



Programme national de recherche PNR 53
«Santé musculosquelettique –
douleurs chroniques»

La créatine est excellente pour les vieux os¹

Isabel Gerber^a, Hanswerner Gerber^a, Claudio Dora^b, Daniel Uebelhart^c, Theo Wallimann^a

^a ETH Zürich, Institut für Zellbiologie, Zürich, ^b Orthopädie, Universitätsklinik Balgrist, Zürich

^c Rheumatologie und physiologische Medizin, Universitätsspital Zürich

Contexte

Les patients souffrant de pathologies musculaires, neuromusculaires ou neurodégénératives reçoivent de plus en plus fréquemment de la créatine en supplémentation alimentaire – dans le sens d'un véritable traitement complémentaire [1]. La créatine contribue à l'entretien de la masse musculaire et soutient la rééducation. La créatine est une substance peu coûteuse, c'est pourquoi elle exerce une grande influence socioéconomique en tant que supplément alimentaire, sur le plan de la santé musculosquelettique de la population et surtout des patients.

Nous ingérons une part de la créatine (Cr) de manière naturelle en nous alimentant de viande et de poisson (1 à 4 g par jour). Une autre part en est synthétisée par les reins, le pancréas et le foie (1 à 2 g par jour): elle atteint tous les organes via le sang. La créatine pénètre dans les cellules par les transporteurs de créatine (CRT) (fig. 1). A l'intérieur des cellules, la créatine est phosphorylée sous l'action de l'enzyme créatine-kinase (CK). Ainsi se forme la phosphocréatine, substance à haute valeur énergétique (PCr). Un grand stock de PCr sert de réservoir d'énergie: il fournit le phosphate

servant à régénérer l'AMP (adénosine-monophosphate), l'ADP (adénosine-diphosphate) ou l'ATP (adénosine-triphosphate). L'ATP, de son côté, est le fournisseur principal de l'énergie chimique nécessaire aux cellules pour leur fonctionnement. Le système créatine-créatine-kinase-phosphocréatine remplit donc un rôle important dans l'homéostasie énergétique des cellules [1].

Objectifs

Notre groupe de recherche avait pu démontrer dans une étude précédente que la créatine exerce également un effet stimulateur sur la croissance et le stockage du calcium dans des cellules de culture isolées élaborant l'osséine (ostéoblastes) [2]. Ce résultat a été renforcé par quelques autres études: une étude animale sur les effets de la créatine, utilisant des rats en phase de croissance [3], et également des études cliniques en double aveugle avec des patients [4, 5]. Dans ces dernières, la supplémentation en créatine a entraîné non seulement une augmentation de la densité et de la résistance mécanique des os, mais encore une réduction de la résorption osseuse. De plus, diverses études ont indiqué que la bioénergétique des ostéoblastes apporte une contribution importante non seulement à l'explication concernant la formation osseuse mais aussi à la meilleure compréhension des maladies osseuses comme l'ostéoporose. Les cultures de cellules représentent donc une méthode de valeur servant à examiner les principes fondamentaux de la bioénergétique osseuse.

Notre étude basée sur les cultures de cellules a servi à analyser la bioénergétique des ostéoblastes humains (HOB). En même temps, elle devait examiner l'effet de la créatine sur la viabilité, la croissance cellulaire et la différenciation des cellules osseuses humaines en cellules normales, provenant d'os ostéopéniques et d'os ostéoporotiques. Une densitométrie osseuse du col du fémur atteint fut pratiquée au préalable chez chaque patient par la méthode DEXA, puis classifiée selon les standards internationaux.

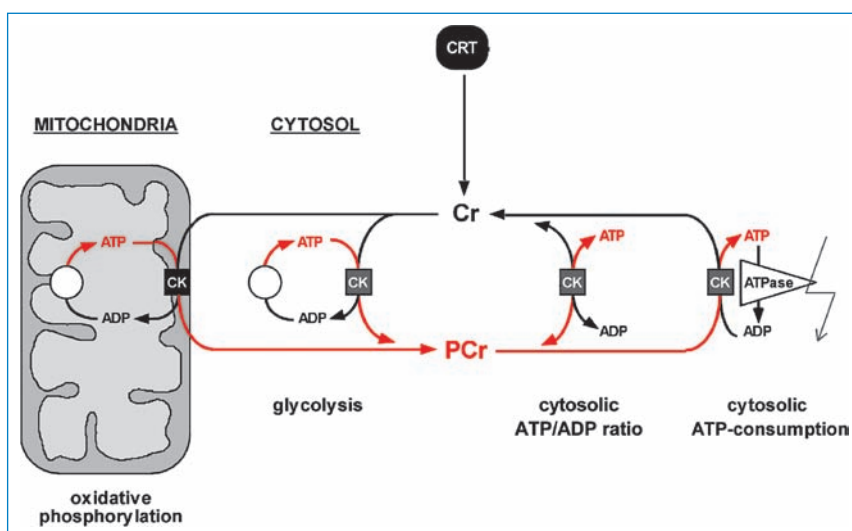


Figure 1

Le métabolisme de la créatine dans une cellule; Cr: créatine, CRT: transporteur de créatine, PCr: phosphocréatine [1].

¹ Bioénergétique des ostéoblastes humains en culture cellulaire. Numéro de projet: 4053-104856/1.

Méthode

Nous avons prélevé des échantillons osseux chez les patients ayant reçu une prothèse de la hanche; nous en avons isolé les ostéoblastes et les avons mis en culture. La première étape nous conduisit à examiner la production énergétique cellulaire relevant de la glycolyse et de la respiration, ainsi que la présence de créatine kinase et du transporteur de créatine. Cet examen eut lieu sous inhibition métabolique: dans la cellule, la production d'énergie par glycolyse et par combustion lipidique fut bloquée, ou alors les cellules furent soumises à une contrainte oxydative par un apport de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). À l'aide de méthodes biochimiques, nous avons également analysé l'effet de la créatine sur la longévité des ostéoblastes, sur leur activité métabolique, sur leur croissance et sur la formation osseuse. L'examen porta également sur l'activité des enzymes significatifs dans le métabolisme énergétique – comme les créatines kinases et les lactodéhydrogénases. Pour terminer, nous avons étudié l'influence de la vitamine D3 (1,25 dihydroxy-vitamine D₃; en abrégé D3), sous sa forme métaboliquement active, sur les paramètres décrits ci-dessus.

Résultats

Les ostéoblastes humains produisent leur énergie en premier lieu par la glycolyse. Cette dernière peut compenser l'inhibition de la respiration, mais non le contraire. Les ostéoblastes disposent également d'un transporteur de créatine; ils montrent une certaine activité de la créatine kinase. L'adjonction de D3 fait augmenter cette activité de manière significative. De plus, les ostéoblastes ne sont capables de synthétiser la créatine que partiellement par eux-mêmes. Cela signale le fait que ces cellules doivent absorber une certaine quantité de créatine de façon active. Mais cela signifie aussi la présence effective du système créatine-créatine kinase-phosphocréatine dans les ostéoblastes humains.

En soumettant les cellules à une contrainte oxydative au moyen de peroxyde d'hydrogène, leur viabilité diminue avec l'augmentation de la concentration du H_2O_2 . Par l'adjonction de créatine et sous concentration maximale de peroxyde d'hydrogène, le taux de survie des cellules devint nettement plus élevé que celui des cellules de contrôle sans créatine. Dans la comparaison entre ostéoblastes normaux et ostéoblastes ostéopéniques en culture de cellules, la formation osseuse révéla des différences signifi-

catives en matière de croissance et de différenciation. Dans les ostéoblastes ostéopéniques la faculté de synthétiser de l'osséine diminua, et la production d'ostéoprotégérine, responsable de l'inhibition de l'activité des ostéoclastes se réduisit également. Par contre, leur croissance était plus forte que celle des ostéoblastes normaux.

Dans les ostéoblastes normaux et ostéopéniques, la supplémentation de créatine entraîna non seulement une augmentation de la sécrétion cellulaire d'osséine et d'ostéoprotégérine, mais encore une minéralisation accrue en comparaison avec les cellules de contrôle. Toutefois, cet effet ne fut observé qu'en cas de carence en vitamine D. L'adjonction de D3 fit disparaître ces effets: ainsi le groupe avec créatine ne se distingua pratiquement plus du groupe de cellules de contrôle.

Conclusion pratique

Les effets positifs d'une supplémentation en créatine sur les ostéoblastes humains observés *in vitro* pourront être étudiés directement dans une recherche clinique en double aveugle auprès de patients relativement âgés qui présentent, comme chacun sait, des niveaux trop faibles de créatine et de vitamine D₃.

Perspectives

À long terme, la créatine offre la perspective d'une utilisation innovatrice, étendue, peu coûteuse, préventive ou complémentaire au traitement, avec des répercussions socioéconomiques sensibles sur la santé musculosquelettique de la population. Quant aux patients souffrant d'ostéoporose, cette forme d'intervention pourrait représenter une thérapie complémentaire à bas prix, efficace et dépourvue d'effets secondaires. Nous pensons qu'il est raisonnable de supposer que la supplémentation en créatine devrait être proposée aux seniors pour prévenir de façon généralisée l'affaiblissement de leur santé musculosquelettique.

Message clé

La créatine favorise la croissance et la capacité de survie des ostéoblastes humains en culture cellulaire. Cet énoncé pourrait un jour constituer la base pour l'utilisation généralisée de la créatine comme mesure préventive chez les personnes âgées.

Références

- 1 Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Neumann D, et al. The phospho-creatine circuit: molecular and cellular physiology of creatine kinases, sensitivity to free radicals and enhancement by creatine supplementation. Weinheim, Germany: Wiley-VCH; 2007 (Saks V.A.ed.), pp. 195-264; ISBN: 978-3-527-31787-5.
- 2 Gerber I, Gwynn I, Alini M, Wallimann T. Stimulatory effects of creatine on metabolic activity, differentiation and mineralization of primary osteoblast-like cells in monolayer and micromass cell cultures. *Eur Cell Mater*. 2005;10:8-22.

- 3 Antolic A, Roy BD, Tarnopolsky MA, et al. Creatine monohydrate increases bone mineral density in young Sprague-Dawley rats. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(5):816-20.
- 4 Louis M, Lebacqz J, Poortmans JR, et al. Beneficial effects of creatine supplementation in dystrophic patients. *Muscle Nerve*. 2003;27(5):604-10.
- 5 Chilibeck PD, Chrusch MJ, Chad KE, Shawn Davison K, Burke DG. Creatine monohydrate and resistance training increase bone mineral content and density in older men. *J Nutr Health Aging*. 2005;9(5):352-3.