



CLUB DES  
CARDIOLOGUES  
DU SPORT

## VIEILLISSEMENT ET TISSU MUSCULAIRE SQUELETTIQUE

*Avec la revue*

# Cardio

N°27 - Mai 2011

**& Sport**

LA REVUE PRATIQUE DE LA CARDIOLOGIE DE L'EFFORT

### ENTRAÎNEMENT

Le réentraînement  
post-infarctus  
Des effets bénéfiques  
au long cours

### IMAGERIE

Diagnostic de  
cardiomyopathie  
hypertrophique  
Apport de l'IRM cardiaque

### MISE AU POINT

Le patinage de vitesse  
Contraintes cardiovasculaires

### LE POINT SUR...

La fibrillation  
auriculaire du sportif  
De la physiopathologie  
au traitement

### PHYSIOLOGIE

Vieillessement  
et tissu musculaire  
squelettique  
Quelles interactions  
avec l'activité physique ?



### Événement

#### CONTRAINTES CARDIOVASCULAIRES DU VOLLEY-BALL : QUELLES PATHOLOGIES RECHERCHER ?

- Les syndromes du défilé thoraco-brachial et des "doigts morts"
- Comment concilier sport et études de haut niveau ?

Interview de Grégory Brachard (Champion de France 2010 de beach-volley)  
et de Julien Lyneel (Montpellier Université Club).

# Vieillesse et tissu musculaire squelettique

## Interactions avec l'activité physique

Dr Ruddy Richard<sup>1</sup>

Le vieillissement est un processus irréversible et progressif de déclin de l'ensemble des fonctions vitales qui résulte de facteurs génétiques mais aussi stochastiques\*. Cet article se concentre sur le devenir du muscle âgé et sur les interactions entre vieillissement et activité physique.

### > Introduction

De multiples théories ont été développées pour expliquer les mécanismes du vieillissement et plusieurs points communs ressortent de ces différentes théories : altération de systèmes redondants, accumulation de lésions cellulaires, incapacité de réparation, le tout conduisant à une diminution de la viabilité. Ces phénomènes sont d'autant plus marqués qu'ils affectent des tissus post-mitotiques\*, c'est-à-dire des tissus qui ont globalement perdu la capacité de régénération. Les principaux mécanismes lésionnels évoqués sont : la production de radicaux libres\*, les altérations de la signalisation hormonale, l'horloge cellulaire du processus de dégénérescence (télomères\*) et l'entropie\* des systèmes (1, 2).

Dans ce contexte, il est particulièrement intéressant de regarder le devenir du muscle du sujet âgé puisqu'il s'agit d'un tissu mature ayant perdu pour partie sa capacité naturelle de renouvellement (tissu

post-mitotique) et qui est exposé à des débits d'oxygène très importants en particulier lors de la réalisation d'une activité physique (source de production d'un stress oxydant).

*Le vieillissement est un processus continu de la naissance à la mort. Néanmoins dans le cadre de cet article, les mécanismes décrits seront surtout sensibles après 60 ans, d'une part devant l'apparition d'une amyotrophie significative et d'autre part par l'augmentation de la fréquence des altérations cellulaires.*

### > La sarcopénie du vieillissement

La sarcopénie a été définie initialement comme étant une diminution de la masse musculaire liée à l'âge (du grec *sarx* pour chair et *penia* pour manque). Aujourd'hui sa définition a évolué et il lui est accordé un sens plus large qui regroupe la notion de masse, de force et de qualité musculaire.

La documentation bibliographique concernant la fonte musculaire et la diminution de force est abondante et relativement bien connue (3-5), pour autant les aspects plus qua-



© Gina Sanders - Fotolia

litatifs sont moins documentés et l'interaction avec l'activité physique (plus particulièrement les caractéristiques métaboliques du muscle) moins précise.

### > Mécanismes impliqués dans l'altération du muscle squelettique

Deux mécanismes majeurs vont être impliqués dans les aspects quantitatifs et qualitatifs de cette sarcopénie : les modifications hor-

>>> <sup>1</sup>Département de Médecine du Sport et des Explorations Fonctionnelles, CHU de Clermont-Ferrand

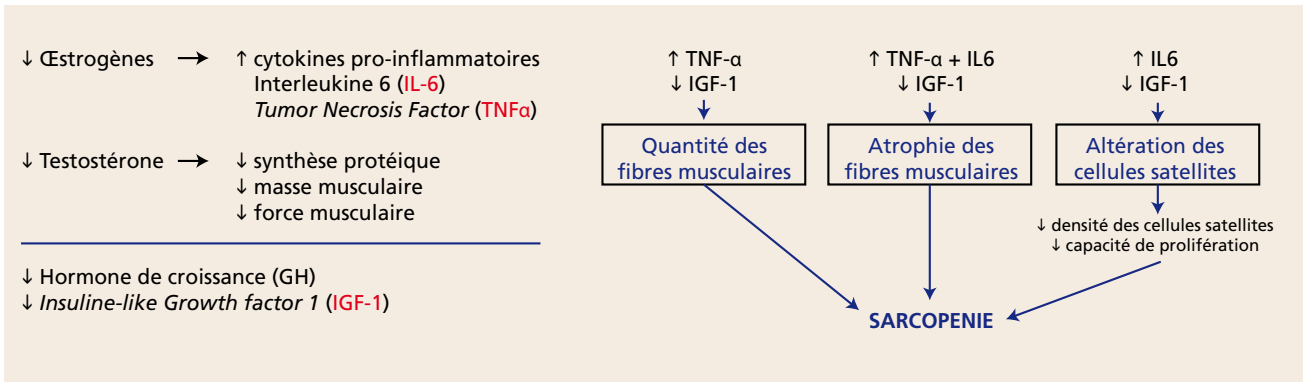


Figure 1 – Modifications hormonales liées au vieillissement : conséquences sur la fibre musculaire.

monales et le stress oxydant. Les conséquences seront d'autant plus sévères que le muscle est un tissu mature dépourvu de la capacité de division cellulaire.

### Modifications hormonales

Les principales hormones en lien avec la trophicité musculaire sont l'insuline, les hormones stéroïdiennes (testostérone et œstrogènes), l'hormone de croissance, la prolactine et les hormones thyroïdiennes.

La diminution des taux de testostérone, d'œstrogène et d'IGF-1 (*Insuline-like Growth factor 1*) vont par un effet synergique conduire à la diminution du nombre et de la taille des fibres et diminuer la densité et la capacité de prolifération des cellules satellites\* (Fig. 1) (6, 7).

### Le stress oxydant

Les mitochondries sont le lieu de la production énergétique et sont soumises à des flux élevés d'oxygène. Au repos, 5 % de l'oxygène va être dévié vers la production d'espèces réactives les radicaux libres (*ROS Reactive Oxygen Species*) (8, 9). Même si ce pourcentage décroît à l'exercice, les quantités de ROS produites sont très importantes compte tenu du niveau de consommation d'oxygène du tissu musculaire (20 % de la consommation totale d'O<sub>2</sub> au

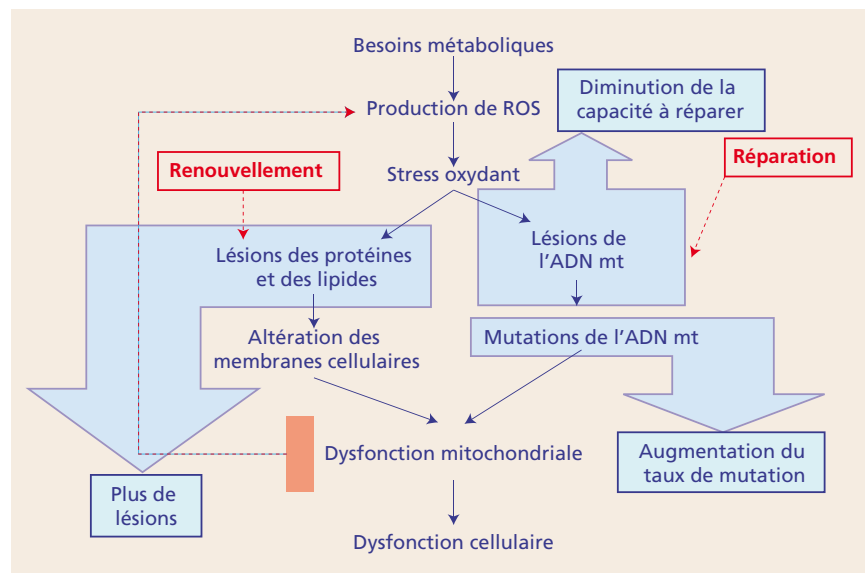


Figure 2 – Conséquences cellulaires des besoins métaboliques liés à l'exercice et de l'altération des processus de réparation et de renouvellement avec l'âge.

ADN mt = ADN intra-mitochondrial.

repos et jusqu'à 80 % à l'exercice maximal).

La toxicité de ces radicaux est liée à la grande instabilité de ces molécules qui possèdent un ou plusieurs électrons non appariés. Le plus toxique est l'ion superoxyde O<sub>2</sub><sup>-</sup>, dont la demi-vie extrêmement courte (10<sup>-5</sup> sec.) reflète la vitesse à laquelle, compte tenu de son instabilité, il va chercher à se lier à d'autres molécules et plus particulièrement aux lipides et protéines présents dans son environnement. Ces liaisons vont créer des dommages, source d'altération de ces

molécules. Ils portent sur les membranes lipidiques, les protéines impliquées dans le fonctionnement cellulaire mais également sur l'ADN du génome et sur les boucles d'ADN intra-mitochondriaux\* qui codent en partie pour les complexes de la chaîne respiratoire (6, 10, 11). La figure 2 représente l'implication de cette production de ROS dans les altérations du tissu musculaire.

Les mécanismes cellulaires de défense contre cette production de radicaux libres vont limiter leurs effets délétères. Parmi eux, la vitamine E, les caroténoïdes et les flavonoïdes

ont une action antioxydante et contribuent à la protection des membranes cellulaires qui sont directement agressées par les anions superoxydes très instables qui cherchent dès leur production à se lier aux protéines et lipides de proximité (Fig. 3).

Néanmoins avec le vieillissement, les anomalies et le taux de mutation de l'ADN vont augmenter et sont à rapprocher du déficit musculaire fonctionnel observé dans le processus de vieillissement. Il est clairement rapporté une augmentation de la fréquence des mutations de l'ADN après 60 ans (10), ce qui va créer une véritable myopathie du vieillissement, similaire à ce qui peut être observé dans certaines cytopathies. Ces mutations expliquent pour partie les déficits fonctionnels du premier complexe de la chaîne respiratoire rapportés chez l'animal tant au niveau du muscle strié squelettique que du muscle cardiaque (12).

### Régénération, division du tissu musculaire

Deux éléments sont à prendre en compte dans l'analyse du potentiel régénératif du tissu musculaire : la



© Simone van den Berg - Fotolia

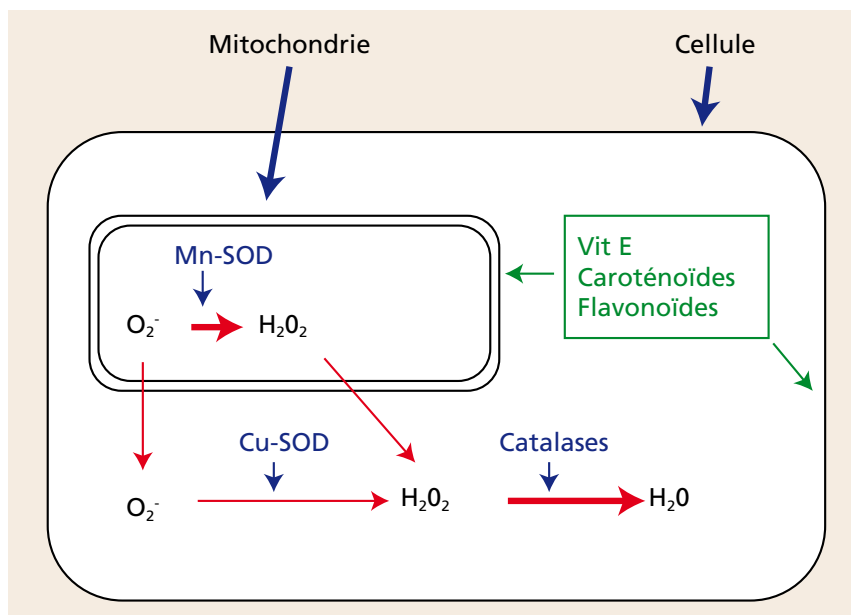


Figure 3 – Mécanismes cellulaires de lutte contre le stress oxydatif.

notion de tissu post-mitotique et “l’horloge des télomères”.

#### • Tissu post-mitotique

Le tissu musculaire est un tissu mature qui, à l’image du tissu nerveux, a perdu sa capacité naturelle de division. A partir des cellules pluripotentes vont se différencier les cellules souches et les tissus et, parmi les tissus, seulement les tissus épithéliaux et conjonctifs vont garder la capacité de division cellulaire. La seule possibilité de régénération/réparation cellulaire du tissu musculaire va se faire à partir des cellules satellites (cellules souches du tissu musculaire) situées le long des fibres musculaires et qui seront par exemple stimulées lors d’un traumatisme du tissu musculaire. Néanmoins ces cellules satellites ont une capacité limitée de division qui peut être appréhendée par la longueur des télomères (13).

#### • Les télomères

Lors de la division cellulaire, l’extrémité terminale des chromosomes

est incomplètement répliquée ce qui conduit à un raccourcissement des chromosomes par réduction de la partie terminale dont la séquence des bases est de type (TTAGGG)<sub>n</sub>. En étudiant cette extrémité, il est possible indirectement d’apprécier le potentiel restant de division cellulaire. Chez le sujet âgé les cellules satellites vont être diminuées en nombre mais vont également présenter un raccourcissement des télomères, ce qui témoigne d’un potentiel de division limité (13).

### > Activité physique et réponses du tissu musculaire chez le sujet âgé

La figure 4 résume la dualité de la prescription d’activité physique chez le sujet âgé. D’un côté, l’activité va permettre de limiter l’évolution et les conséquences de la sarcopénie, de l’autre, cette activité s’accompagne d’une majoration de la production de radicaux libres, eux-même source de dommages cellulaires et de majoration du risque sarcopénique.

### Alors prescrire ou ne pas prescrire l'activité physique ?

La réponse est clairement du côté de la prescription d'activité mais doit être modulée en fonction du type des séances (durée et intensité). Les bénéfices de l'activité physique sur le plan musculaire sont effectivement bien démontrés chez le sujet âgé.

La pratique d'un entraînement régulier doit permettre de restaurer une partie des capacités fonctionnelles mobilisables à l'exercice. On peut rappeler les bénéfices de la pratique sportive et, en parallèle, apporter les recommandations de nature à prendre en compte l'effet du vieillissement et les processus délétères qui y sont liés.

### Effets de l'entraînement en endurance

Cette activité physique régulière va limiter le déclin progressif de la consommation maximale d'oxygène, estimée chez le sujet sédentaire à 10 % par décade après 50 ans (14, 15). Il est légitime de recommander un entraînement bi- ou tri-hebdomadaire et, bien qu'aucune étude n'ait contrôlé l'intensité d'entraînement pour une même charge cumulée de travail, il semble raisonnable de déconseiller les intensités très élevées qui vont majorer les processus inflammatoires, les microlésions musculaires et la production de stress oxydant. Même si l'intensité semble influencer directement le gain de  $VO_2max$ , il est important de rappeler que le

**Lors de l'avancée en âge, il faut passer de l'activité sportive trop sollicitante à l'activité physique dont le seul objectif est le bénéfice de santé.**

$VO_2max$  n'est pas le seul paramètre à prendre en compte et que, dans la vie courante, la notion de seuil mé-

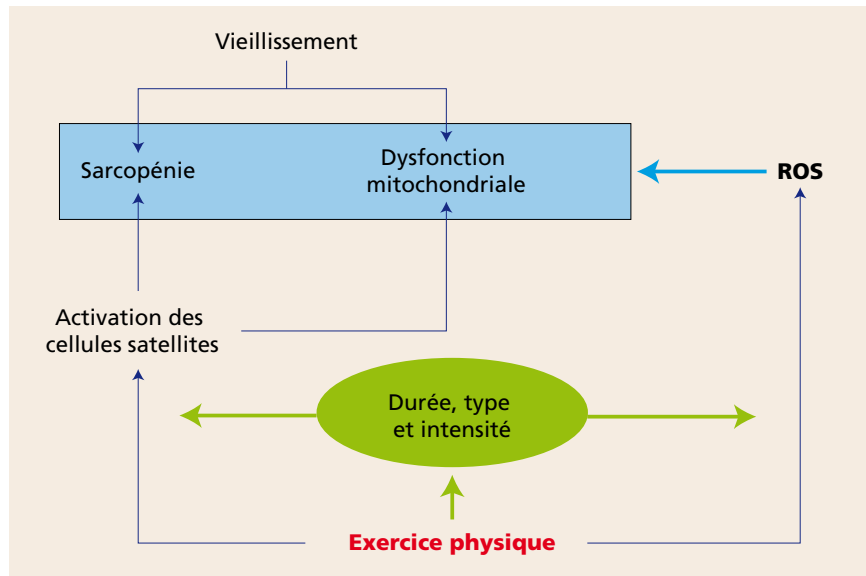


Figure 4 – Les effets de l'activité physique sur le processus de vieillissement : une fonction de ses caractéristiques. ROS = Reactive Oxygen Species.

tabolique est fondamentale (transition entre un métabolisme aérobie et un métabolisme mixte aéro-anaérobie).

Une activité prolongée est idéalement réalisée à une intensité qui n'excède pas 60 % du  $VO_2max$  et qui va correspondre à la réalisation d'exercice en aisance respiratoire.

### Effets de l'entraînement en force

Un programme bien ciblé d'amélioration de la force (par amélioration du recrutement musculaire et hypertrophie) appliqué sur une période de 3 à 4 mois va permettre son doublement chez le sujet âgé.

L'accroissement initial est lié aux modifications nerveuses et à la qualité du recrutement musculaire. Dans un deuxième temps peut apparaître l'hypertrophie. Initialement réalisé à faible intensité, l'objectif est d'effectuer progressivement 8 à 15 répé-

titions qui correspondent à 60-80 % de la force maximale que le sujet peut développer. Chaque série doit être répétée 2 à 3 fois, cependant certaines publications rapportent un effet significatif après une simple série réalisée. Idéalement, ces exercices sont à réaliser 2 à 3 fois par semaine. Dans tous les programmes, il faut par contre réduire au maximum les mécanismes lésionnels et entourer ce travail d'une période d'échauffement longue puis de retour au calme.

### > Conclusion

Une très grande partie des dommages musculaires liés au vieillissement est corrélée à la toxicité de l'oxygène sur les tissus. Cette toxicité est d'autant plus flagrante que le tissu est exposé à un flux élevé d'oxygène, ce qui est le cas du tissu musculaire. Il est alors légitime de se poser la question de l'exercice physique qui va encore augmenter cette exposition. Pour autant cet exercice est bénéfique et de multiples publications le prouvent. C'est donc plutôt sur les modalités de cet exercice

qu'il va falloir apporter des recommandations : privilégier l'entraînement en endurance, éviter les fortes intensités et le travail en force contre des charges très élevées. Dans ces dernières situations, les processus inflammatoires et le stress oxydant risquent sur le long terme d'induire plus d'effets délétères que bénéfiques.

A un moment, lors de l'avancée en âge, il faut penser à passer d'une activité sportive trop sollicitante à une activité physique dont le seul objectif est le bénéfice de santé. ■

#### MOTS CLÉS

Vieillesse, Muscle squelettique, Activité physique

#### Glossaire :

- **ADN Mitochondrial** : petite boucle d'ADN située dans les mitochondries. Ces boucles vont coder pour la synthèse d'un petit nombre de protéines dont certaines sont indispensables à la transformation de l'énergie par les mitochondries.
- **Cellules satellites** : cellules souches situées en périphérie des fibres musculaires. Activées lors de la lésion musculaire, elles vont permettre sa réparation.
- **Entropie** : degré de désordre d'un système au niveau microscopique.
- **Radicaux libres** : espèces toxiques générées en présence d'oxygène. La grande instabilité de ces espèces réactives les conduit à se lier avec les protéines et les lipides dans l'environnement proche et à altérer la fonction normale de ces derniers.
- **Stochastique** : ce qui relève du hasard, n'est pas déterminé et va expliquer la dispersion observée entre les sujets sur le niveau d'atteinte du tissu musculaire.
- **Télomère** : extrémité terminale des chromosomes incomplètement répliquée lors de la division cellulaire. Plus le nombre de divisions cellulaires est élevé plus les télomères sont courts.
- **Tissu post-mitotique** : tissu qui ne peut pas se régénérer par division cellulaire. Par opposition aux tissus nerveux et aux tissus musculaires (post-mitotiques), les épithéliums conservent cette capacité de régénération par division.

#### Bibliographie

1. Figueiredo PA, Mota MP, Appell HJ, Duarte JA. The role of mitochondria in aging of skeletal muscle. *Biogerontology* 2008 ; 9 : 67-84.
2. Rattan SI. Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals. *Free Radic Res* 2006 ; 40 : 1230-8.
3. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci* 2000 ; 904 : 437-48.
4. Gallagher D, Ruts E, Visser M et al. Weight stability masks sarcopenia in elderly men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000 ; 279 : 366-75.
5. Dutta C, Hadley EC. The significance of sarcopenia in old age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995 ; 50 : 1-4.
6. Fulle S, Protasi F, Di TG et al. The contribution of reactive oxygen species to sarcopenia and muscle ageing. *Exp Gerontol* 2004 ; 39 : 17-24.
7. Fulle S, Di DS, Puglielli C et al. Age-dependent imbalance of the antioxidative system in human satellite cells. *Exp Gerontol* 2005 ; 40 : 189-97.
8. Venditti P, Masullo P, Di MS. Effect of training on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> release by mitochondria from rat skeletal muscle. *Arch Biochem Biophys* 1999 ; 372 : 315-20.
9. Sanz A, Caro P, Ibanez J et al. Dietary restriction at old age lowers mitochondrial oxygen radical production and leak at complex I and oxidative DNA damage in rat brain. *J Bioenerg Biomembr* 2005 ; 37 : 83-90.
10. Attardi G. Role of mitochondrial DNA in human aging. *Mitochondrion* 2002 ; 2 : 27-37.
11. Attardi G, Enriquez JA, Cabezas-Herrera J. Inter-mitochondrial complementation of mtDNA mutations and nuclear context. *Nat Genet* 2002 ; 30 : 360.
12. Lenaz G, Bovina C, Castelluccio C et al. Mitochondrial complex I defects in aging. *Mol Cell Biochem* 1997 ; 174 : 329-33.
13. Allsopp RC, Vaziri H, Patterson C et al. Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992 ; 89 : 10114-8.
14. Tanaka H, DeSouza CA, Jones PP et al. Greater rate of decline in maximal aerobic capacity with age in physically active vs. sedentary healthy women. *J Appl Physiol* 1997 ; 83 : 1947-53.
15. Rosen MJ, Sorkin JD, Goldberg AP et al. Predictors of age-associated decline in maximal aerobic capacity: a comparison of four statistical models. *J Appl Physiol* 1998 ; 84 : 2163-70.