des enzymes du système autophagie (p62, cathepsine L, etc.) et la famille des atrogènes grossit régulièrement [20], même si MuRF1 et MAFbx sont considérés comme le « Gold standard » des biomarqueurs de l'atrophie musculaire. MuRF1 et MAFbx ont d'abord été identifiés comme atrogènes chez le rongeur, mais ils ont été rapidement confirmés aussi chez l'homme dans une quinzaine de pathologies différentes, comme l'hypertension artérielle, la ventilation mécanique, différents types de cancer, le sepsis, l'immobilisation, etc. [20]. Récemment, nous avons mis en évidence un programme d'atrophie musculaire commun à des patients souffrant de 2 pathologies d'étiologie très différente : l'insuffisance rénale chronique terminale (IRC) et le cancer du poumon (LC) en phase précoce [23]. L'IRC provoque une perte de muscle lente et progressive alors que le cancer du poumon est beaucoup plus agressif. De façon intéressante, MuRF1 et MAFbx étaient sur-exprimés dans les 2 pathologies.

En se basant sur les études effectuées chez le rongeur, on sait que la surexpression des atrogènes (MuRF1, MAFbx, p62, etc.) est détectable dès la mise en place des mécanismes d'atrophie musculaire, c'est-à-dire, le 1^{er} jour de l'apparition de la pathologie. C'est en amont de la détection de perte de masse musculaire qui est détectée au mieux au bout de 3 jours chez la souris [24], mais plus souvent dans des délais plus longs (> 1–2 semaines). Bien que le nombre d'études soient plus restreint, certains atrogènes (MuRF1, MAFbx, etc.) ont aussi été validés chez l'homme [20]. Ces atrogènes sont particulièrement utiles pour caractériser l'atrophie musculaire sur l'animal de laboratoire ou en recherche clinique, mais ils sont malheureusement inutilisables en routine hospitalière car nécessitant une biopsie musculaire. Il est important de noter que les atrogènes semblent cependant peu corrélés à la perte de muscle liée à l'âge [25], ce qui suggère des mécanismes différents entre la perte de muscle liée à une cachexie et celle liée à la sarcopénie.

Détermination de la masse musculaire par imagerie

Plusieurs approches non invasives existent pour estimer la masse musculaire, notamment la détermination de l'indice de masse maigre par analyse d'impédance bioélectrique, l'indice de masse musculaire au niveau du muscle psoas obtenu grâce à un scanner au niveau de la 3^e vertèbre lombaire (L3) [26], l'échographie, la tomodensitométrie, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) [27] ou l'absorptiométrie par rayons X en double énergie (DXA) [28], les deux dernières étant reconnues comme méthodes de référence pour évaluer la masse maigre. Cependant, l'épaisseur du corps, le niveau d'hydratation et l'accumulation de liquide extracellulaire ont un impact négatif significatif sur les résultats de la DXA. De plus, la DXA ne peut pas quantifier le tissu adipeux intramusculaire. Plus pragmatiquement, les coûts élevés de certaines technologies empêchent leur utilisation généralisée, comme pour la tomodensitométrie et l'IRM. Dans le cas de la tomodensitométrie, le sujet testé reçoit également des doses importantes de rayonnement ionisant [13]. L'utilisation de l'anthropométrie, de la BIA ou de l'échographie, bien que bénéficiant d'un coût modéré et couramment applicables, aboutit à des données soit inexactes, soit insuffisamment standardisées pour être utilisée comme outil de diagnostic. Enfin, plusieurs limites majeures sont communes à l'ensemble de ces approches d'imagerie :

- ces approches n'identifient l'atrophie musculaire que lorsque la perte musculaire est déjà établie, ce qui est généralement trop tard ;
- il faut au moins 2 mesures espacées de plusieurs semaines ou mois (selon le degré d'atrophie) pour déterminer qu'un patient a développé une atrophie musculaire ;
- la différence de masse musculaire mesurée entre 2 points de mesure à plusieurs mois d'intervalle n'est pas forcément corrélée à l'activation des systèmes protéolytiques dans le muscle en cas de stabilisation/amélioration momentanée de l'atrophie musculaire.

Ces limites ont ouvert la voie à la recherche de biomarqueurs de l'atrophie musculaire pouvant être mesurés dans des échantillons biologiques. De tels marqueurs biochimiques rendraient également les soins de santé plus efficaces. Les professionnels de la santé seraient ainsi mieux informés sur le statut musculaire de leurs patients.

Biomarqueurs sanguins de l'atrophie musculaire

Généralités

Pour une utilisation en clinique, seuls des biomarqueurs présents dans les fluides biologiques sont éligibles car les prélèvements sont peu ou pas invasifs. Selon le « National Institutes of Health », un biomarqueur peut être défini comme « une caractéristique objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux, de pathologies ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique » [29]. Selon cette définition, le terme biomarqueur fait référence à une vaste sous-catégorie de signes médicaux qui peuvent être mesurés avec précision et reproductibilité. Un biomarqueur peut être un simple outil clinique, une molécule spécifique dans le fluide biologique ou un biomarqueur d'imagerie où une caractéristique biologique spécifique peut être détectée par imagerie. Des biomarqueurs spécifiques de l'atrophie musculaire pourraient être liés à une évaluation clinique permettant la détection des sujets souffrant ou risquant de développer une atrophie musculaire, ainsi que le suivi de l'efficacité des mesures préventives et thérapeutiques.

Biomarqueurs protéiques

Le sang et l'urine sont des fluides biologiques facilement prélevables. Dans l'urine, une méthode de dilution isotopique de la D3-créatine (D3-Cr) permet d'estimer la taille du pool de créatine corporelle totale comme un analogue de la masse totale des muscles squelettiques. Dans certaines études, cette approche est fortement corrélée à un IRM du corps entier [30,31] ou à la performance physique [32,33]. Cependant, l'excrétion urinaire de créatine est également altérée dans d'autres dysfonctionnements organiques indépendamment de la perte de masse musculaire [34]. De plus, la mise en œuvre de la méthode de dilution D3-Cr en milieu clinique pourrait s'avérer impossible en raison de ses coûts élevés (achat et l'encapsulation des isotopes) et du temps nécessaire pour obtenir des résultats (expédition des échantillons à des laboratoires spécialisés et analyses) [35].

La 3-méthylhistidine (3-MH) urinaire a été longtemps utilisée en recherche clinique comme un biomarqueur de l'atrophie musculaire [36]. En effet, la 3-MH est notamment produite dans le muscle squelettique par modification post-traductionnelle de résidus histidine de certaines protéines contractiles (actine, myosines). Lors de la dégradation des protéines musculaires, la 3-MH libérée n'est ni métabolisée ni recyclée, et elle est excrétée dans l'urine. Cependant, une proportion non négligeable de 3-MH provient des muscles lisses et cardiaques et la 3-MH ou dans d'autres organes [37], et elle peut également être ingérée dans

l'alimentation, ce qui rend les données difficilement interprétables et non utilisables en routine hospitalière.

De nombreux biomarqueurs sanguins de l'atrophie musculaire ont été proposés, principalement dans le cadre de la détection de la sarcopénie. Il s'agit notamment du peptide N-terminal de type III du procollagène (P3NP), de peptides dérivés du renouvellement du collagène de type VI ou de l'isoforme de troponine T spécifique du muscle squelettique (sTnT). Cependant, leur manque de spécificité limite leur utilisation comme marqueurs fiables de la perte de masse musculaire [32–34]. Différents membres de la superfamille des facteurs de croissance transformants (TGF), la myostatine (myokine sécrétée par les cellules musculaires) [38], la follistatine [39], l'irisine (peptide sécrété par le muscle [40]), la cathepsine D (endopeptidase lysosomale [41]) et le facteur de différenciation de la croissance-15 (GDF-15) [39] ont aussi été proposés comme biomarqueurs potentiels de l'atrophie musculaire. Il en est de même pour plusieurs cytokines pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires ont aussi été proposées comme biomarqueurs de la perte de masse musculaire comme la protéine C-réactive (CRP), le facteur de nécrose tumorale (TNF- α), l'interleukine-8, l'interleukine-6, etc.

Plusieurs biomarqueurs hormonaux ont aussi été envisagés dans le cadre de la sarcopénie comme les hormones sexuelles (testostérone, sulfate de déhydroépiandrostérone [DHEAS], dont les taux diminuent avec l'âge [42]), l'IGF-1 [43,44] ou l'hormone de croissance (GH) [44].

Le problème est que ces biomarqueurs potentiels ont été caractérisés dans des situations physiopathologiques spécifiques et qu'ils sont généralement soumis à une importante variabilité individuelle et temporelle, ce qui les rend peu généralisables et incompatibles avec un diagnostic purement lié à la perte de masse musculaire.

Un biomarqueur de dégénérescence de la jonction neuromusculaire (NMJ) est une piste intéressante. Il s'agit de l'agrine, plus particulièrement du peptide C-terminal (CAF) obtenu par clivage protéolytique de l'agrine dû à la neurotrypsine [45]. Les taux sériques de CAF sont généralement bien corrélés à la perte de masse musculaire au cours de la sarcopénie mais aussi dans plusieurs pathologies (certains cancers, bronchopneumopathie chronique obstructive, infarctus, insuffisance cardiaque chronique). Plusieurs points restent cependant à éclaircir car les études disponibles semblent pointer un effet du sexe, de l'âge et de certains autres facteurs confondants [46,47]. Par exemple, des résultats contradictoires ont été obtenus sur l'alitement prolongé et l'effet de l'exercice sur les taux circulants de CAF. Enfin, a minima, l'insuffisance rénale chronique n'est pas éligible pour l'utilisation du CAF car le CAF est produit dans les glomérules rénaux [48].

Biomarqueurs acides nucléiques

De nombreux échanges ont lieu entre organes en réponse aux différents stimuli auxquels l'organisme est soumis, ceci grâce au flux sanguin. Les peptides ou protéines (hormones par exemples) peuvent ainsi jouer un rôle signal important mais nous avons vu que leur utilisation en tant que biomarqueurs est loin d'être évidente. Considéré pendant longtemps comme un milieu hostile à la présence d'ARN natifs, le sang est désormais connu pour être riche en ARN

de différentes catégories permettant des échanges inter-organes indispensables à l'homéostasie de l'organisme. Ces ARN peuvent notamment être présents dans des vésicules extra-cellulaires qui font l'objet de recherches actives depuis quelques années.

De nombreux ARN non codants de type microARN (miRNA) sont connus pour leur implication dans le développement de l'atrophie musculaire [49,50]. Cependant, chaque miRNA est spécifique d'un nombre limité de pathologie, et même au sein d'une même pathologie, le même miRNA peut être soit sur-exprimé soit sous-exprimé. Une étude longitudinale effectuée sur le rongeur a montré que le niveau d'un miRNA donné était fonction du stade de développement de la pathologie et/ou de l'atrophie musculaire. Actuellement, aucun miRNA ne peut être considéré comme un biomarqueur fiable de l'atrophie musculaire. D'autres ARN non codant existent dans l'organisme (siARN [*small interfering RNA*], piARN [*PIWI-interacting RNA*], snoARN [*small nucleolar RNA*], snARN [*small nuclear RNA*], exARN [*extra-cellular RNA*], scaARN [*small Cajal body-specific RNA*] et les longs ARNnc [*long non-coding RNA*]) mais aucune donnée ne permet d'évaluer leur potentialité d'utilisation en tant que biomarqueurs potentiels.

Très peu d'études se sont focalisées sur l'utilisation potentielle des ARNm comme marqueurs de l'atrophie musculaire. De plus, les études portaient généralement (exclusivement ?) sur une pathologie donnée comme par exemple l'amyotrophie spinale (SMA) [51]. Incorporer une seule pathologie pour identifier des biomarqueurs de l'atrophie musculaire comporte le risque de mettre en évidence des marqueurs de la pathologie plus que des marqueurs de l'atrophie. Les ARNm du sang représentent cependant une piste intéressante car leur détection dans le sang est facile, rapide, peu coûteuse et largement accessible dans tous les laboratoires d'analyse médicale par RT-qPCR, ce qui permet un débit d'analyse très élevé. Les ARNm sanguins représentent donc une piste intéressante largement inexploitée, à conditions d'établir l'ensemble des critères auxquels ils devront répondre.

Approches futures – critères de sélection

Le biomarqueur idéal de l'atrophie musculaire doit être persistant, spécifique, fiable, économiquement abordable et surtout détecter précocement la survenue de l'atrophie musculaire [13,52]. Son utilisation doit théoriquement couvrir l'ensemble, ou tout au moins la majorité, des situations entraînant une atrophie musculaire. Un biomarqueur doit aussi être indépendant du sexe, de l'âge, de l'indice de masse corporelle et aussi du statut inflammatoire qui peut s'avérer être un facteur confondant car extrêmement variable en fonction de l'évolution de la pathologie.

Le sang est sans doute le compartiment le plus prometteur car il est en contact direct avec l'ensemble des organes et il véhicule la majorité des signaux inter-organes. Les ARN issus du sang n'ont pas à être impliqués dans le développement de l'atrophie musculaire, mais ils doivent être fortement corrélés à l'activation des systèmes protéolytiques musculaires (et donc les atrogènes). On recherche donc des témoins de l'atrophie plutôt que des acteurs. Un critère important est donc de vérifier la

corrélation des variations de l'expression des biomarqueurs sanguins avec celle des atrogènes. Il est sans doute illusoire de vouloir utiliser un marqueur unique et c'est sans doute une combinaison de plusieurs marqueurs (ce qui est le cas déjà pour les atrogènes musculaires en recherche) qui permettra d'atteindre une grande sensibilité et spécificité de détection. La persistance des biomarqueurs tout au long de la période d'atrophie est un autre point important. Comme déjà mentionné, nous avons montré que les atrogènes musculaires étaient sur-exprimés aussi bien chez des patients cancéreux en phase précoce que chez des patients IRC en phase tardive [23]. Des biomarqueurs sanguins ARNm devront aussi répondre à ces critères. Enfin, les études cliniques utilisent généralement des patients avec des critères très précis, permettant ainsi de gommer une partie de la variabilité. Si cette procédure peut permettre d'identifier des biomarqueurs dans un premier temps, il sera néanmoins nécessaire de valider ces biomarqueurs sur des populations plus disparates qui reflètent la réalité à laquelle sont confrontés les praticiens.

Conclusion

Le concept général d'un ou plusieurs biomarqueurs du statut musculaire en tant qu'outil objectif capable d'évaluer le statut musculaire avec précision et reproductibilité a permis l'émergence de différents outils cliniques potentiels. Cependant, ces outils présentent des limites (manque de spécificité, variabilité) empêchant l'établissement d'une valeur seuil quantitative standardisée fiable pour prédire une atrophie précoce. Dans ce contexte, la mise en place d'une approche biomarqueurs spécifiques de l'atrophie musculaire (basée sur l'expression des atrogènes) indépendants de la pathologie permettrait l'établissement d'un consensus sur ce problème de santé multifactoriel. Ce consensus devra intégrer l'établissement d'un seuil fiable de masse musculaire où les patients pourront être considérés comme « sain » ou en cours de développement d'une atrophie musculaire. En effet, à ce jour, aucun seuil n'est disponible pour caractériser le statut musculaire d'une population saine. L'établissement de biomarqueurs de l'atrophie musculaire permettrait donc d'apporter un éclairage nouveau sur le suivi des patients, la mise en place de contre-mesures et leur efficacité.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

References

- [1] Peris-Moreno D, Cussonneau L, Combaret L, Polge C, Taillandier D. Ubiquitin ligases at the heart of skeletal muscle atrophy control. *Molecules* 2021;26(2):407, <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26020407>.
- [2] Sandri M. Protein breakdown in muscle wasting: role of autophagy-lysosome and ubiquitin-proteasome. *Int J Biochem Cell Biol* 2013;45(10):2121–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2013.04.023>.

- [3] Romanello V, Sandri M. The connection between the dynamic remodeling of the mitochondrial network and the regulation of muscle mass. *Cell Mol Life Sci* 2021;78(4):1305–28, <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-020-03662-0>.
- [4] Sartori R, Romanello V, Sandri M. Mechanisms of muscle atrophy and hypertrophy: implications in health and disease. *Nat Commun* 2021;12(1):330, <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-20123-1>.
- [5] Fanzani A, Conraads VM, Penna F, Martinet W. Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: an update. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012;3(3):163–79, <http://dx.doi.org/10.1007/s13539-012-0074-6>.
- [6] Beaudart C, Demonceau C, Reginster JY, et al. Sarcopenia and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2023;14(3):1228–43, <http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.13243>.
- [7] Sasaki S, Oki E, Saeki H, et al. Skeletal muscle loss during systemic chemotherapy for colorectal cancer indicates treatment response: a pooled analysis of a multicenter clinical trial (KSCC 1605-A). *Int J Clin Oncol* 2019;24(10):1204–13, <http://dx.doi.org/10.1007/s10147-019-01460-8>.
- [8] Daly LE, Power DG, O'Reilly Á, et al. The impact of body composition parameters on ipilimumab toxicity and survival in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer* 2017;116(3):310–7, <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2016.431>.
- [9] Choi MH, Yoon SB, Lee K, et al. Preoperative sarcopenia and post-operative accelerated muscle loss negatively impact survival after resection of pancreatic cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9(2):326–34, <http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12274>.
- [10] Best TD, Roeland EJ, Horick NK, et al. Muscle loss is associated with overall survival in patients with metastatic colorectal cancer independent of tumor mutational status and weight loss. *Oncologist* 2021;26(6):e963–70, <http://dx.doi.org/10.1002/onco.13774>.
- [11] Kitamura M, Takazono T, Yamaguchi K, et al. The impact of muscle mass loss and deteriorating physical function on prognosis in patients receiving hemodialysis. *Sci Rep* 2021;11(1):22290, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-01581-z>.
- [12] Shu X, Lin T, Wang H, et al. Diagnosis, prevalence, and mortality of sarcopenia in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022;13(1):145–58, <http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12890>.
- [13] Tosato M, Marzetti E, Cesari M, et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging Clin Exp Res* 2017;29(1):19–27, <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-016-0717-0>.
- [14] Calvani R, Marini F, Cesari M, et al. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia: state of the science and future developments: Biomarkers for physical frailty and sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015;6(4):278–86, <http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12051>.
- [15] Sabatino A, D'Alessandro C, Regolisti G, et al. Muscle mass assessment in renal disease: the role of imaging techniques. *Quant Imaging Med Surg* 2020;10(8):1672–86, <http://dx.doi.org/10.21037/qims.2020.03.05>.
- [16] Sandri M. Protein breakdown in muscle wasting: role of autophagy-lysosome and ubiquitin-proteasome. *Int J Biochem Cell Biol* 2013;45(10):2121–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2013.04.023>.
- [17] Bonaldo P, Sandri M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Dis Model Mech* 2013;6(1):25–39, <http://dx.doi.org/10.1242/dmm.010389>.
- [18] Chondrogianni N., Gonos E.S. Chapter 2 – structure and function of the ubiquitin–proteasome system: modulation of components. In: Grune T., editor. *Progress in molecular biology and translational science. The proteasomal system in aging and disease*, 109. Elsevier Publication. Academic Press; 2012. p. 41–74. doi:10.1016/B978-0-12-397863-9.00002-X.
- [19] Sacheck JM, Ohtsuka A, McLary SC, Goldberg AL. IGF-I stimulates muscle growth by suppressing protein breakdown and expression of atrophy-related ubiquitin ligases, atrogin-1 and MuRF1. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287(4):E591–601, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00073.2004>.
- [20] Taillandier D, Polge C. Skeletal muscle atrogenes: from rodent models to human pathologies. *Biochimie* 2019;166:251–69, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2019.07.014>.
- [21] Brocca L, Toniolo L, Reggiani C, Bottinelli R, Sandri M, Pellegrini MA. FoxO-dependent atrogenes vary among catabolic conditions and play a key role in muscle atrophy induced by hindlimb suspension. *J Physiol (Lond)* 2017;595(4):1143–58, <http://dx.doi.org/10.1113/JP273097>.
- [22] Schakman O, Dehoux M, Bouchuari S, et al. Role of IGF-I and the TNF α /NF- κ B pathway in the induction of muscle atrogenes by acute inflammation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012;303(6):E729–39, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00060.2012>.
- [23] Anriot J, Stella A, Philipponnet C, et al. Muscle wasting in patients with end-stage renal disease or early-stage lung cancer: common mechanisms at work. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;10(2):323–37, <http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12376> [Published online January 29, 2019].
- [24] Bodine SC, Latres E, Baumhueter S, et al. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science* 2001;294(5547):1704–8, <http://dx.doi.org/10.1126/science.1065874>.
- [25] Gaugler M, Brown A, Merrell E, DiSanto-Rose M, Rathmacher JA, Reynolds TH. PKB signaling and atroge expression in skeletal muscle of aged mice. *J Appl Physiol* (1985) 2011;111(1):192–9, <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00175.2011>.
- [26] Destine BA, Holcombe SA, Ross BE, Wang NC, Su GL, Wang SC. Optimal body size adjustment of L3 CT skeletal muscle area for sarcopenia assessment. *Sci Rep* 2021;11(1):279, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-79471-z>.
- [27] Carlier PG, Marty B, Scheidegger O, et al. Skeletal muscle quantitative nuclear magnetic resonance imaging and spectroscopy as an outcome measure for clinical trials. *J Neuromuscul Dis* 2016;3(1):1–28, <http://dx.doi.org/10.3233/JND-160145>.
- [28] Imboden MT, Swartz AM, Finch HW, Harber MP, Kaminsky LA. Reference standards for lean mass measures using GE dual energy X-ray absorptiometry in Caucasian adults. *PLoS One* 2017;12(4):e0176161, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0176161>.
- [29] Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69(3):89–95, <http://dx.doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>.
- [30] Clark RV, Walker AC, Miller RR, O'Connor-Semmes RL, Ravussin E, Cefalu WT. Creatine (methyl-d3) dilution in urine for estimation of total body skeletal muscle mass: accuracy and variability vs. MRI and DXA. *J Appl Physiol* (1985) 2018;124(1):1–9, <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00455.2016>.
- [31] Cawthon PM, Orwoll ES, Peters KE, et al. Strong relation between muscle mass determined by D3-creatine dilution, physical performance, and incidence of falls and mobility limitations in a prospective cohort of older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2019;74(6):844–52, <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/gly129>.
- [32] Cawthon PM, Orwoll ES, Peters KE, et al. Strong relation between muscle mass determined by D3-creatine dilution, physical performance, and incidence of falls and mobility limitations in a prospective cohort of older

- men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2019;74(6):844–52, <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/gly129>.
- [33] Cawthon PM, Blackwell T, Cummings SR, et al. Muscle mass assessed by the D3-creatinine dilution method and incident self-reported disability and mortality in a prospective observational study of community-dwelling older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2021;76(1):123–30, <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glaa111>.
- [34] Nahas K, le Net JL, Provost JP, Tomaszewski KE. An investigation of urinary creatine excretion as a potential marker for testicular damage. *Hum Exp Toxicol* 1993;12(2):173–6, <http://dx.doi.org/10.1177/096032719301200214>.
- [35] Pagano AP, Montenegro J, Oliveira CLP, et al. Estimating muscle mass using D3-creatinine dilution: a narrative review of clinical implications and comparison with other methods. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2024;79(4), <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glad280> [glad280].
- [36] Long CL, Birkhahn RH, Geiger JW, Betts JE, Schiller WR, Blakemore WS. Urinary excretion of 3-methylhistidine: an assessment of muscle protein catabolism in adult normal subjects and during malnutrition, sepsis, and skeletal trauma. *Metabolism* 1981;30(8):765–76, [http://dx.doi.org/10.1016/0026-0495\(81\)90022-6](http://dx.doi.org/10.1016/0026-0495(81)90022-6).
- [37] Elia M, Carter A, Smith R. The 3-methylhistidine content of human tissues. *Br J Nutr* 1979;42(3):567–70, <http://dx.doi.org/10.1079/BJN19790149>.
- [38] Baczek J, Silkiewicz M, Wojszel ZB. Myostatin as a biomarker of muscle wasting and other pathologies-state of the art and knowledge gaps. *Nutrients* 2020;12(8):2401, <http://dx.doi.org/10.3390/nu12082401>.
- [39] Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenia – the search for emerging biomarkers. *Ageing Res Rev* 2015;22:58–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2015.05.001>.
- [40] Chang JS, Kim TH, Nguyen TT, Park KS, Kim N, Kong ID. Circulating irisin levels as a predictive biomarker for sarcopenia: a cross-sectional community-based study. *Geriatr Gerontol Int* 2017;17(11):2266–73, <http://dx.doi.org/10.1111/ggi.13030>.
- [41] Nagano K. Alteration of cathepsin-D expression in atrophied muscles and apoptotic myofibers by hindlimb unloading in a low-temperature environment. *J Phys Ther Sci* 2015;27(11):3585–91, <http://dx.doi.org/10.1589/jpts.27.3585>.
- [42] Maggio M, Lauretani F, Ceda GP. Sex hormones and sarcopenia in older persons. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16(1):3–13, <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e32835b6044>.
- [43] Jiang JJ, Chen SM, Chen J, Wu L, Ye JT, Zhang Q. Serum IGF-1 levels are associated with sarcopenia in elderly men but not in elderly women. *Aging Clin Exp Res* 2022;34(10):2465–71, <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-022-02180-2>.
- [44] Bian A, Ma Y, Zhou X, et al. Association between sarcopenia and levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the elderly. *BMC Musculoskelet Disord* 2020;21:214, <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-020-03236-y>.
- [45] Monti E, Sarto F, Sartori R, et al. C-terminal agrin fragment as a biomarker of muscle wasting and weakness: a narrative review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2023;14(2):730–44, <http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.13189>.
- [46] Kamiya K, Tachiki T, Sato Y, et al. Association between the 110-kDa C-terminal agrin fragment and skeletal muscle decline among community-dwelling older women. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2023;14(5):2253–63, <http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.13309>.
- [47] Kumar P, Nayak K, Umakanth S, Girish N. Effect of targeted intervention on C-terminal agrin fragment and its association with the components of sarcopenia: a scoping review. *Aging Clin Exp Res* 2023;35(6):1161–86, <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-023-02396-w>.
- [48] Daryadel A, Haubitz M, Figueiredo M, et al. The C-terminal fragment of agrin (CAF), a novel marker of renal function, is filtered by the kidney and reabsorbed by the proximal tubule. *PLoS One* 2016;11(7):e0157905, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0157905>.
- [49] Yanai K, Kaneko S, Ishii H, et al. MicroRNAs in sarcopenia: a systematic review. *Front Med* 2020;7:180, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.00180>.
- [50] Liu Q, Deng J, Qiu Y, et al. Non-coding RNA basis of muscle atrophy. *Mol Ther Nucleic Acids* 2021;26:1066–78, <http://dx.doi.org/10.1016/j.omtn.2021.10.010>.
- [51] Wadman RI, Stam M, Jansen MD, et al. A comparative study of SMN protein and mRNA in blood and fibroblasts in patients with spinal muscular atrophy and healthy controls. Gillingwater TH, ed. *PLoS One* 2016;11(11):e0167087, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0167087>.
- [52] Picca A, Calvani R, Cesari M, et al. Biomarkers of physical frailty and sarcopenia: coming up to the place? *Int J Mol Sci* 2020;21(16):5635, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21165635>.