

# Le vieillissement musculaire :

Pr. D. Laoudj-Chenivesse  
UM1, UFR MEDECINE  
INSERM U 1046



**Apparition de changements  
Modification du fonctionnement de l'organisme et  
apparence corporelle d'une personne**



**Progressifs à partir de 40 ans jusqu'à ce que  
l'organisme ne puisse plus s'adapter**

# Le vieillissement

Le seul moyen de vivre longtemps  
c'est de vieillir !

L'être humain s'adapte --> il vieillit --> il vit plus longtemps.

L'être humain ne s'adapte pas --> il ne vieillit pas --> il meurt.

Tout ce processus physiologique se fait sans qu'on ait à le décider, notre corps change notre rythme se ralentit, etc.

# Le vieillissement

*En même temps que* l'homme s'adapte pour vivre plus longtemps, cette capacité d'adaptation physiologique diminue.

*Personne âgée souvent malade , plus lente à réagir, etc.*

# Le vieillissement

Processus irréversible et progressif de déclin de l'ensemble des fonctions vitales résultant des interactions de facteurs génétiques et stochastique

*Figueiredo PA et al. Biogerontology (2008) 9:67-84*

## Plus de 300 théories

*Rattan SI. Free Radic Res (2006) 40(12):1230-1238*

- touchent des systèmes redondants
- accumulation de lésions cellulaires
- avec progressivement incapacité de réparation
  - ce qui entraîne une diminution de la viabilité cellulaire
  - affecte préférentiellement les tissus post-mitotiques :

**système nerveux et le muscle strié squelettique**

# Le vieillissement

## Les changements structuraux

- ✓ Métabolique
- ✓ Cellulaire
- ✓ Répartition des composantes corporelles



Fonctionnement de l'organisme

Apparence corporelle d'une personne

# Le vieillissement cellulaire

## exemples

- ✓ Capacité à se diviser décroît avec l'âge
- ✓ Perte importante et graduelle des cellules: diminution de 30% entre 20 ans et 70 ans
- ✓ Diminution graduelle du nombre de globules rouges et leur contenu en hémoglobine
- ✓ Augmentation des neutrophiles et diminution des lymphocytes de façon accélérée à l'âge de 90 ans



Diminution de la résistance aux infections

# Le vieillissement tissulaire

## exemples

### ✓ L'apparition des rides

Modification des tissus graisseux sous-cutanés et à la perte d'élasticité de la peau

### ✓ Amyotrophie des muscles



Détérioration du tonus musculaire et une perte de puissance, de force, d'endurance et d'agilité

*Diminution du poids total des muscles de moitié entre 30 et 70 ans  
Les avant-bras perdent le plus de force*

# Le vieillissement tissulaire

## exemples

### ✓ Changements au niveau des Articulations

➔ Calcification et ossification des ligaments

➔ Perte de la souplesse de certaines articulations, au contraire d'autres plus flexibles et hyper-élastiques

# Le vieillissement tissulaire

- ✓ Os ( plus poreux et plus fragile (déminéralisation constante (ostéoporose: responsable aussi de la perte des dents)
- ✓ Réduction de la taille (raccourcissement de la colonne vertébrale (de 1,2 à 5 cm) causé par un amincissement des vertèbres dorso-lombaires par ostéoporose

# Le vieillissement tissulaire

- ✓ Perte des cheveux qui s'accélère au fur et à mesure qu'on vieillit.
- ✓ Changement d'apparence des cheveux, se raréfient  
Moins épais, moins forts.
- ✓ Ils grisonnent progressivement: décoloration liée à la baisse d'activité des mélanocytes: mélanine agent de coloration des cheveux
- ✓ Ralentissement de la croissances des ongles .....

# Le vieillissement

## Les changements fonctionnels

« La vieillesse est une période inévitable et naturelle de la vie humaine caractérisée par une baisse des fonctions physiques, la perte du rôle social joué comme adulte, des changements dans l'apparence physique et un acheminement graduel vers une diminution des capacités »

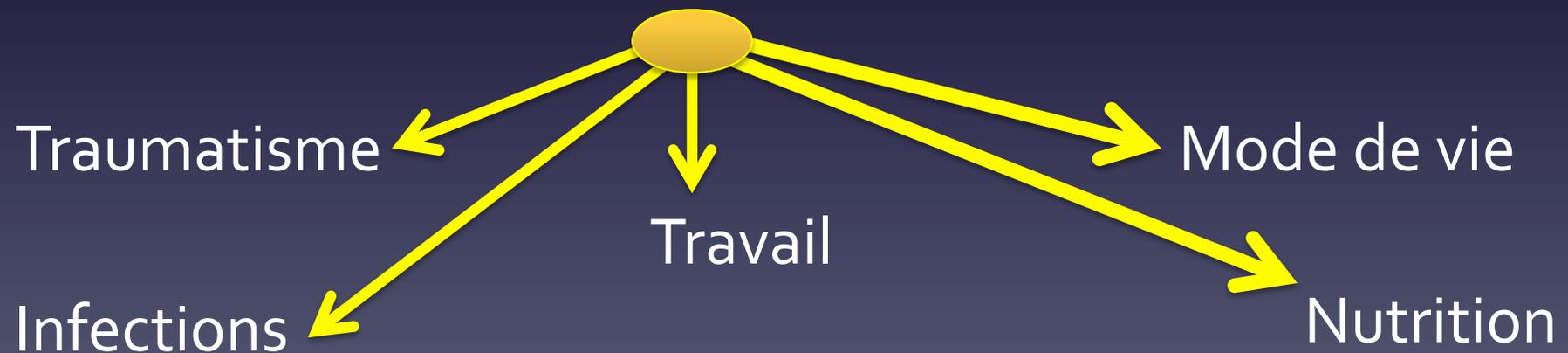
(B. R.Mishara, R.G. Riegel, *Le vieillissement*, Presses Universitaires de France, Paris, 1984).

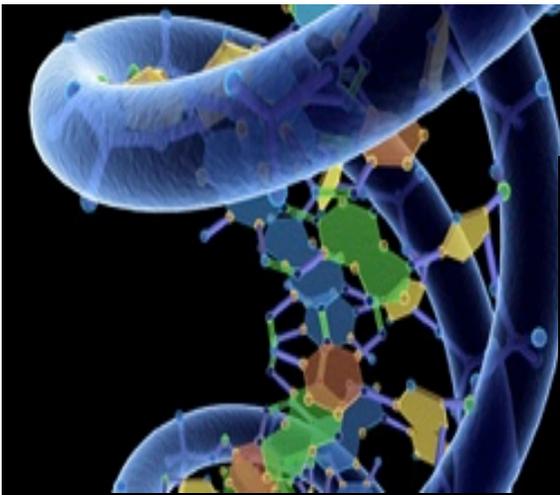
# Définition du vieillissement

Le vieillissement normal opère donc de façon progressive et en l'absence de maladie.

# Le vieillissement différentiel

- Grande variabilité inter individus
- Facteurs intrinsèques et environnementaux





# Définition du vieillissement

Le vieillissement normal opère donc de façon progressive et en l'absence de maladie.



Le vieillissement pathologique

Présence de maladie

démence - insuffisance cardiaque, etc.

*l'ostéoporose favorise la survenue de fractures si chute*

# Conséquences du vieillissement

➤ Perte des rôles sociaux de l'âge adulte  
(Sens à la vie)

✓ Education des enfants

✓ Acquisition de biens

✓ Retrait du milieu du travail

# Conséquences du vieillissement

## ➤ Caractéristiques psycho-sociales

✓ Incapacité

• *Difficulté de s'adapter à de nouvelles activités*

*Résistance au changement  
(en faveur d'une sénilité précoce)*

# Conséquences du vieillissement

## ➤ Caractéristiques psycho-sociales

### ✓ Incapacité

- *Difficulté à reconnaître qu'elle est entrée dans une nouvelle période de la vie*

Ralentir son rythme et d'adopter une nouvelle manière de vivre.

# Conséquences du vieillissement

## ➤ Caractéristiques psycho-sociales

### ✓ Incapacité

- *Tendance à considérer la période de ses vingt ans comme référence et accepter des idées reçues sur la vieillesse*

Porte au défaitisme, à la résignation, ce qui favorise la décrépitude physique et mentale.

# Conséquences du vieillissement

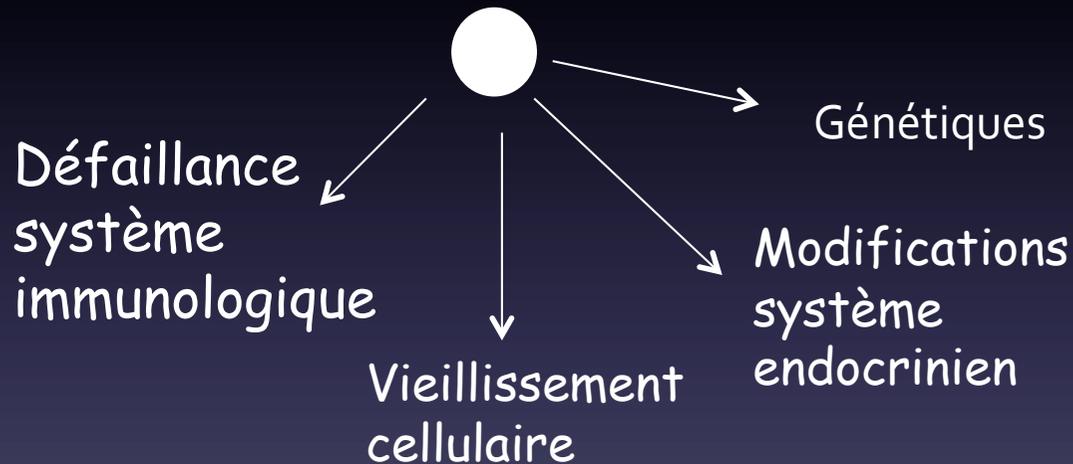
## ➤ Caractéristiques psycho-sociales

### ✓ Incapacité

- *Tendance à se laisser prendre en main par des jeunes ou des tiers*
- *La solitude*
- *Hantise du passé*
- *Réduction des revenus*

# Pourquoi vieillit-on?

## Plusieurs théories



Chaque théorie reflète une partie de la réalité.

Événement multi-dimensionnel où plusieurs mécanismes sont mis en œuvre dans l'évolution irréversible des organes

# Vieillesse musculaire

# Les objectifs

Comprendre comment un tissu va  
présenter un processus de vieillissement  
et au travers de l'exemple du tissu  
musculaire les facteurs impliqués dans ce  
processus.

# Viellissement musculaire et Sarcopénie

Mécanismes, conséquences fonctionnelles,  
possibilités thérapeutiques

# Sarcopénie

Le vieillissement associé à la sarcopénie, caractérisée par une diminution de la masse musculaire, des performances générales du muscle, et à une fatigabilité importante.

L'origine de la sarcopénie reste mal connue

# Sarcopénie

du grec sarx pour chair et penia pour manque

## ➤ Définition

Diminution progressive de la masse musculaire squelettique liée à l'âge (Irwin Rosenberg, American Journal of Clinical Nutrition, 1989).

Prévalence élevée: entre 10 et 24 % de la population âgée de 65 à 70 ans et jusqu'à plus de 30 % après 80 ans.

# Sarcopénie

## ➤ Définition

index de masse musculaire (IMM)  
(masse musculaire appendiculaire [kg]/taille<sup>2</sup> [m<sup>2</sup>])



Au moins deux écarts-type par rapport à celui d'une population de référence plus jeune

# Sarcopénie

## ➤ Définition

Déclin de la masse musculaire



Augmentation de la masse grasse

Conséquences de la sarcopénie différentes en fonction de la masse grasse

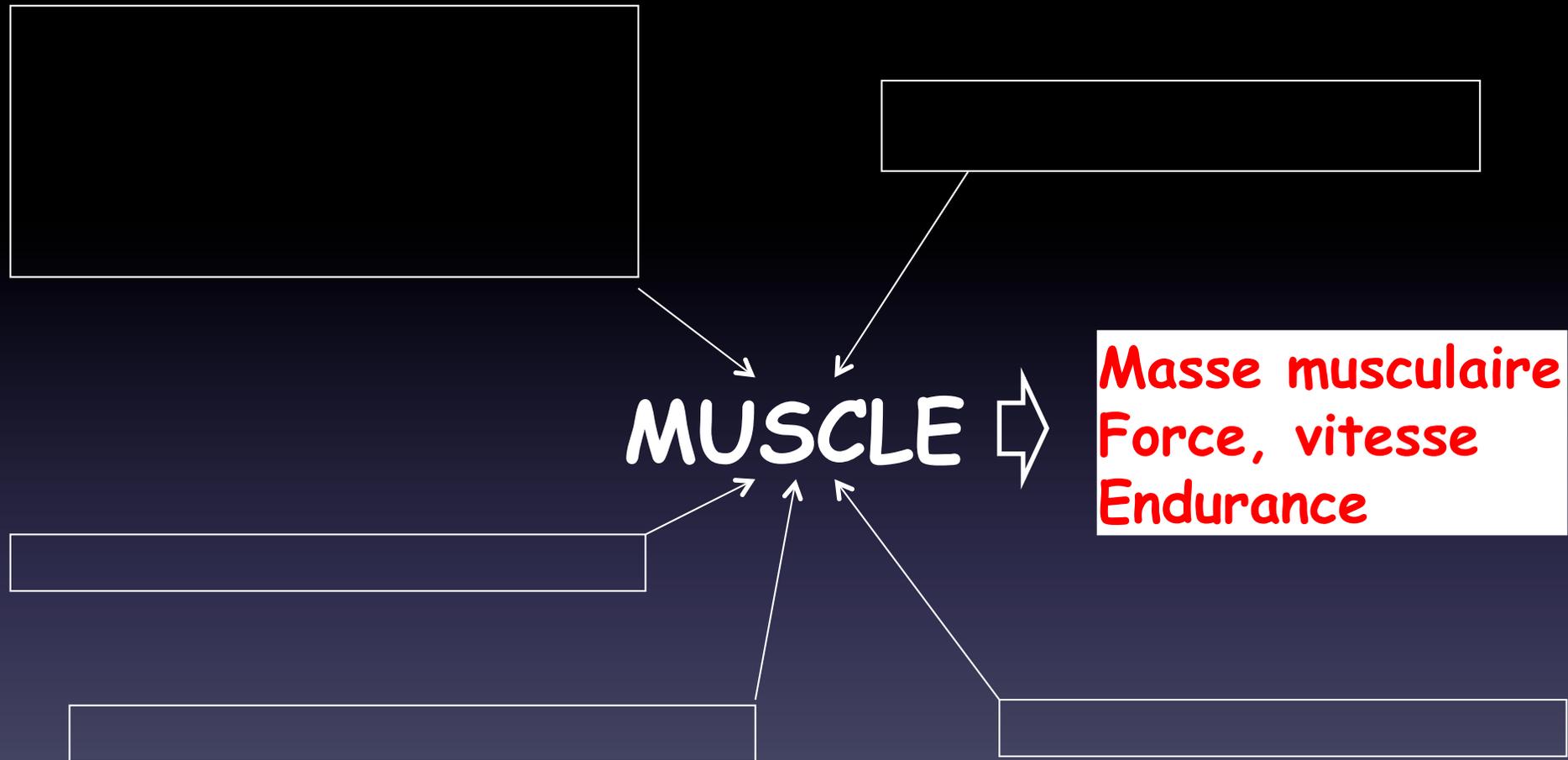
# Sarcopénie

## ➤ Définition

Aujourd'hui la définition est plus large et regroupe :

- la masse musculaire
- la force musculaire
- la qualité du muscle

# Mécanismes impliqués



# Perte de masse musculaire

➔ Dépendance pour les gestes de la vie quotidienne, perte d'autonomie

➤ À l'origine de chutes, d'un état dépressif, d'une altération de la qualité de vie et de la pérennisation d'un déséquilibre alimentaire aggravant la dénutrition déjà présente



Etat de dénutrition à l'admission est élevé

# Perte de masse musculaire

## Modifications des besoins nutritionnels

Mauvaise adaptation à cette augmentation: offre alimentaire parfois insuffisante, parfois de qualité médiocre, horaires inadaptés ou d'une aide au repas inexistante ou trop brève

Maison de retraite: absence d'appétit multiplie par huit le risque de constater une dénutrition.



Environ 73 % des personnes âgées ne consomment pas la quantité de calories dont leur organisme a théoriquement besoin et 85 % d'entre eux ont des apports protéiques insuffisants.

# Mécanismes impliqués

## Dénervation :

- ✓ Diminution du nombre d'unités motrices
- ✓ Fragmentation des plaques
- ✓ Diminution de la quantité de neurotransmetteur

**Altérations mitochondriales,**  
Mutations de l'ADN mitochondrial  
Anomalies des membranes

**MUSCLE**

**Masse musculaire**  
**Force, vitesse**  
**Endurance**

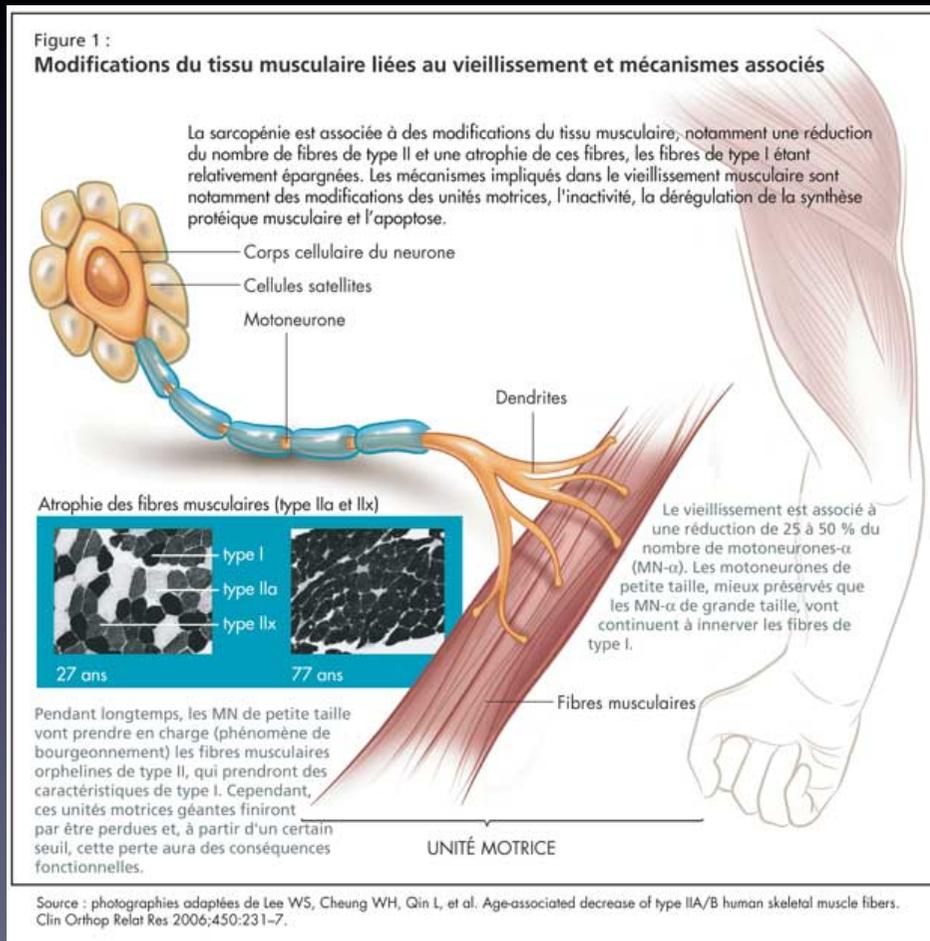
Diminution de la synthèses  
protéique, myofibrilles

Augmentation de la protéolyse

Diminution du potentiel  
des cellules satellites

# Vieillesse musculaire

## ➤ Les mécanismes



✓ Modifications des unités motrices



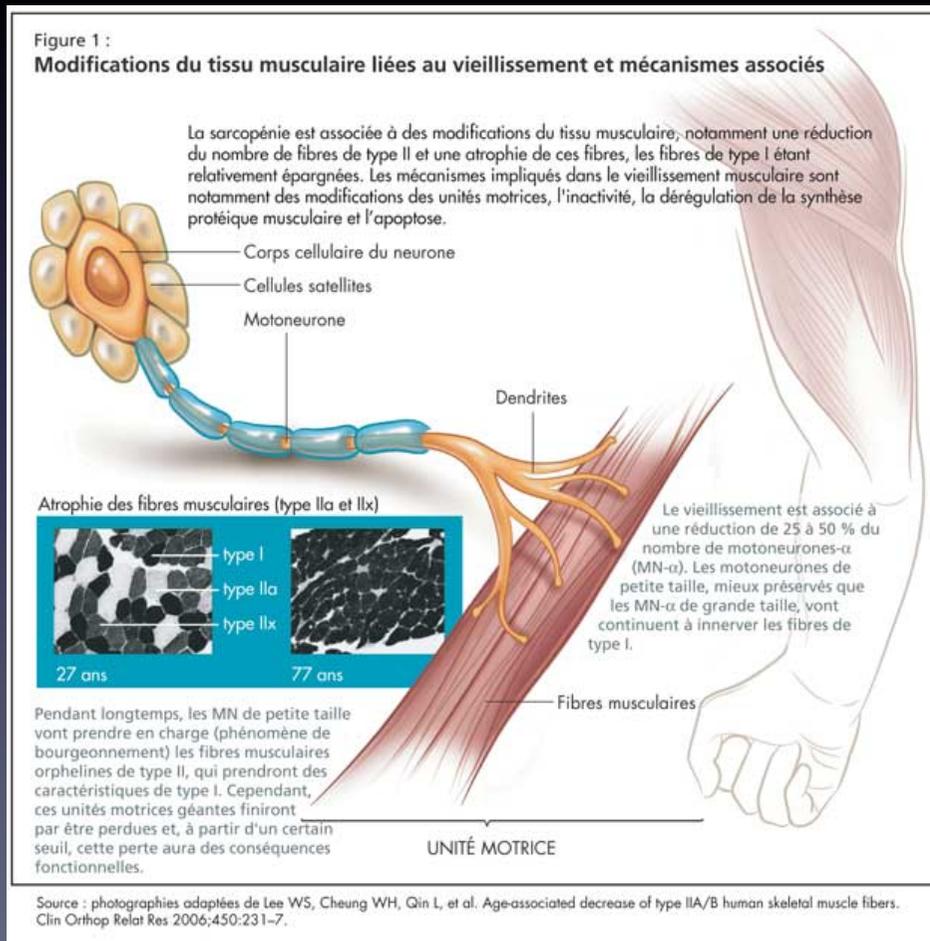
Réduction de 25 à 50 % du nombre de motoneurones- $\alpha$  (MN- $\alpha$ )



Proportionnelle à la diminution de la force musculaire des motoneurones

# Vieillesse musculaire

## ➤ Les mécanismes



✓ Modifications des unités motrices



NB: Chez certains, existence d'un mécanisme de compensation, évitant la sarcopénie, grâce à une augmentation de la taille des unités motrices.

# Mécanismes impliqués

## Dénervation :

- ✓ Diminution du nombre d'unités motrices
- ✓ Fragmentation des plaques
- ✓ Diminution de la quantité de neurotransmetteur

Altérations mitochondriales,  
Mutations de l'ADN mitochondrial  
Anomalies des membranes

**MUSCLE**

**Masse musculaire**  
**Force, vitesse**  
**Endurance**

Diminution de la synthèses  
protéique, myofibrilles

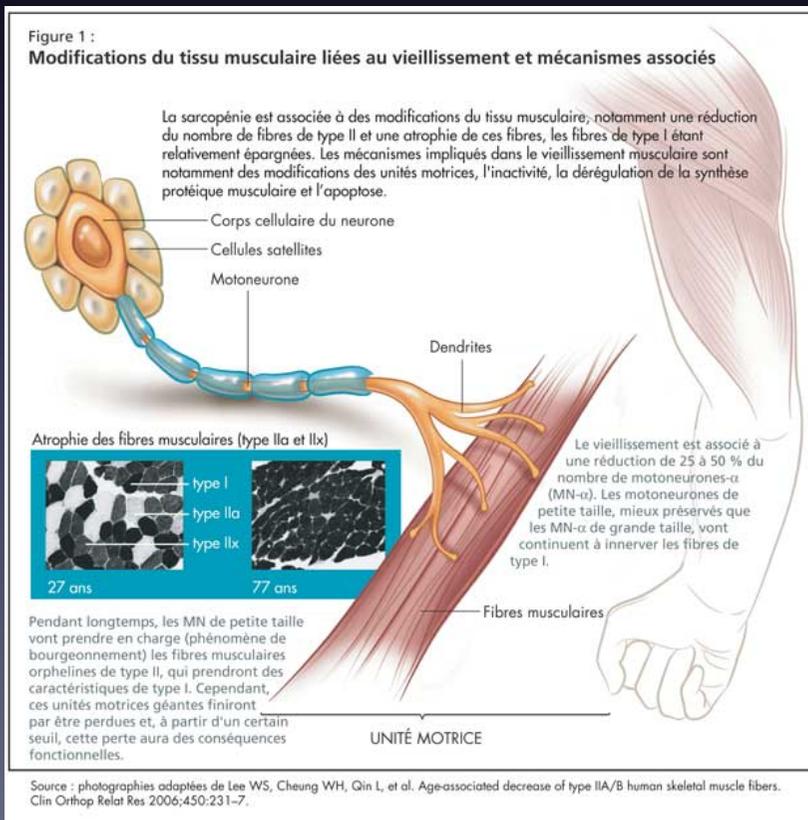
Augmentation de la protéolyse

Diminution du potentiel  
des cellules satellites

# Vieillesse musculaire

## ➤ Les mécanismes

### ✓ Modifications du tissu musculaire



- Réduction du nombre de fibres de type II
- Atrophie de ces fibres (les fibres de type I étant relativement épargnées)

# Vieillesse musculaire

## ➤ Mécanismes

✓ Modifications du tissu musculaire

• Réduction et atrophie des fibres de type II



Diminution de l'expression des isoformes des chaînes lourdes de myosine (MHC) de type IIa et IIb

# Vieillesse musculaire

## ➤ Mécanismes

✓ Modifications du tissu musculaire

- Réduction et atrophie des fibres de type II

### Atrophie

Altération des processus de synthèse protéique  
*Protéines contractiles et les formes rapides de myosine*

Élément central du phénomène sarcopénique

# Vieillesse musculaire

## ❖ Atrophie

- Altération des processus de synthèse protéique  
*Protéines contractiles et les formes rapides de myosine*

✓ Rétention de certains acides aminés va entraîner leur détournement vers le foie ou l'intestin (séquestration splanchnique)

# Vieillesse musculaire

✓ Malnutrition, une anorexie et une diminution du taux de vitamine D et du nombre de récepteurs VDR à la vitamine D.

Prévalence de la carence en vitamine D > à 90 % chez les personnes âgées hospitalisées

• Action de la vitamine D sur capacités fonctionnelles du tissu musculaire et sur la synthèse protéique



Corrélation entre le taux de 25-hydroxy vitamine D (25-OHD) et la perte de force musculaire, le temps de marche ou temps de réalisation d'une épreuve de lever de chaise

# Mécanismes impliqués

## Dénervation :

- ✓ Diminution du nombre d'unités motrices
- ✓ Fragmentation des plaques
- ✓ Diminution de la quantité de neurotransmetteur

Altérations mitochondriales,  
Mutations de l'ADN mitochondrial  
Anomalies des membranes

MUSCLE

Masse musculaire  
Force, vitesse  
Endurance

Diminution de la synthèses  
protéique, myofibrilles

Augmentation de la protéolyse

Diminution du potentiel  
des cellules satellites

# Vieillesse musculaire

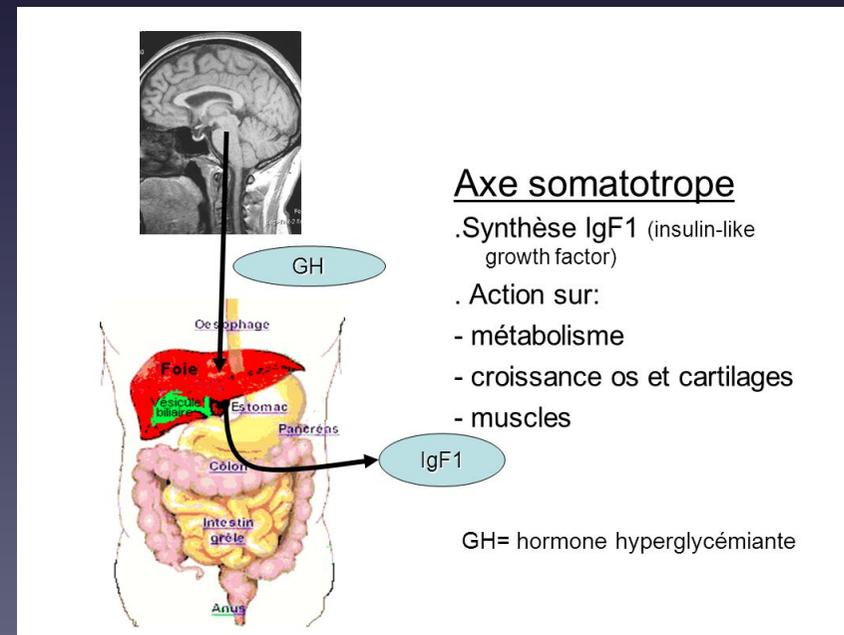
## ❖ Atrophie

- Augmentation de la protéolyse des protéines musculaires
- ✓ Rôle défavorable de l'insulino-résistance (prévalence augmente avec l'âge)

# Vieillesse musculaire

## ❖ Atrophie

- Augmentation de la protéolyse des protéines musculaires
- ✓ Diminution du taux des hormones anaboliques (testostérone, axe GH-IGF1, DHEA)



# Vieillesse musculaire

## ❖ Atrophie

- Augmentation de la protéolyse

- ✓ Rôle défavorable de l'Insulino-résistance (prévalence augmente avec l'âge)

- ✓ Diminution du taux des hormones anaboliques (testostérone, axe GH-IGF1, DHEA)

- ✓ Augmentation du taux des cytokines pro-inflammatoires (notamment l'IL<sup>6</sup> et le TNF- $\alpha$ )

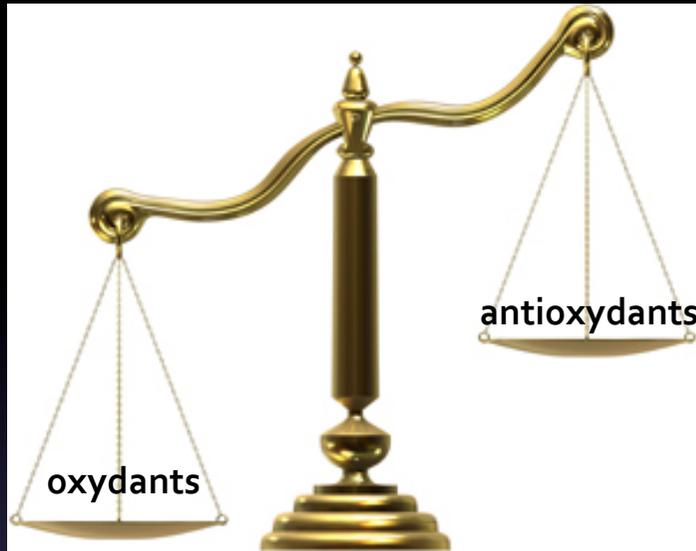
- ✓ **Stress oxydant**

# Vieillesse musculaire

## ❖ Atrophie

- Augmentation de la protéolyse
  - ✓ Rôle défavorable de l'Insulino-résistance (prévalence augmente avec l'âge)
  - ✓ Diminution du taux des hormones anaboliques (testostérone, axe GH-IGF1, DHEA)
  - ✓ Augmentation du taux des cytokines pro-inflammatoires (notamment l'IL<sup>6</sup> et le TNF- $\alpha$ )
  - ✓ **Stress oxydant**

# STRESS OXYDANT ?



*LE STRESS OXYDANT :  
CET ENNEMI QU'ON IGNORE  
Pr Luc Montagnier : Les Combats de la vie*

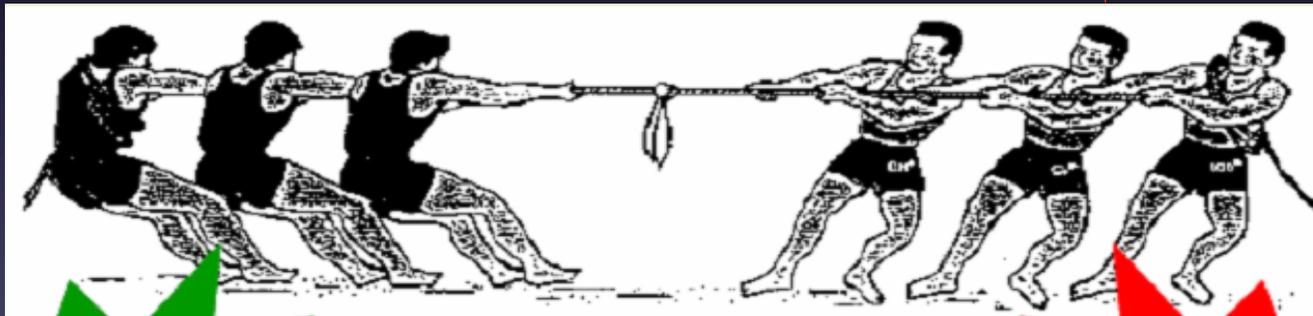
## **Helmut Sies et Dean Jones 2007**

Le stress oxydant est un déséquilibre de la balance oxydant/antioxydant en faveur des premiers conduisant à une perturbation de la **signalisation redox et de son contrôle** et/ou à des **dommages oxydatifs** (peroxydation lipidique, oxydation ADN, protéines oxydées)

# Comment l'organisme contrôle la production radicalaire ?

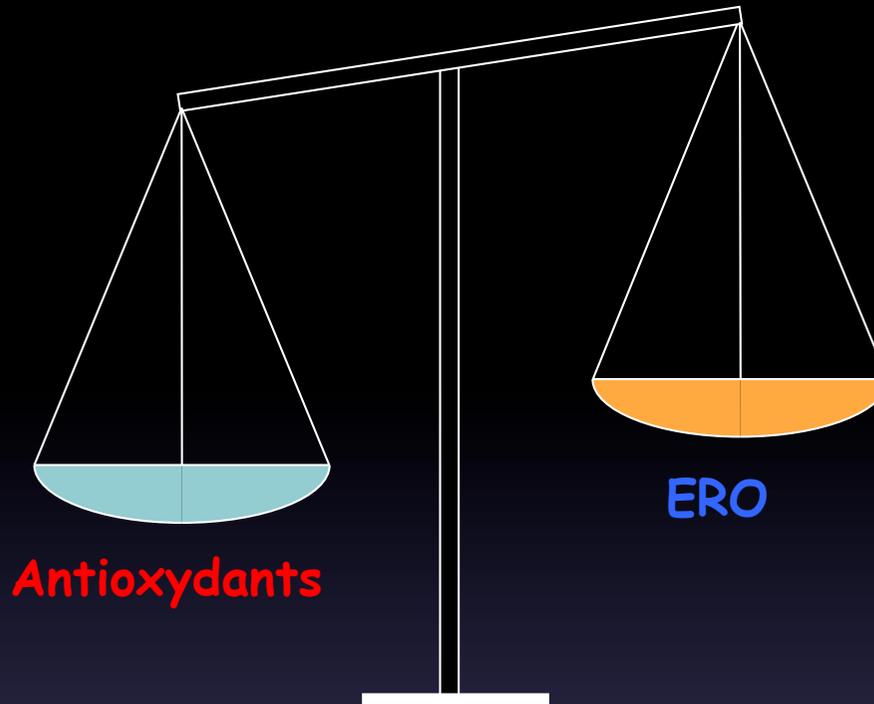
DEFENSES  
ANTIOXYDANTES

PRODUCTION  
RADICALAIRE



A l'état basal il existe un équilibre entre les radicaux produits et nos défenses anti-oxydantes  
Le bon fonctionnement de l'organisme dépend de l'équilibre de cette balance

# ORIGINE D'UN EXCES DE RADICAUX ?



**DEFICIT EN ANTIOXYDANT**

**EXCES DE PRODUCTION  
DE RADICAUX**

**DEFICIT EN ANTI-OXYDANT ENDOGENES**

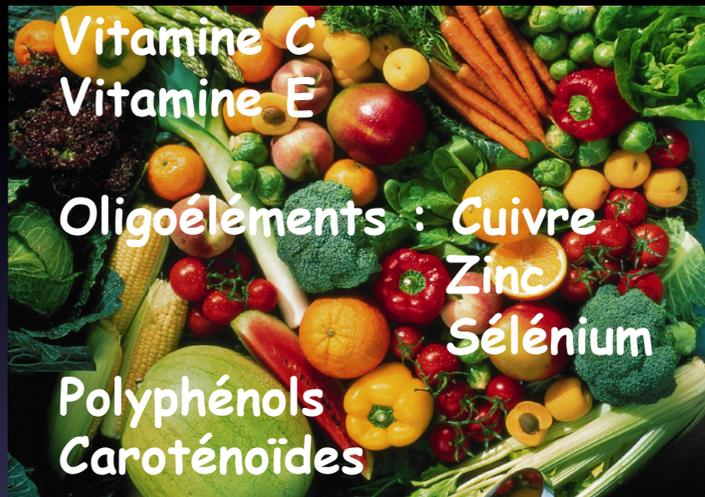
Défaut de synthèse  
Défaut d'adaptation de l'organisme

**DEFICIT EN ANTI-OXYDANT EXOGENES**

= *Déficit nutritionnel*

# Les antioxydants

Vaste réseau composé de:



HISTORIQUEMENT:

Déf AO: substance diminuant ou empêchant

l' OXYDATION D'AUTRES SUBSTANCES  
CHIMIQUES

Début des années 70: fonction essentielle des AO

PROTÉGER LES CELLULES CONTRE LES ALTÉRATIONS CAUSÉS PAR LES  
RL ISSUS DE L'OXYGÈNE QUE NOUS RESPIRONS

## Enzymes antioxydants

Superoxyde Dismutase : SOD

Glutathion Peroxydase : GPX

Glutathion réductase : GPR

codés par des gènes qui s'adaptent  
à la teneur en radicaux

## Piégeurs endogènes

Prennent l'électron célibataire du radical en  
formant un nouveau radical non dangereux qui  
sera détruit et éliminé

**DEFENSES ANTIRADICALAIRES SYNERGIE D'ACTION**  
*Complémentaires - indissociables et en équilibre.*

Piégeurs  
provenant

de l'alimentation



Protéines qui contrôlent le  
Fer et le Cuivre

FERRITINE

TRANSFERRINE

CERULEOPLASMINE

*Cu - Fe<sup>2+</sup> en Fe<sup>3</sup>*

# Les antioxydants

Dans les années 70-80:

Présentés comme de véritables « ELIXIRS DE JEUNESSE »  
par leur capacité de PIÉGER (SCAVENGER en anglais= ÉBOUEUR)

LES RL: RESPONSABLES DU VIELLISSEMENT DES CELLULES  
(THÉORIE D'HARMAN 1955)

Dans les années 80-90:

Les RL= ESPÈCES OXYGÉNÉES ACTIVÉES LIBRES ou EOA sont  
Impliqués VIA l'oxydation des lipides, des protéines ou de l'ADN  
Dans le développement des maladies chroniques

# Les 2 visages de l'OXYGÈNE

NÉCESSAIRE A LA VIE

**MAIS**

**OXYGÈNE DOTÉ DE PUISSANTES PROPRIÉTÉS OXYDANTES**

**SOUVENT NÉFASTES** (au contact de l'air le fer rouille en formant de l'oxyde de fer, le cuivre en formant de l'oxyde de cuivre)

Tous les métaux s'oxydant en présence d'oxygène SAUF L'OR

AU NIVEAU ALIMENTAIRE

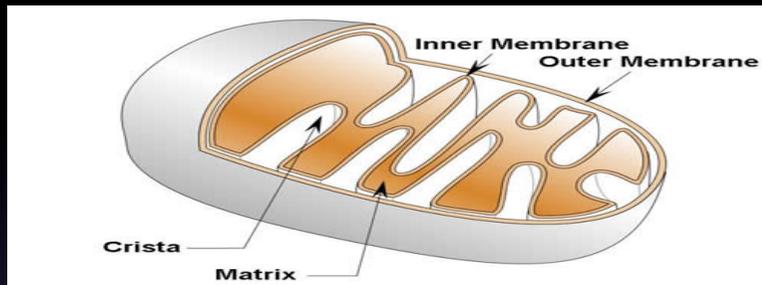
Dès l'antiquité: utilisation de l'enfumage ou les macérations tannantes empêchant la dégradation des denrées alimentaires

EN LABORATOIRE

Maintien d'animaux à 100% d'oxygène pendant 60h: lésions pulmonaires mortelles

# Origine des EOA

## La Respiration Mitochondriale



98% de l'oxygène est réduit en molécule d'eau  
Les 2% restants conduisent à la formation d'EOA

Découverte année 70 par ALLEMAND HELMUT SIES ET ARGENTIN ALBERTO BOVERIE

Chez l'animal le pourcentage de transformation d'oxygène en eau DIMINUE PROGRESSIVEMENT AVEC L'ÂGE AU PROFIT D'UNE PRODUCTION ACCRUE D'EOA: 2% à 4-5% dans les mitochondries isolées de rats âgés. Le dysfonctionnement mitochondrial lié au vieillissement

# Origine des EOA

## ACTIVATION DES GLOBULES BLANCS (INFLAMMATION CHRONIQUE)



Cellules phagocytaires (neutrophiles, éosinophiles, monocytes/macrophages): défense de l'organisme (phagocytose et destruction des micro-organismes étrangers)



Cytotoxicité de ces neutrophiles; en présence de micro organismes, état de repos à état d'activation: AUGMENTATION DE 200 À 400% DE LEUR CONSOMMATION D'OXYGÈNE (ACTIVATION DE LA NADPH oxydase)



PRODUCTION AU SEIN DES CELLULES PHAGOCYTAIRES D'EOA DESTRUISANT LES MICRO-ORGANISMES

# Origine des EOA

## ACTIVATION DU CYTOCHOM P450

→ Ensemble complexe protéique avec des propriétés détoxifiantes:

↪ Élimination par des réactions d'oxydo-réduction, certaines molécules endogènes (acides gras), certains agents anesthésiques (halothane, pesticides (paraquat) ou alcool.

↓  
Son activité se traduit par une production importante d'ions superoxyde au niveau du foie.

# Origine des EOA

## DYSFONCTIONNEMENT ENDOTHELIALE

→ CELLULES ENDOTHÉLIALES (ENDOTHELIUM QUI TAPISSENT LA PAROI EXTERNE DES VX SANGUINS)  
**MAINTIEN DE LA PRESSION ARTERIELLE:** LA MAXIMALE RENSEIGNE SUR PRESSION ARTERIELLE SYSTOLOQUE ET MINIMALE SUR LA PRESSION DIASTOLIQUE

↪ Production endothéline: capacité de contracter les VX: Diminution des Diamètres, mauvaise irrigation de l'organe

↪ Mais aussi production de prostaglandines pour contrecarrer cet effet indésirables (action vasodilatatrice): maintien d'une bonne PA

# Origine des EOA

## DYSFONCTIONNEMENT ENDOTHELIALE

➔ Parmi les substances vasodilatrices le NO (Ferid Murad Louis Ignarro et Robert Furchgott; Prix nobel de Médecine 1998)

↪ NO; molécule gazeuse avec la particularité d'être RL (un électron célibataire dans sa structure)

Synthèse assurée par la NO synthase qui requiert de l'Oxygène et du tétrahydrobioptérine (BH4).

Diffusion du NO des cellules endothéliales vers les cellules musculaires lisse où il induira une VD.

# Origine des EOA

## DYSFONCTIONNEMENT ENDOTHELIALE

➔ Mais dérégulation de la NO synthase endothéliale: âge, le tabagisme, hypercholestorélemie, hyperglycémie DT2, ou déficit en BH4

↪ Dans tous les cas production de l'anion superoxyde et non du NO

Et activation NADPH oxidase et Xanthine oxydase des cellules endothéliales: accentuation de la production d'EOA

# FACTEURS A L'ORIGINE D'UN EXCES DE RADICAUX ?

## TRAITEMENTS:

Anticancéreux  
PUV Athérapie  
Oxygène  
hyperbare  
Ventilation  
assistée

## PATHOLOGIES

Diabète  
Insuffisance rénale  
Mucoviscidose  
SIDA  
Choc septique  
Infarctus du  
myocarde  
Ischémies  
reperfusion  
Parkinson  
Brûlures  
Thalassémie  
Greffes  
d'organes ....



Rayonnement radioactif  
Rayonnement ultraviolet  
Polluant : pesticides,  
Cadmium Amiante  
Ozone...

Alimentation déséquilibrée

Stress psychologique

Grossesse

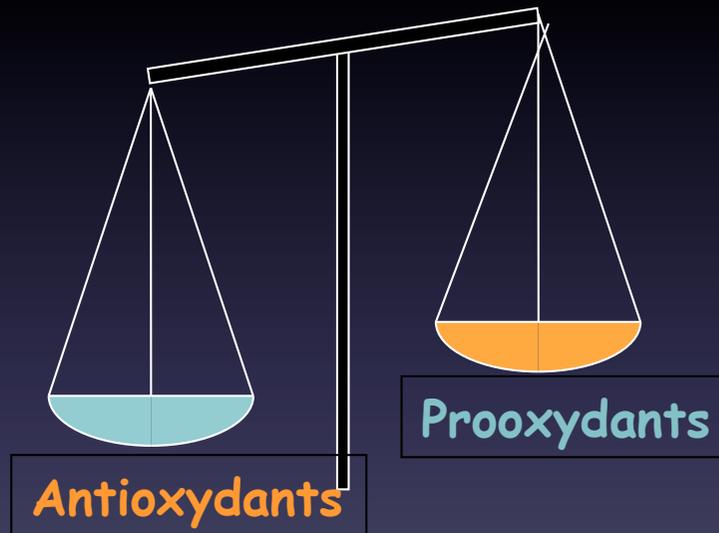
Ménopause

Prise de contraceptif

Tabac

Alcool

Vieillesse



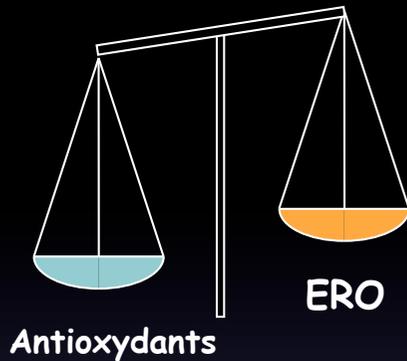
Effort physique intensif

Syndromes infectieux

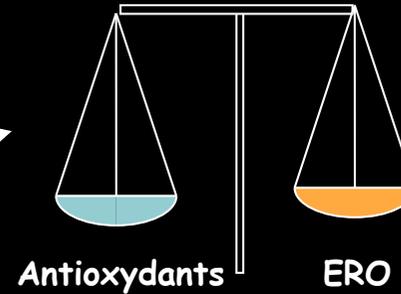
Réactions Inflammatoires

# CONSEQUENCES D'UN EXCES DE RADICAUX

Déséquilibre de la balance



*Adaptation*



*Systemes de defense anti-oxydante  
sont dépassés*



Excès de radicaux libres ne peut plus être maîtrisé  
agressifs pour l'organisme



Dégâts cellulaires tissulaires et organiques

**STRESS OXYDANT**

# CONSEQUENCES BIOLOGIQUES DU STRESS OXYDANT

## EFFETS INDIRECTS

Dérèglement des systèmes biologiques dépendant du potentiel redox

Régulation du cycle cellulaire

Activités enzymatiques

Expression des Gènes rédox sensibles

Tonus vasculaire

Immunité

Neurotransmission

Contraction musculaire

## LESIONS DIRECTES

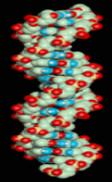
### OXYDATION



lipides



protéines



ADN



PERTURBATIONS METABOLIQUES  
MORT CELLULAIRE

LIBERATION DE METABOLITES  
CYTOTOXIQUES ET MUTAGENES

AUTOIMMUNITE  
CANCERISATION  
ATHEROGENESE

## Fonctions cellulaires NO.

Activités enzymatiques

Prolifération  
cellulaire

Régulation  
du cycle cellulaire

PRODUCTION  
RADICALE BASALE

Régulation du tonus vasculaire

Antibactérien - Antitumoral

Neurotransmission

Apprentissage

Mémorisation

Immunité antitumorale

Immunité non spécifique

Transmission  
des signaux cellulaires

Contraction musculaire

Modulation de l'expression de Gènes

- Les radicaux libres ne sont pas que des espèces toxiques mais interviennent à faible concentration, dans de nombreuses fonctions métaboliques.

- Une production faible et modérée est nécessaire et indispensable pour que l'organisme puisse assurer certaines fonctions physiologiques fondamentales

# Impact des vitamines et des minéraux antioxydants sur la santé

## Étude SU.VI.MAX

### Études expérimentales :

Rôle délétère des radicaux libres sur l'organisme

Rôle protecteur potentiel de certains nutriments comme les vitamines E et C, le béta-carotène, le zinc ou le sélénium, grâce à leurs propriétés antioxydantes.

OR Résultats contradictoires: études épidémiologiques SUR rôle des nutriments antioxydants dans la prévention du risque de survenue de cancers et de maladies cardiovasculaires notamment.

Alimentation pauvre en nutriments antioxydants augmenterait leur incidence ?.

# Impact des vitamines et des minéraux antioxydants sur la santé

**Étude SU.VI.MAX:** étude française prospective, randomisée en double aveugle contre placebo

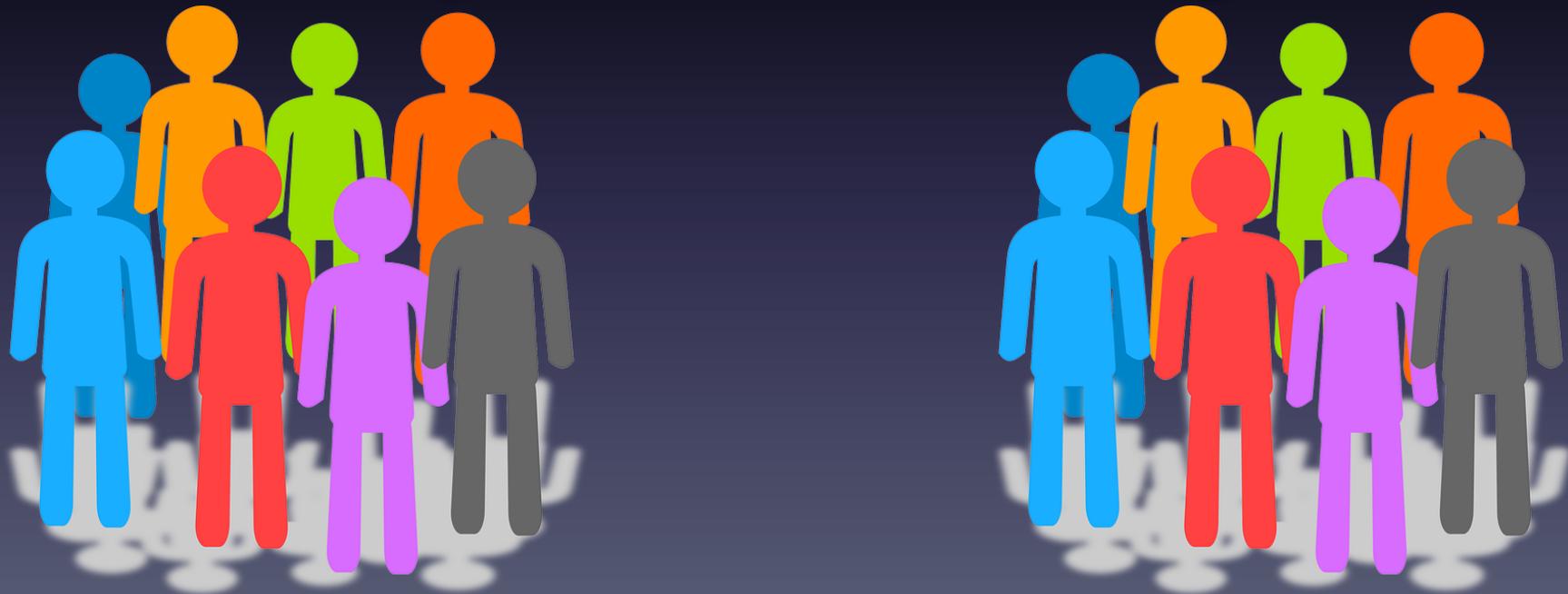
## Objectif :

Existe-t-il une réduction du risque de cancers et de maladies cardiovasculaires en fonction de la supplémentation en antioxydants dans la population générale.

# Impact des vitamines et des minéraux antioxydants sur la santé

Étude SU.VI.MAX:

12 741 personnes



6364 Supplémentation

6377 Placébo

# Impact des vitamines et des minéraux antioxydants sur la santé

Étude **SU.VI.MAX**:

12 741 personnes



6364 Supplémentation



120 mg de vitamine C, 30 mg de vitamine E, 6 mg de bêta-carotène, 120 µg de sélénium et 20 mg de zinc

6377 Placébo



Cellulose microcristalline

# Impact des vitamines et des minéraux antioxydants sur la santé

Étude **SU.VI.MAX**:

12 741 personnes



7,5 ans

6364 Supplémentation



120 mg de vitamine C, 30 mg de vitamine E, 6 mg de béta-carotène, 120 µg de sélénium et 20 mg de zinc

6377 Placébo



Cellulose microcristalline

# Impact des vitamines et des minéraux antioxydants sur la santé

Étude **SU.VI.MAX**:

12 741 personnes



Femmes: 60,5 % de la population étudiée. L'âge moyen:  $46,6 \pm 6,6$  ans pour les femmes et de  $51,3 \pm 4,7$  ans pour les hommes

# Impact des vitamines et des minéraux antioxydants sur la santé

Étude SU.VI.MAX:

12 741 personnes



74 % des personnes compliantes: Pas de différence de compliance entre les deux groupes.

# Impact des vitamines et des minéraux antioxydants sur la santé

Étude **SU.VI.MAX**:



Augmentation du taux des différents nutriments à 2 et à 7 ans dans la branche traitée / placebo.

Pas de différence importante entre les deux groupes en ce qui concerne l'incidence des cancers et des maladies cardiovasculaires ou sur la mortalité toute cause confondue

# Impact des vitamines et des minéraux antioxydants sur la santé

Étude **SU.VI.MAX**:



*En revanche,*

Chez l'homme effet protecteur des antioxydants sur l'incidence des cancers et une tendance similaire pour la mortalité quelle qu'en soit la cause.

Effet non retrouvé chez la femme.

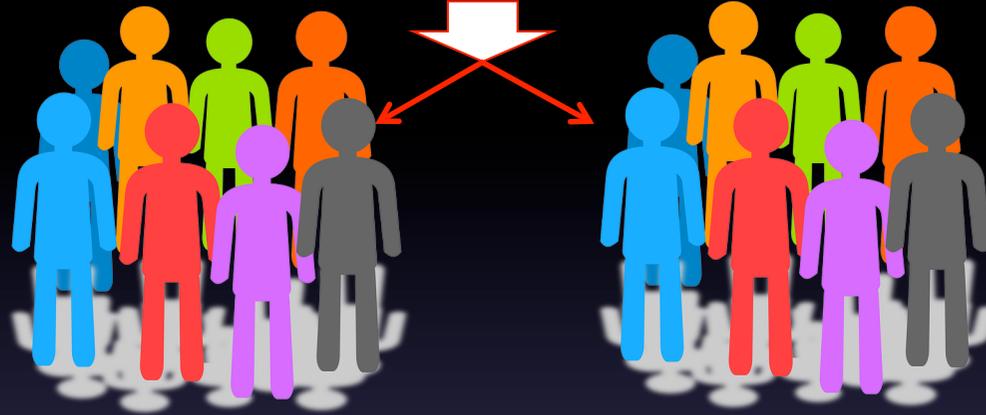
Aucun lien avec les maladies cardiovasculaires.

# Impact des vitamines et des minéraux antioxydants sur la santé

Étude **SU.VI.MAX**:

12 741 personnes

6364 Supp



6377 Placébo

## *Etudes antérieures*

**Résultats contradictoires:** liés aux doses et aux types d'antioxydants utilisés, aux critères de sélection, aux modes de recrutement et aux caractéristiques des populations

# Impact des vitamines et des minéraux antioxydants sur la santé

## Étude SU.VI.MAX:

### *Études antérieures*

*Résultats contradictoires:* On sait que

Antioxydants tout comme les radicaux libres ont, selon leur taux, des effets positifs ou délétères.

Fortes doses de bêta-carotène peuvent être néfastes chez des sujets présentant un cancer asymptomatique et aucun effet chez des individus ayant un statut nutritionnel adéquat

# Impact des vitamines et des minéraux antioxydants sur la santé

Étude *SU.VI.MAX*:

*Après 7 ans*

Taux sanguin de bêta-carotène des hommes atteignait celui des femmes.



Une supplémentation adéquate en nutriments antioxydants (correspondant à la dose atteinte avec une alimentation équilibrée et en particulier une consommation importante de fruits et légumes), a un effet protecteur chez les hommes sur l'incidence du cancer

# Impact des vitamines et des minéraux antioxydants sur la santé

## Étude SU.VI.MAX:



Une supplémentation adéquate en nutriments antioxydants correspondant à la dose atteinte avec une alimentation équilibrée et en particulier une consommation importante de fruits et légumes, a un effet protecteur chez les hommes sur l'incidence du cancer



Inefficacité de la supplémentation chez la femme: Meilleur statut de base en antioxydants.

Conseiller une alimentation équilibrée en vitamines et minéraux antioxydants

# Mécanismes impliqués

## Dénervation :

- ✓ Diminution du nombre d'unités motrices
- ✓ Fragmentation des plaques
- ✓ Diminution de la quantité de neurotransmetteur

Altérations mitochondriales,  
Mutations de l'ADN mitochondrial  
Anomalies des membranes

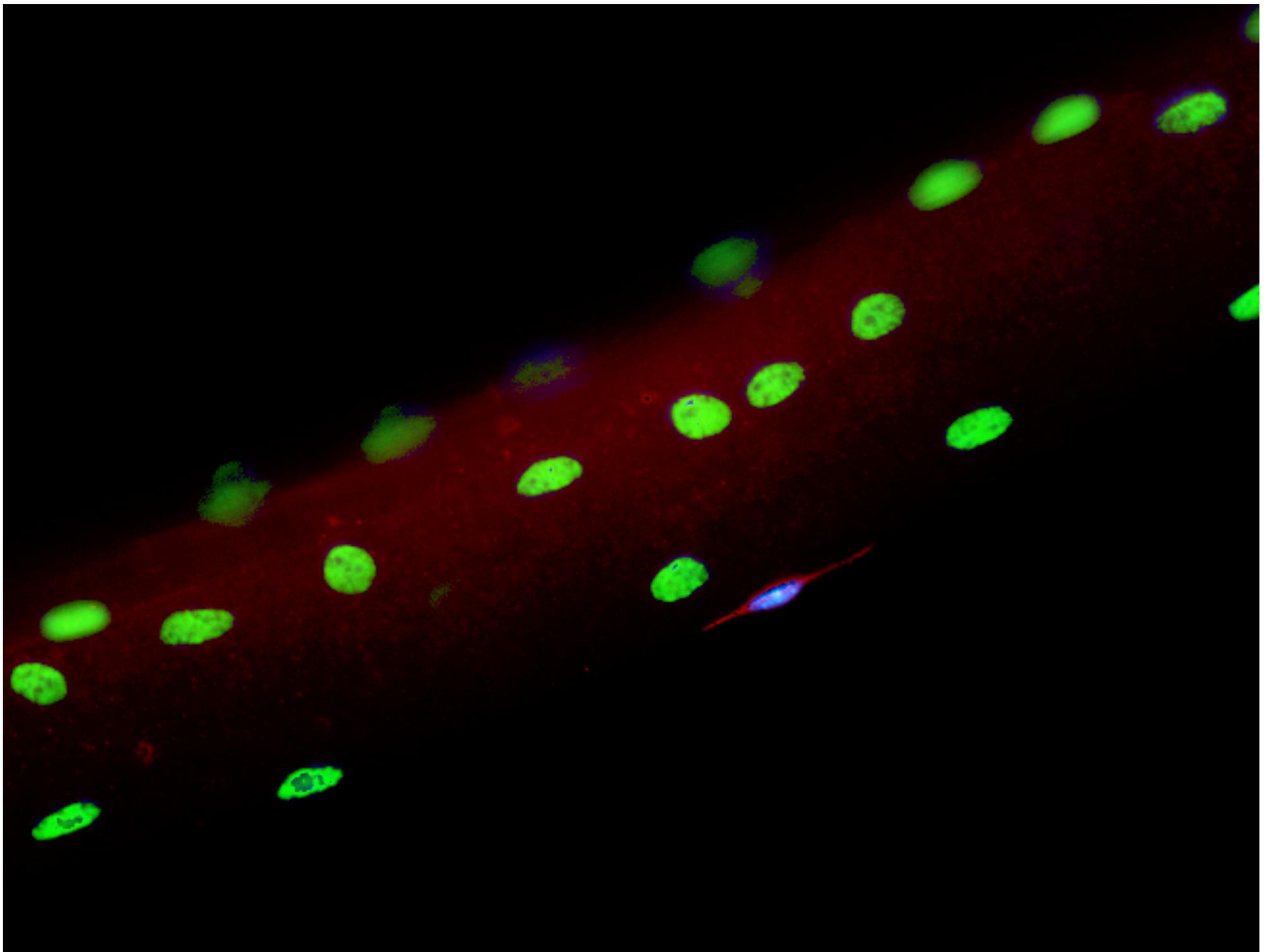
**MUSCLE**

**Masse musculaire**  
**Force, vitesse**  
**Endurance**

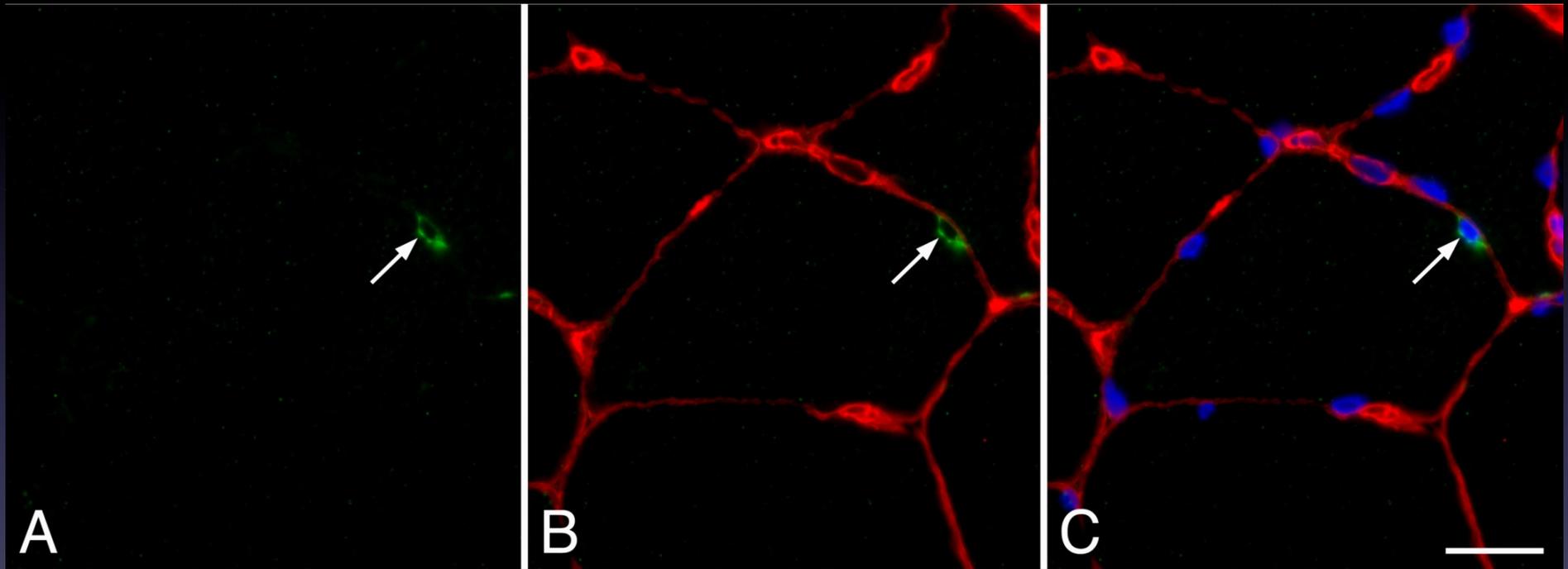
Diminution de la synthèses  
protéique, myofibrilles

Augmentation de la protéolyse

Diminution du potentiel  
des cellules satellites



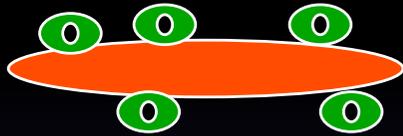
# Carte d'identité des cellules satellites



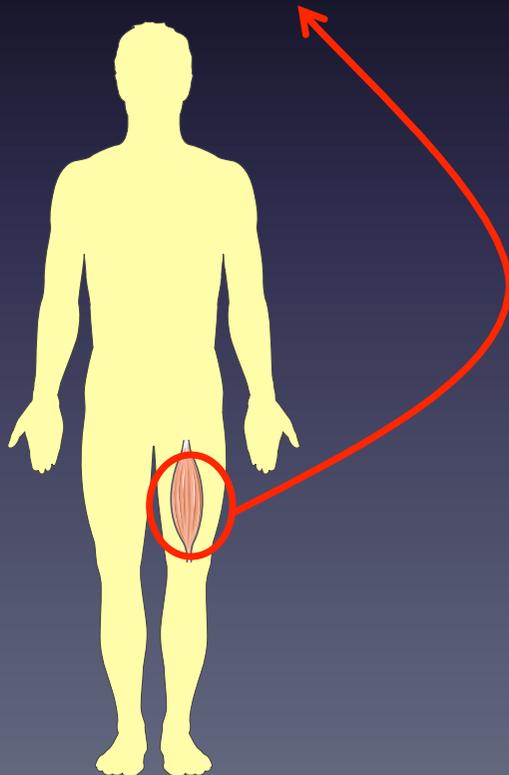
Coupe transversale, marquage CD56

# LA REGENERATION MUSCULAIRE

Fibre  
musculaire

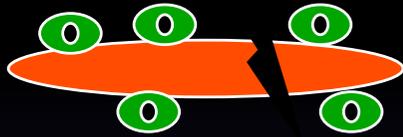


Cellules satellites

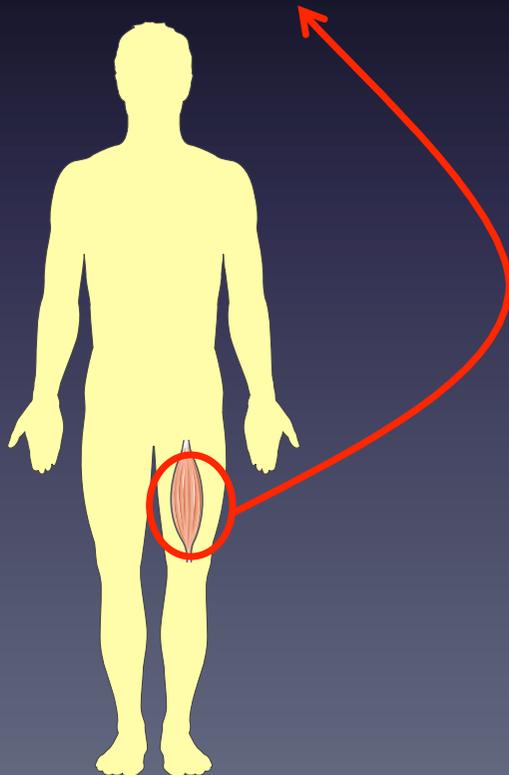


# LA REGENERATION MUSCULAIRE

Fibre  
musculaire

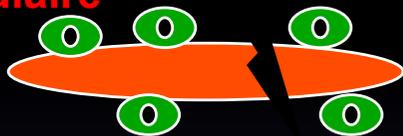


Cellules satellites

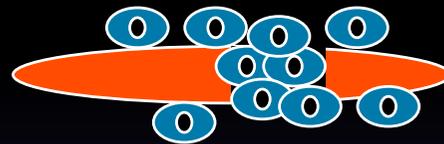


# LA REGENERATION MUSCULAIRE

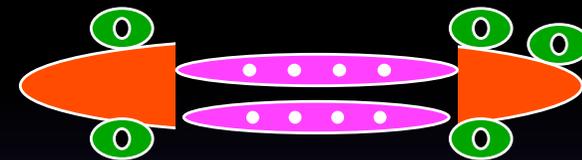
Fibre musculaire



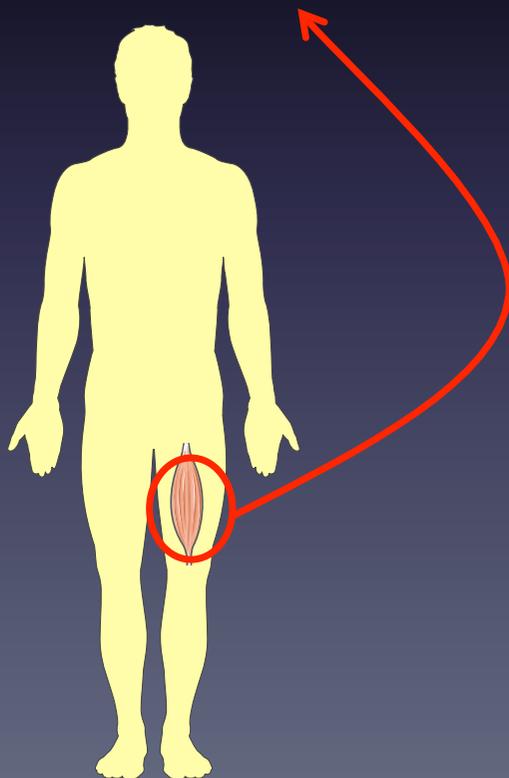
Cellules satellites



Myoblastes



Myotubes

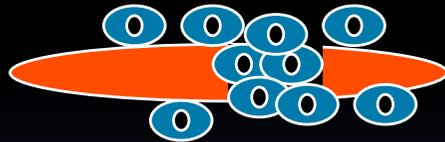


# LA REGENERATION MUSCULAIRE

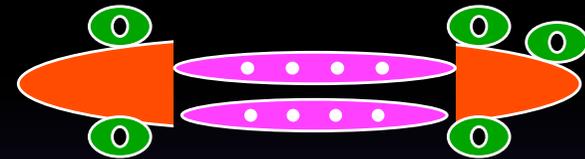
Fibre musculaire



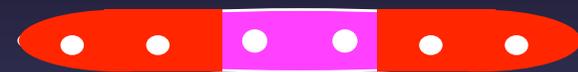
Cellules satellites



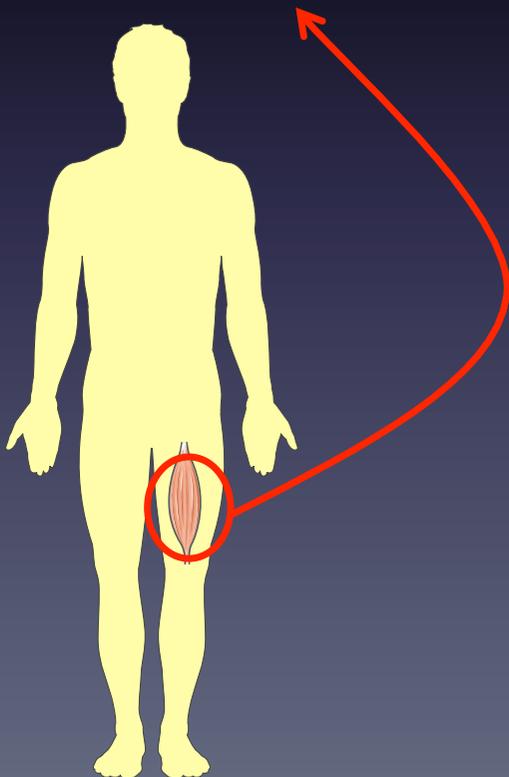
Myoblastes



Myotubes



Fibre musculaire réparée

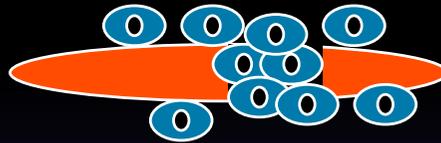


# LA REGENERATION MUSCULAIRE

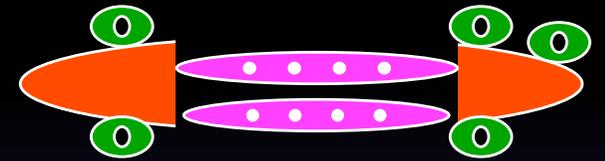
Fibre musculaire



Cellules satellites



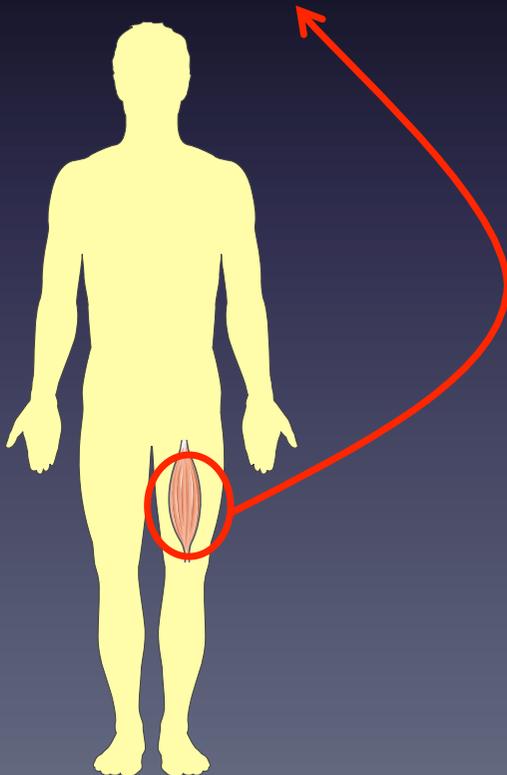
Myoblastes



Myotubes

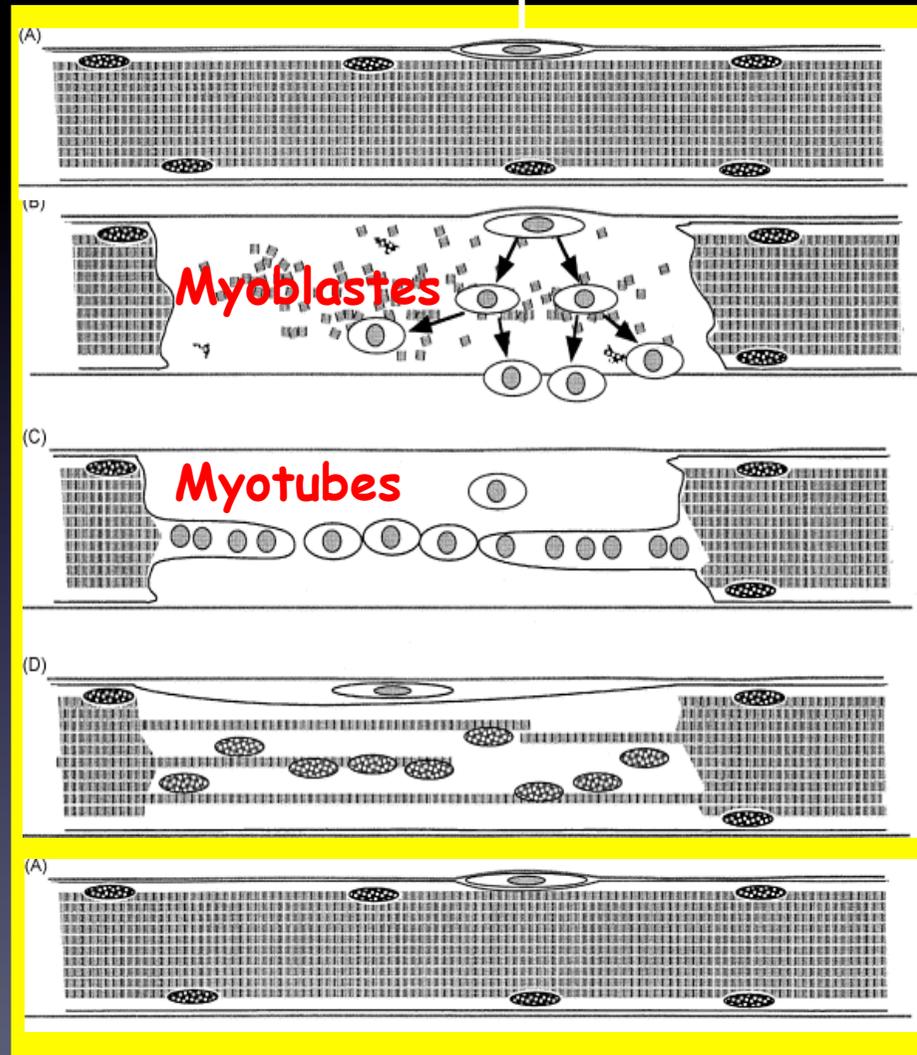
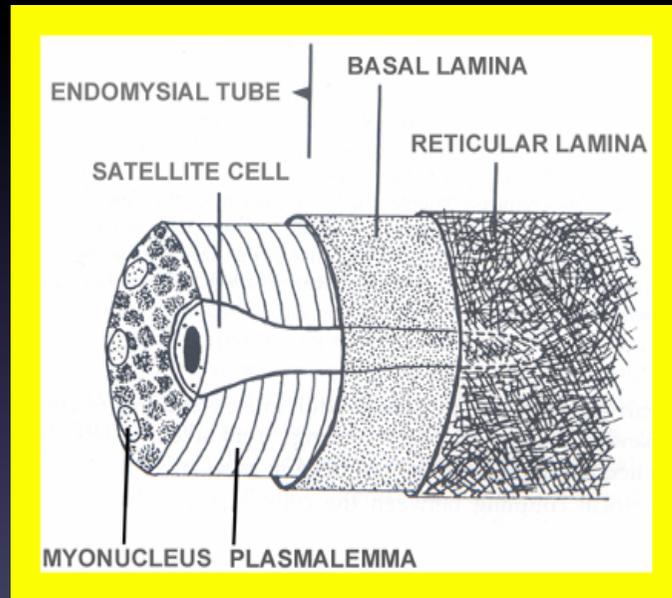


Fibre musculaire réparée



# Cellule satellite et régénération musculaire in vivo

Cellule satellite



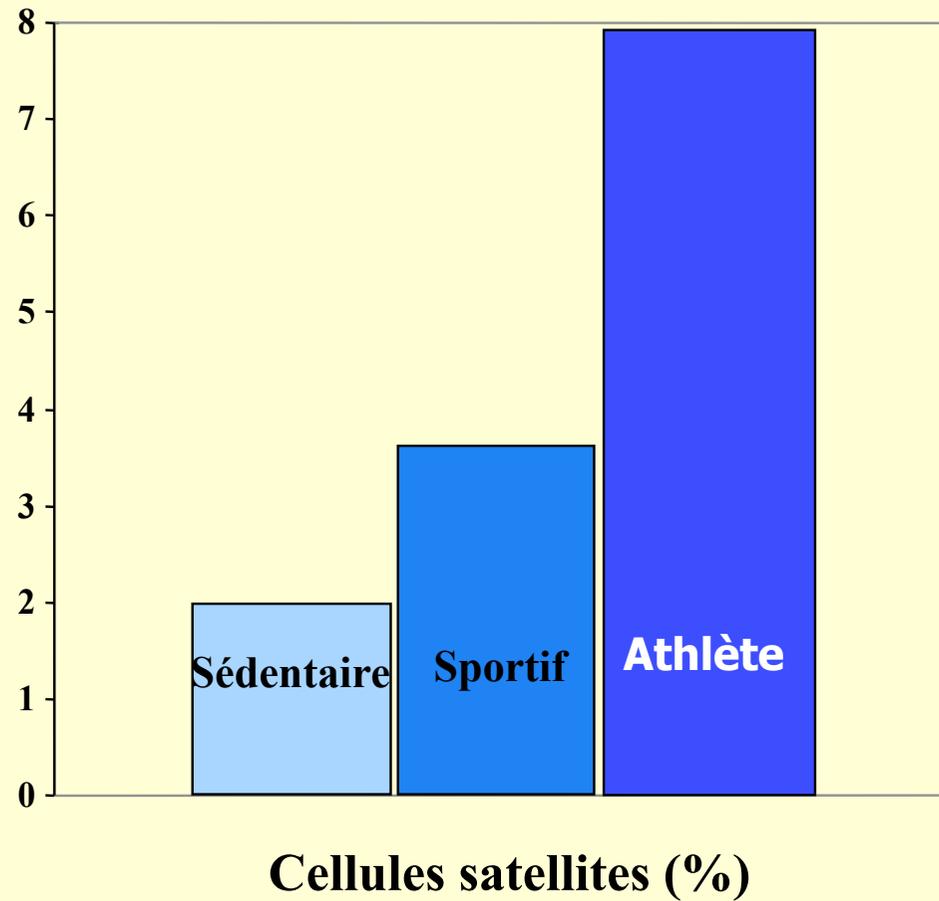
2-5 j  
(inflammation)

7j  
(inflammation)

15j

30j

# Nombre de cellules satellites



# Vieillesse musculaire

## ➤ Mécanismes

### ✓ Modifications du tissu musculaire

#### • Réduction et atrophie des fibres de type II

- ✓ Altération des processus d'activation et de prolifération des cellules satellites
- ✓ Augmentation du taux de myostatine (inhibiteur de la croissance musculaire)
- ✓ Apoptose

# Sarcopénie

## ➤ Mécanismes

### ✓ Modifications du tissu musculaire

#### • Réduction et atrophie des fibres de type II

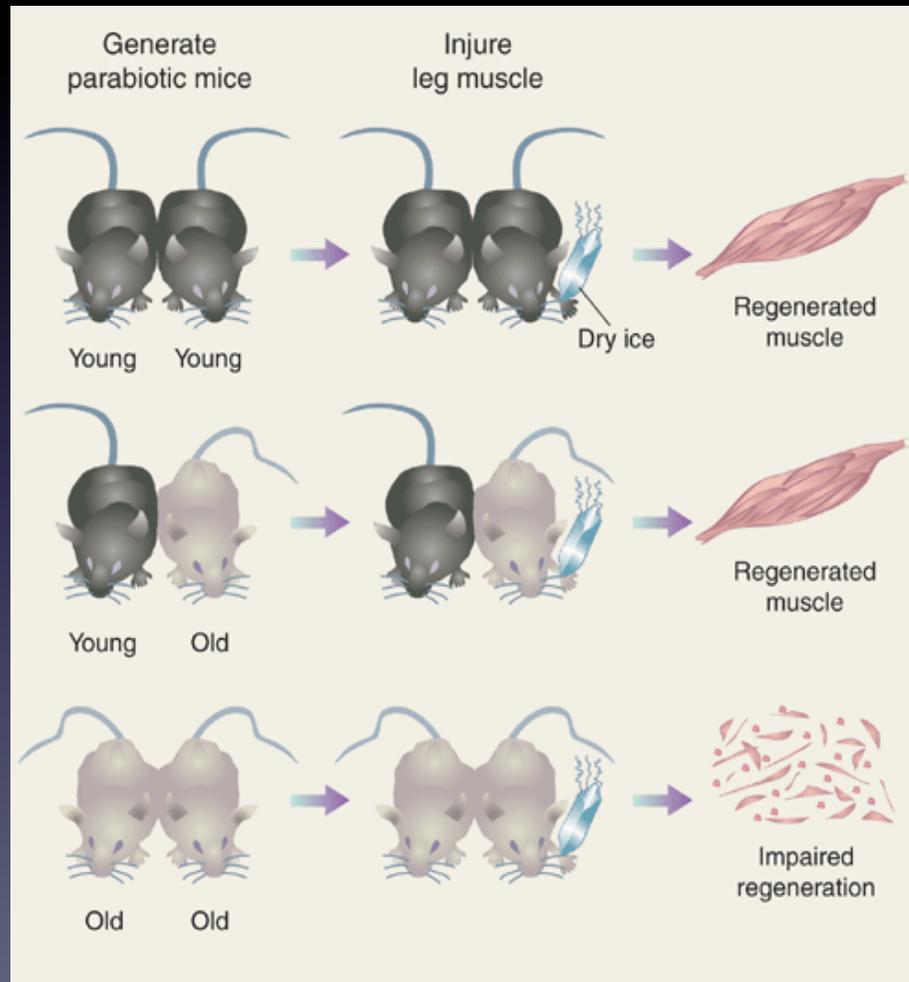
✓ Altération des processus d'activation et de prolifération des cellules satellites

✓ Augmentation du taux de myostatine (inhibiteur de la croissance musculaire)

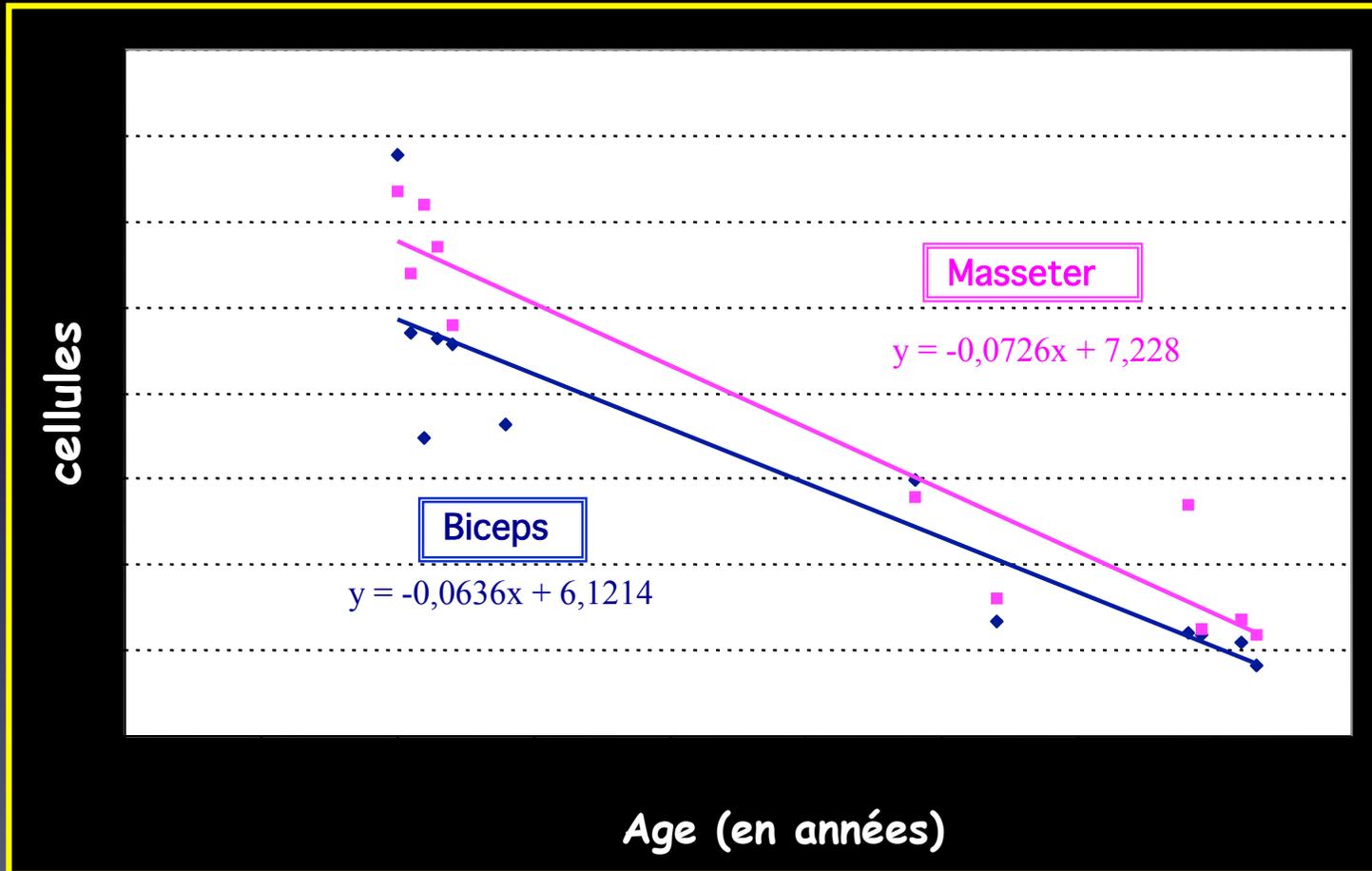
✓ Apoptose

# Baisse de régénération au cours de l'âge réversible?

Une transfusion de sang d'une souris jeune à une souris âgée restaure la capacité de régénération des muscles vieillissants

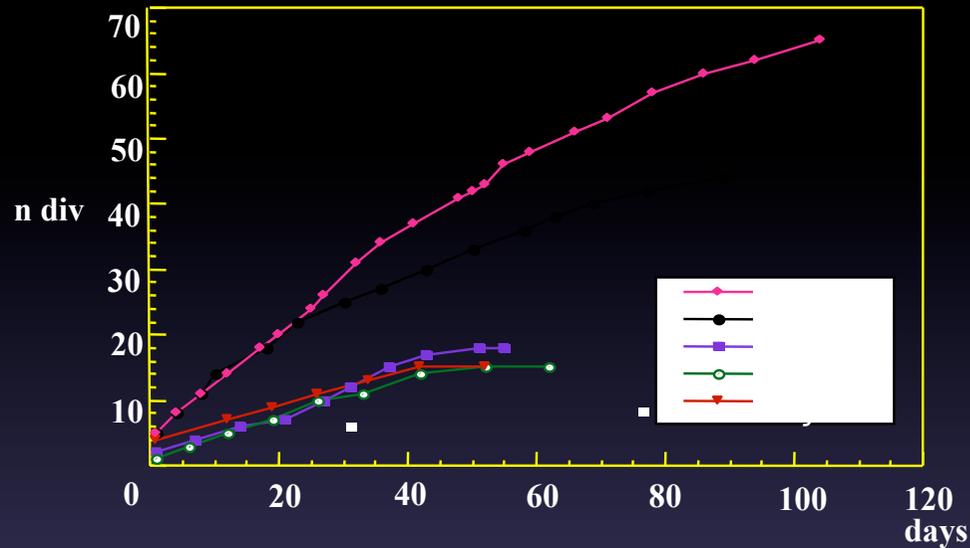


# Défaut intrinsèque des cellules satellites?



# Perte de prolifération et de différenciation des cellules satellites avec l'âge

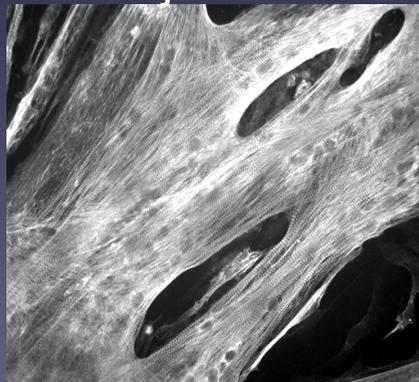
## 1-Prolifération



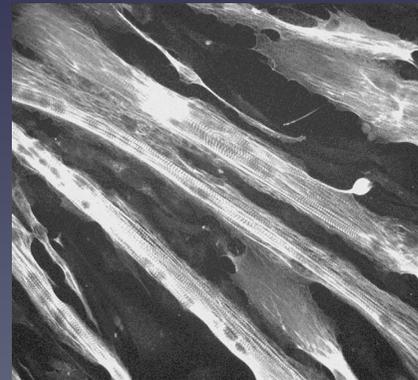
Age	Divisions
5 d	55-65
5 m	46
9 yr	30
15 yr	28
26 yr	19
31 yr	17
86 yr	15

## 2- Différenciation

jeune



vieux



# Vieillesse musculaire

## ➤ Mécanismes

### ✓ Modifications du tissu musculaire

#### • Réduction et atrophie des fibres de type II

✓ Altération des processus d'activation et de prolifération des cellules satellites

✓ Augmentation du taux de myostatine (inhibiteur de la croissance musculaire)

# Myostatine

- Facteur sécrété par le muscle
- Régulateur négatif de la masse musculaire
- L'inhibition de la myostatine entraîne une hypertrophie musculaire.
- Fonction conservée



KO chez la souris Mutation chez le bœuf culard  
*D'après Lee & McPherron 1999*



Mutation chez l'homme  
*D'après Schuelke et al  
2004*

# Vieillesse musculaire

## ➤ Mécanismes

### ✓ Modifications du tissu musculaire

#### • Réduction et atrophie des fibres de type II

- ✓ Altération des processus d'activation et de prolifération des cellules satellites
- ✓ Augmentation du taux de myostatine (inhibiteur de la croissance musculaire)
- ✓ Apoptose

# Mécanismes impliqués

## Dénervation :

- ✓ Diminution du nombre d'unités motrices
- ✓ Fragmentation des plaques
- ✓ Diminution de la quantité de neurotransmetteur

**Altérations mitochondriales,**  
Mutations de l'ADN mitochondrial  
Anomalies des membranes

**MUSCLE**

**Masse musculaire**  
**Force, vitesse**  
**Endurance**

Diminution de la synthèses  
protéique, myofibrilles

Augmentation de la protéolyse

Diminution du potentiel  
des cellules satellites

# Vieillesse musculaire

## ➤ Mécanismes

✓ Modifications du tissu musculaire

Modifications profondes du fonctionnement mitochondrial

Augmentation du nombre de lésions par délétion de fragments d'ADN mitochondrial



Anomalies des complexes de la chaîne respiratoire

# Mécanismes impliqués

## Dénervation :

- ✓ Diminution du nombre d'unités motrices
- ✓ Fragmentation des plaques
- ✓ Diminution de la quantité de neurotransmetteur

Altérations mitochondriales,  
Mutations de l'ADN mitochondrial  
Anomalies des membranes

MUSCLE

Masse musculaire  
Force, vitesse  
Endurance

Diminution de la synthèses  
protéique, myofibrilles

Augmentation de la protéolyse

Diminution du potentiel  
des cellules satellites

# Vieillesse musculaire

➤ Inactivité → Facteur Etiologique

✓ Conséquence des modifications neuromusculaires (phénomène adaptatif) ?

✓ Contribue à ces changements ?

# Impact fonctionnel du vieillessement musculaire

# Impact fonctionnel du vieillissement musculaire

## ✓ Modifications du tissu musculaire

↳ Performance

↳ Force musculaire

Débuté tôt, mais insignifiante jusqu'à 50-60 ans

Sur tout atteinte de la force musculaire isocinétique, concentrique des membres inférieurs

Perte asymétrique de force musculaire des groupes musculaires antagonistes.

# Impact fonctionnel du vieillissement musculaire

## ✓ Modifications du tissu musculaire

↳ Performance

↳ Force musculaire

↳ **Fatigabilité musculaire**

# Impact fonctionnel du vieillissement musculaire

## ✓ Modifications du tissu musculaire

↳ Fatigabilité musculaire

Modifications profondes du fonctionnement mitochondrial

Augmentation du nombre de lésions par délétion de fragments d'ADN mitochondrial



Anomalies des complexes de la chaîne respiratoire

# Approches thérapeutiques

# Approches thérapeutiques

L'exercice régulier et adapté  
Un bon moyen de limiter  
l'amyotrophie et la fatigabilité

Les exercices en force comme en endurance

- ↪ Augmentation des processus de synthèse protéique
- ↪ Amélioration de la diffusion et l'utilisation de l'oxygène

# Approches thérapeutiques

## ✓ Le renforcement musculaire

### ➤ Adaptation du mode d'exercice au patient

Les protocoles varient, mais en moyenne au moins trois séances par semaine, pendant 12 semaines (temps nécessaire pour obtenir le gain de force maximale)

# Renforcement musculaire

- ✓ Durant les 3 premières semaines, amélioration des performances sans adaptation au niveau nerveux ou musculaire.
- ✓ De la 3<sup>e</sup> à la 6<sup>e</sup> semaine, le gain de force plus important,
  - en raison du mécanisme d'adaptation des unités motrices (meilleur recrutement,
  - augmentation de la fréquence de décharge, meilleure synchronisation)
  - diminution des phénomènes de co-activation musculaire.

# Renforcement musculaire

De la 6<sup>e</sup> à la 12<sup>e</sup> semaine, prédominance des mécanismes d'adaptation musculaire (légère augmentation de masse musculaire et hypertrophie modérée des fibres)

Au-delà de 12 semaines de renforcement musculaire, arrêt de la progression de la force musculaire, mais maintien de la puissance musculaire tant qu'elle continue les exercices au même rythme

# Approches thérapeutiques

## ✓ Le renforcement musculaire

### ➤ Adaptation du mode d'exercice au patient

↳ Amélioration de la force et la puissance musculaires

↳ Amélioration légère de la vitesse de marche et le temps de transfert assis-debout

⇒ Réduction du risque de chute

# Approches thérapeutiques

## ✓ Le renforcement musculaire

- Adaptation du mode d'exercice au patient
- Association d'une supplémentation nutritionnelle (malnutrition, Stress oxydant)
- Vitamine D (diminution des risques de chute)

# Approches thérapeutiques

## ✓ Le renforcement musculaire

- Adaptation du mode d'exercice au patient
- Association d'une supplémentation nutritionnelle (malnutrition, Stress oxydant)
- Vitamine D (diminution des risques de chute)

# Approches thérapeutiques

Etude publiée dans le journal "Advances in Therapy" (2011Dec;28 (12):1078-88)

- ➔ Effets antioxydants et microcirculatoires d'un extrait de Ginkgo biloba (plante fraîche) sur la personne âgée.



3 tablettes de 90 mg  
d'extrait de Ginkgo 2 fois  
par jour pendant 30 jours

# Approches thérapeutiques

Etude publiée dans le journal "Advances in Therapy" (2011Dec;28(12):1078-88)

- ➔ Effets antioxydants et microcirculatoires d'un extrait de Ginkgo biloba (plante fraîche) sur la personne âgée.



Mesures des paramètres de microcirculation et le taux de glutathion dans le foie au jour 0, 10, 20 et 30

# Approches thérapeutiques

Etude publiée dans le journal "Advances in Therapy" (2011Dec;28 (12):1078-88)

➔ Effets antioxydants et microcirculatoires d'un extrait de Ginkgo biloba (plante fraîche) sur la personne âgée.

## Groupe Ginkgo,

- ✓ Amélioration des paramètres de microcirculation de la peau et du foie
- ✓ Augmentation du Taux de glutathion (protection contre les dommages oxydatifs)
- ✓ Bonne tolérance du traitement

# Approches thérapeutiques

Etude publiée dans le journal "Advances in Therapy" (2011Dec;28  
(12):1078-88)

## Utilisation du Ginkgo pour

Aider la personne âgée qui souffre de problèmes microcirculatoire

Améliorer le potentiel antioxydant de la personne afin d'augmenter les protections contre l'athérosclérose (souvent une cause oxydative).