

Le vieillissement du système cardiovasculaire

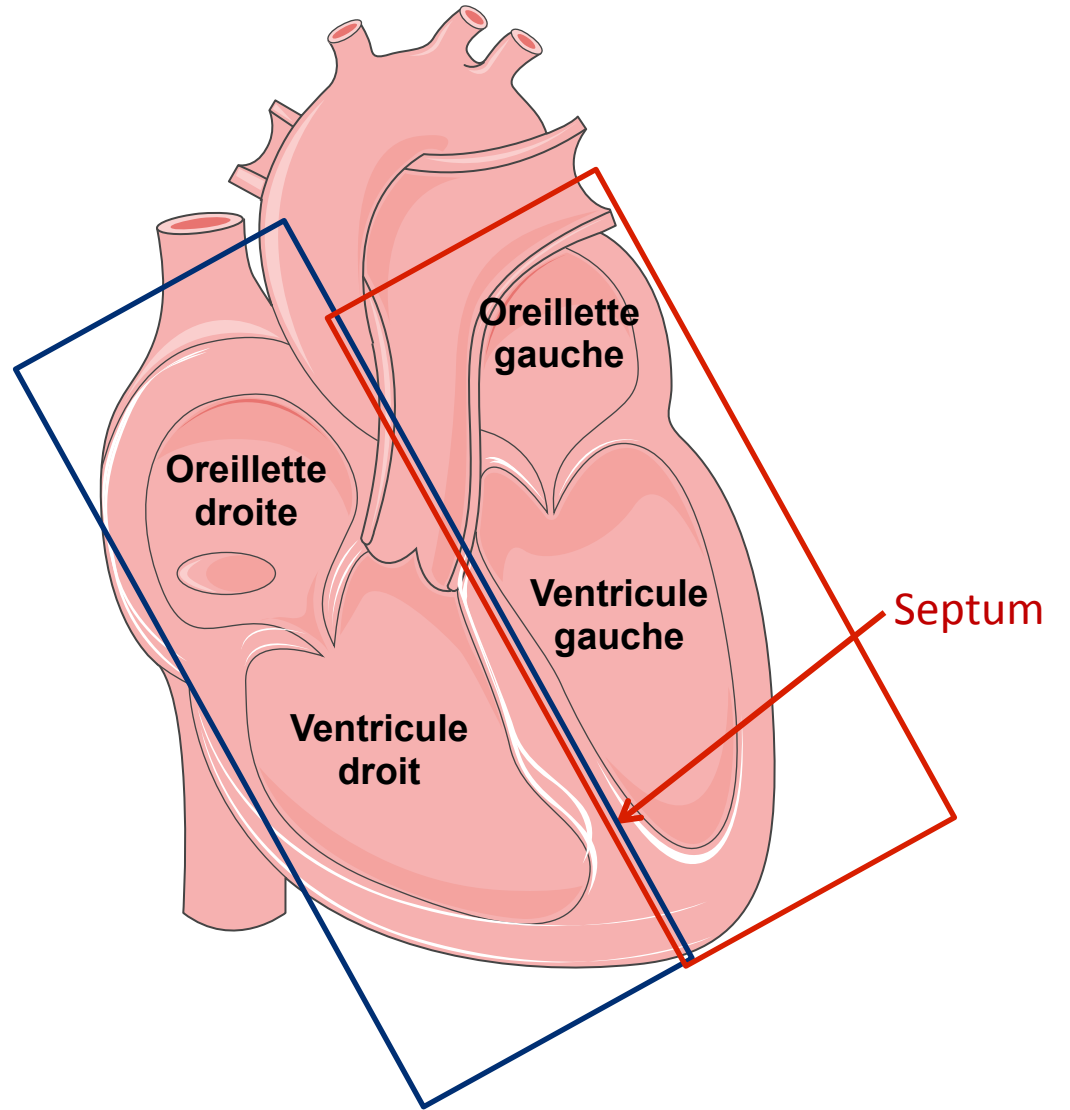
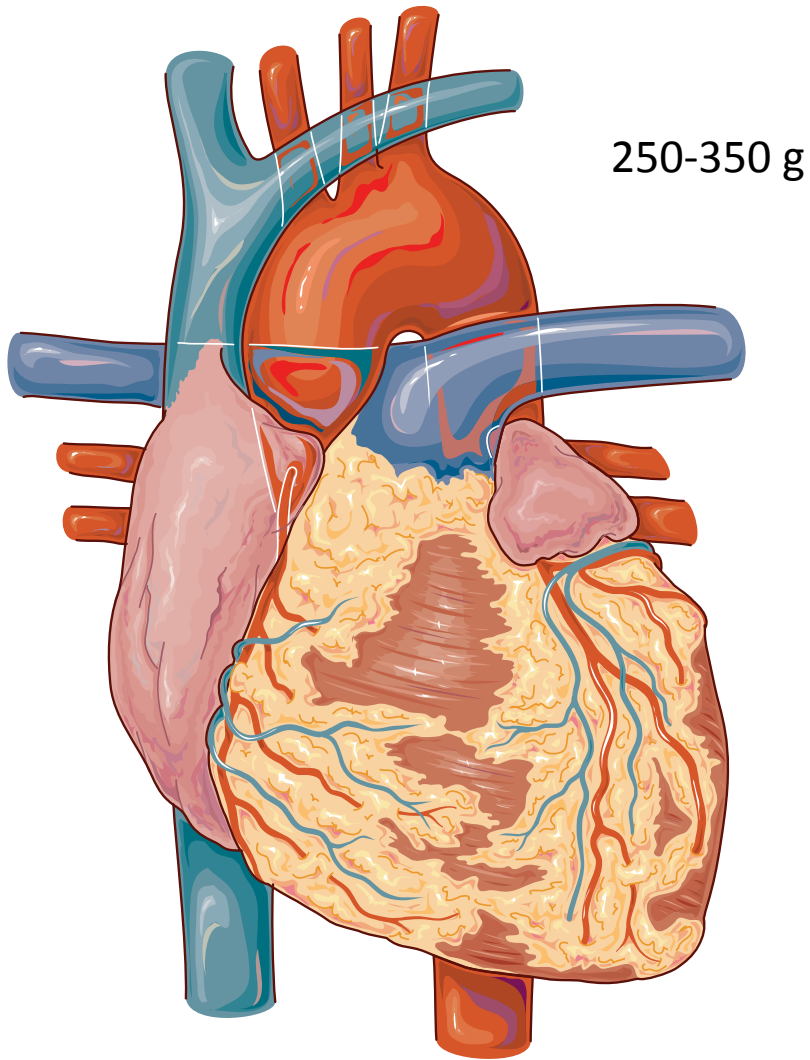
Jean-Yves LE GUENNEC

Inserm U1046 - CNRS UMR9214 - UM
Physiologie et Médecine Expérimentale du Cœur et des Muscles
Montpellier

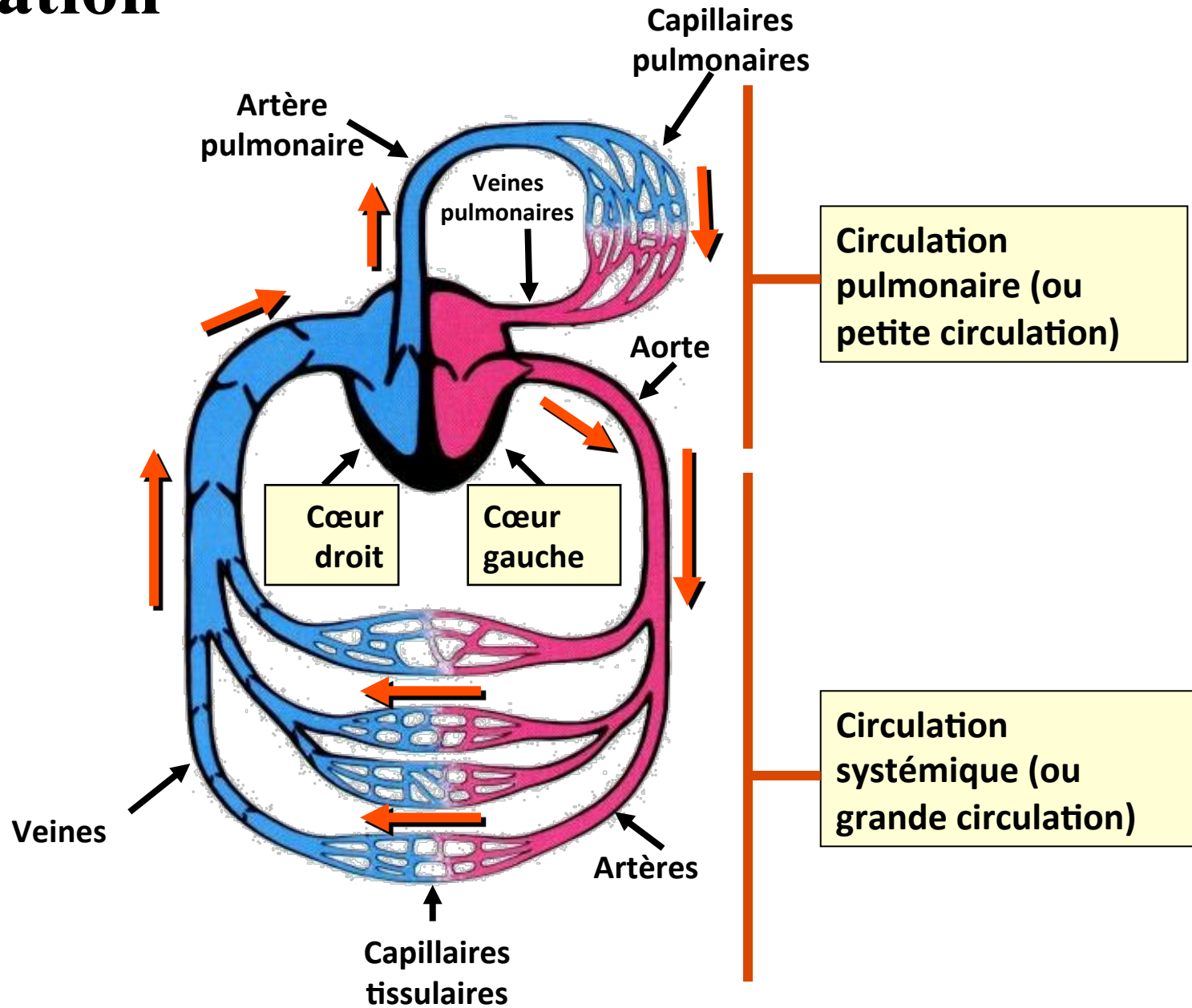
Jean-Yves.Le-Guenec@UMontpellier.Fr

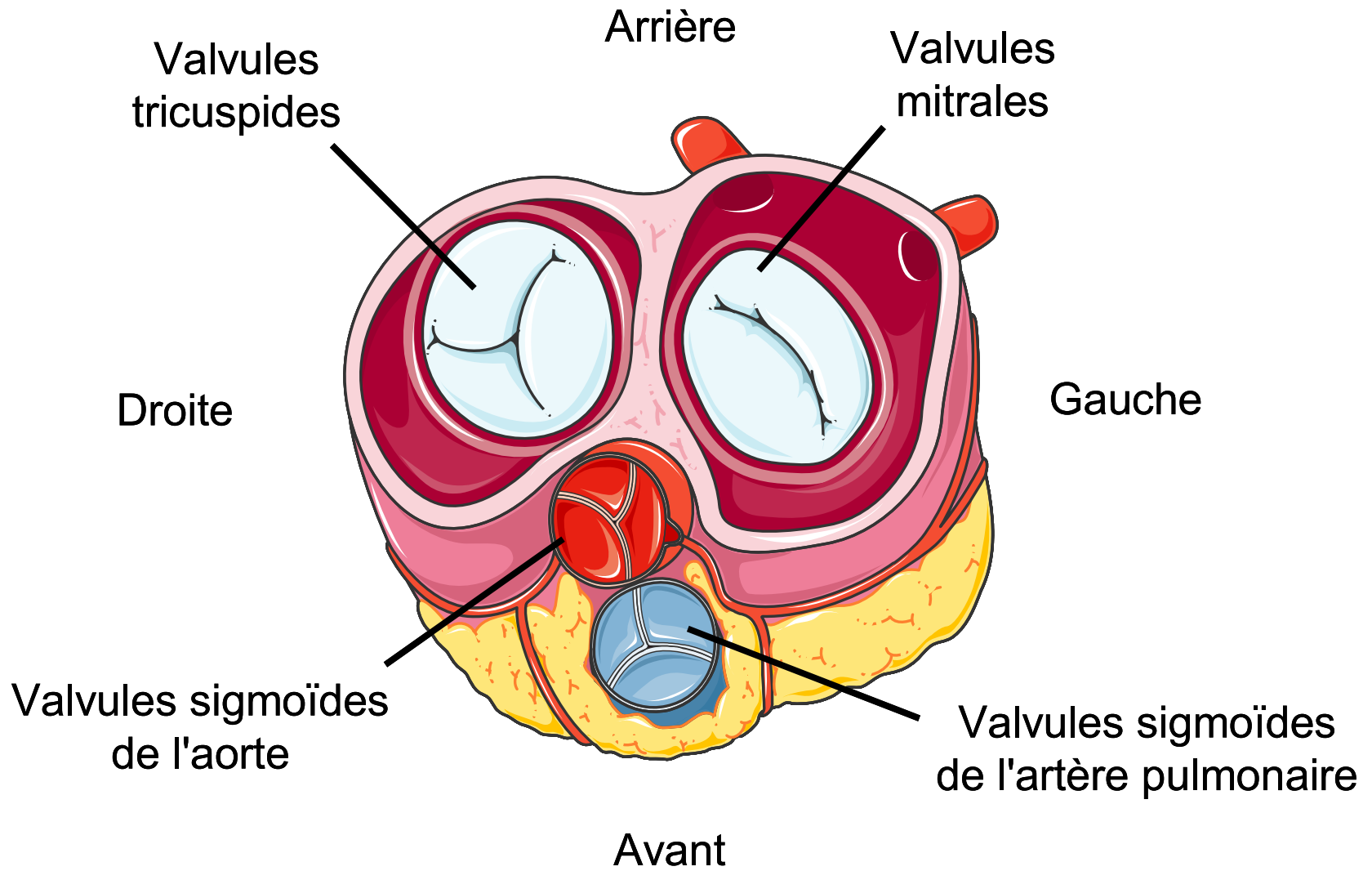


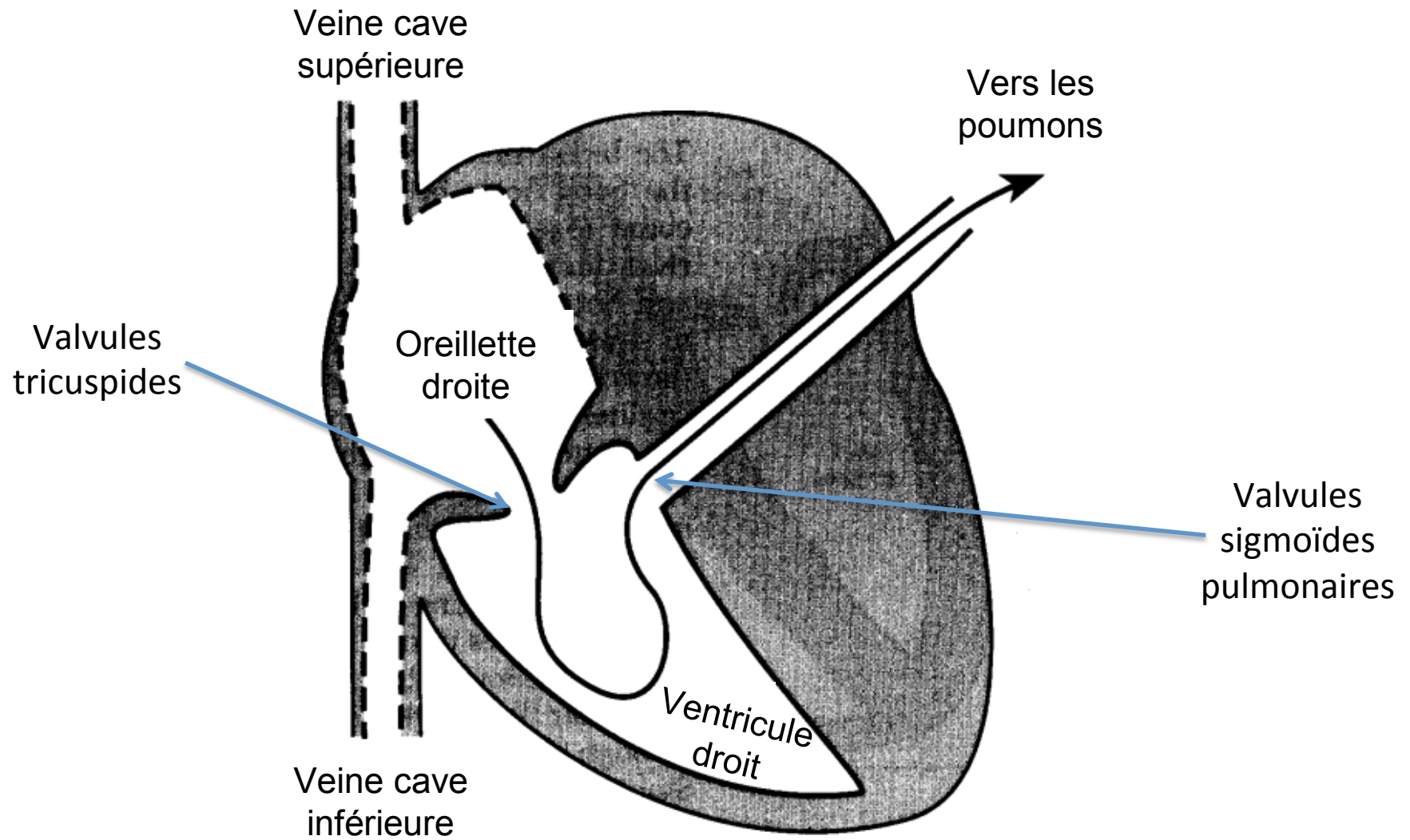
Le cœur: un peu d'anatomie



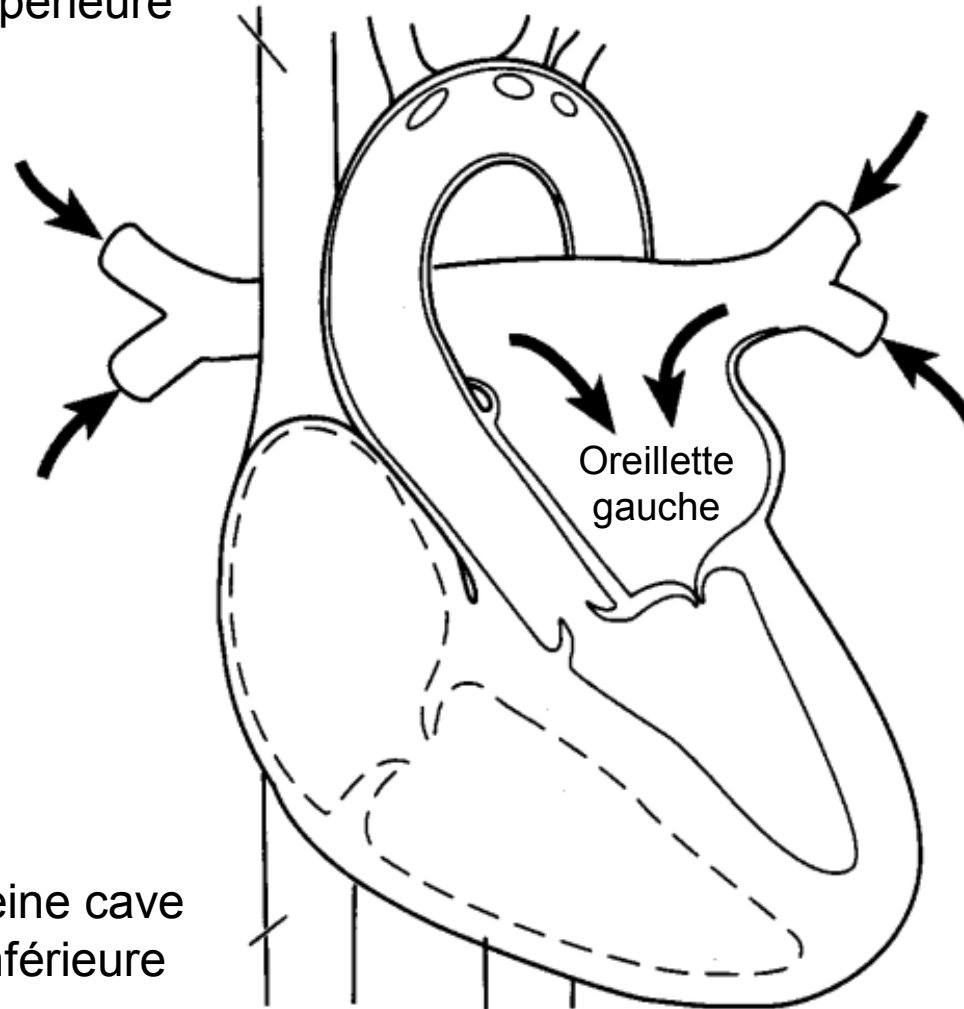
Circulation



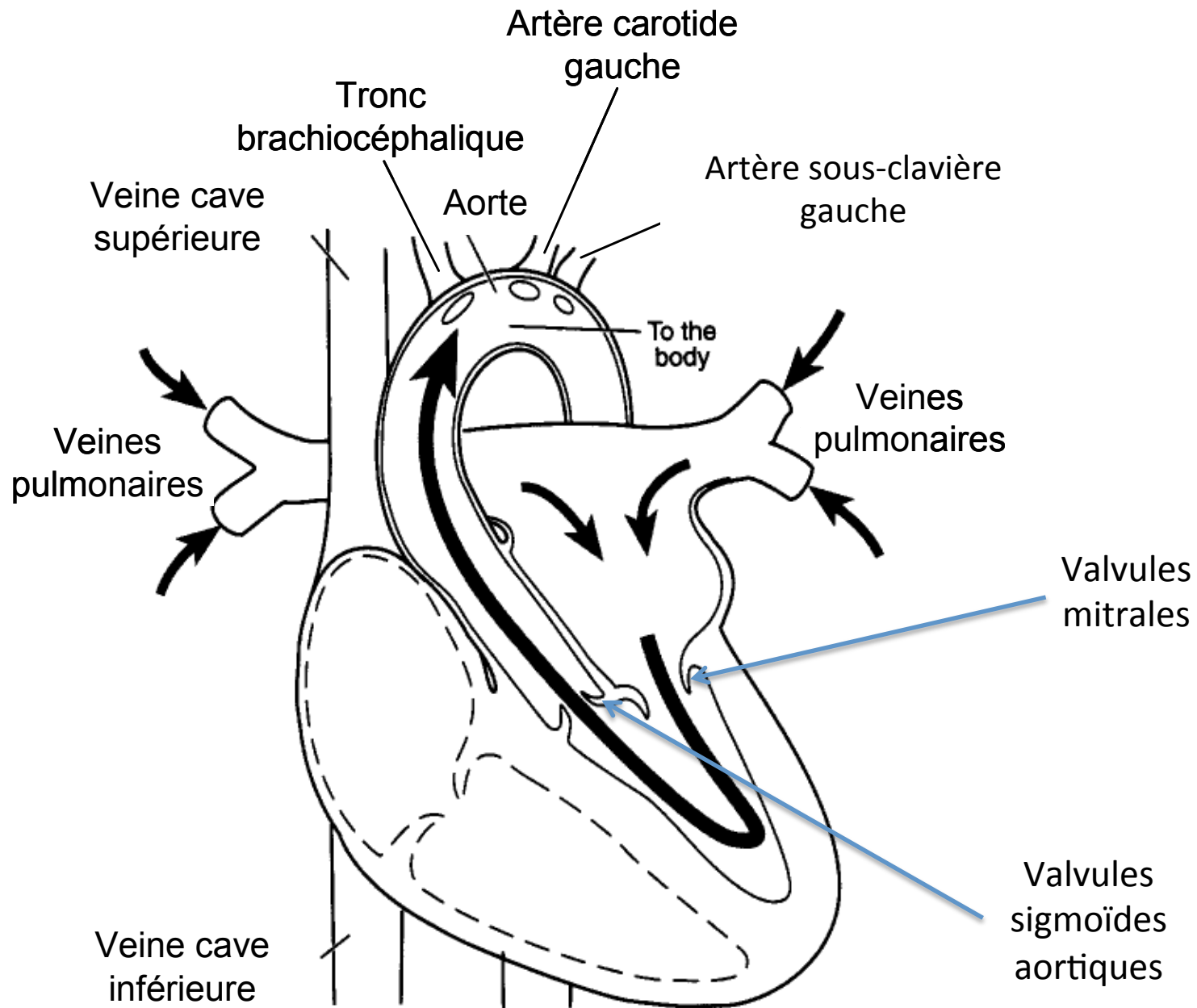




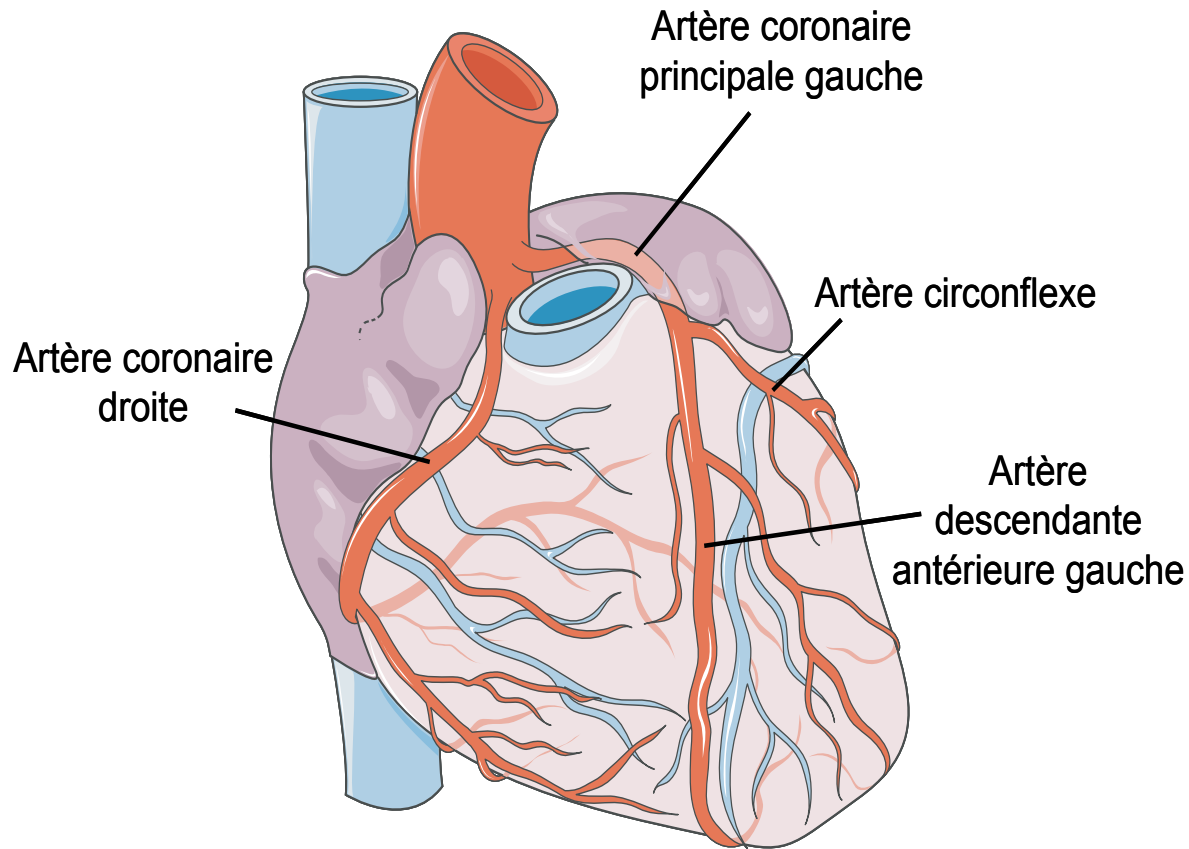
Veine cave
supérieure



Veine cave
inférieure



Irrigation du Coeur

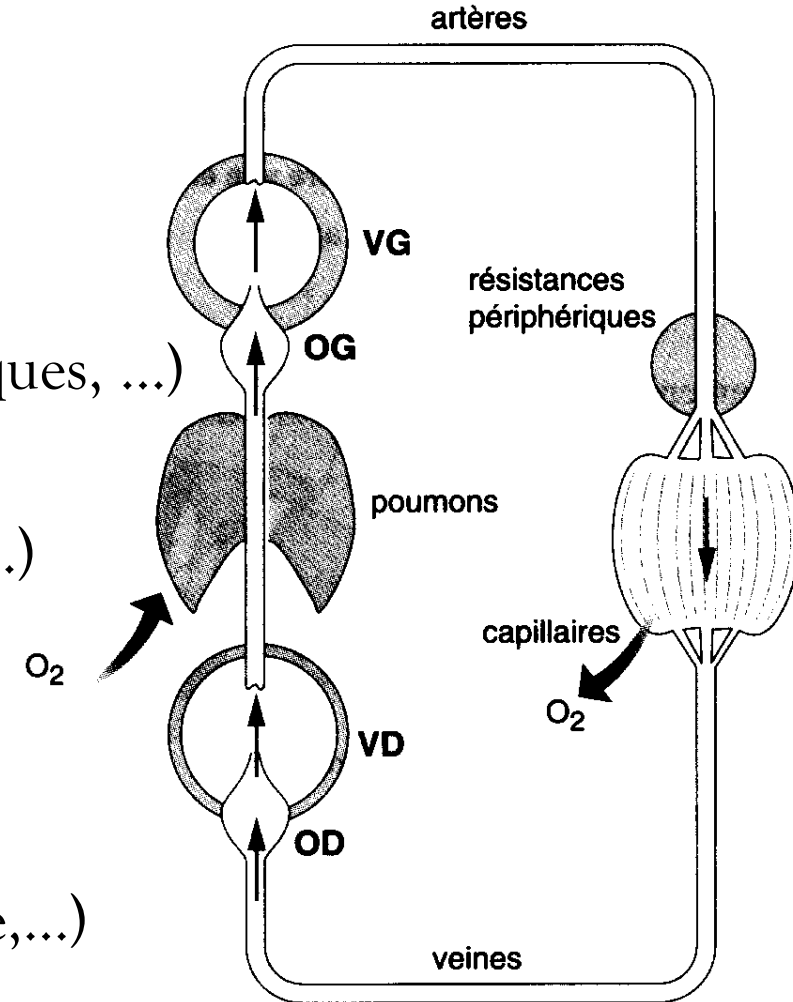


$1 \text{ mm}^2 = 5000 \text{ capillaires}$

$1 \text{ mm}^3 = 1 \text{ m}$

Fonctions principales du Cœur

- Apports (O_2 , nutriments, ..)
- Élimination des déchets (CO_2 , déchets métaboliques, ...)
- Transport (hormones, cellules immunitaires, etc...)
- Régulation (température, pH, ...)
- Prévention (déshydratation, système immunitaire,...)



ROLE DU CŒUR: ASSURER UN DEBIT CARDIAQUE ASSURANT LES BESOINS DE L'ORGANISME EN NUTRIMENTS ET OXYGENE

$$Q = VES \times FC$$

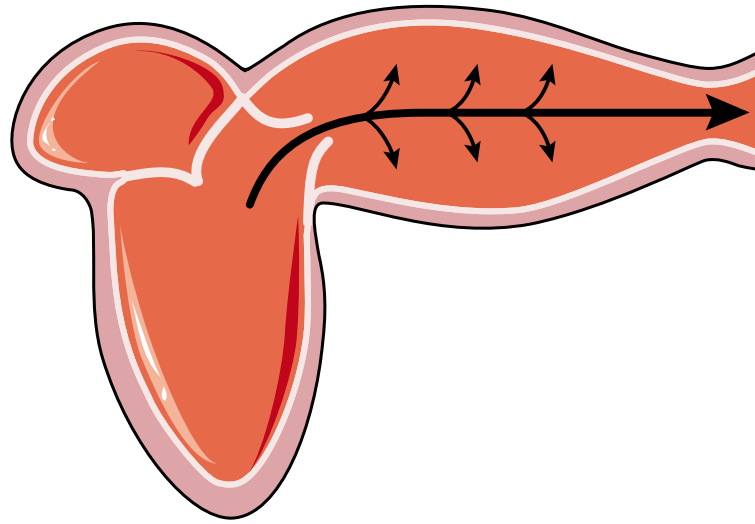
Avec:

Q = débit cardiaque (ml.min⁻¹)

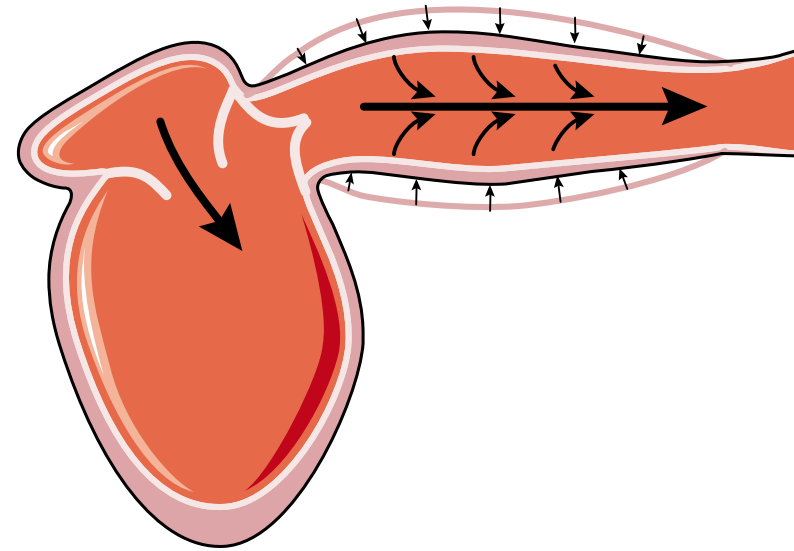
VES = volume d'éjection systolique (ml.batt^t)

FC = fréquence cardiaque (batt^t.min⁻¹)

Importance de l'élasticité de l'aorte sur le débit cardiaque



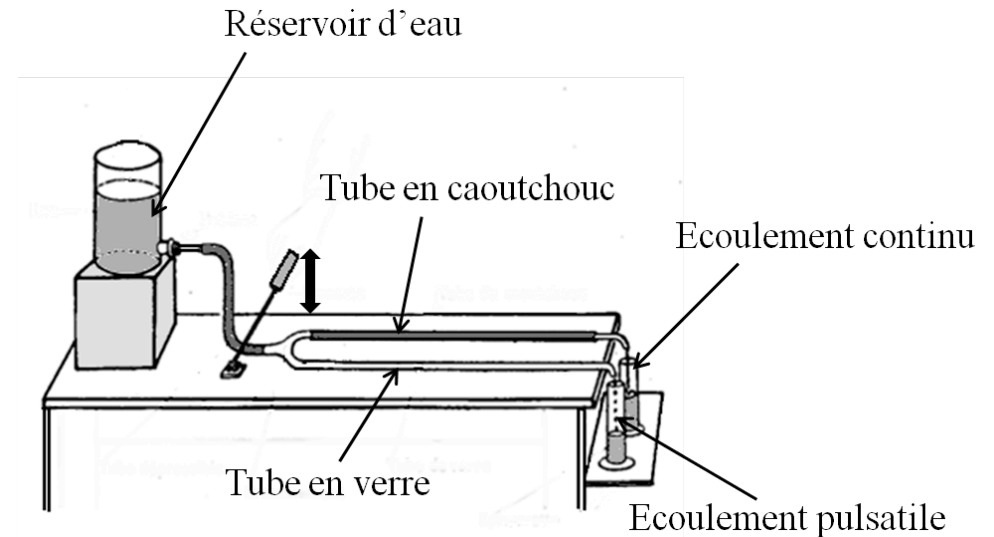
Distension de l'aorte en systole.



Restitution du sang en diastole.

Conséquences sur le débit cardiaque ?

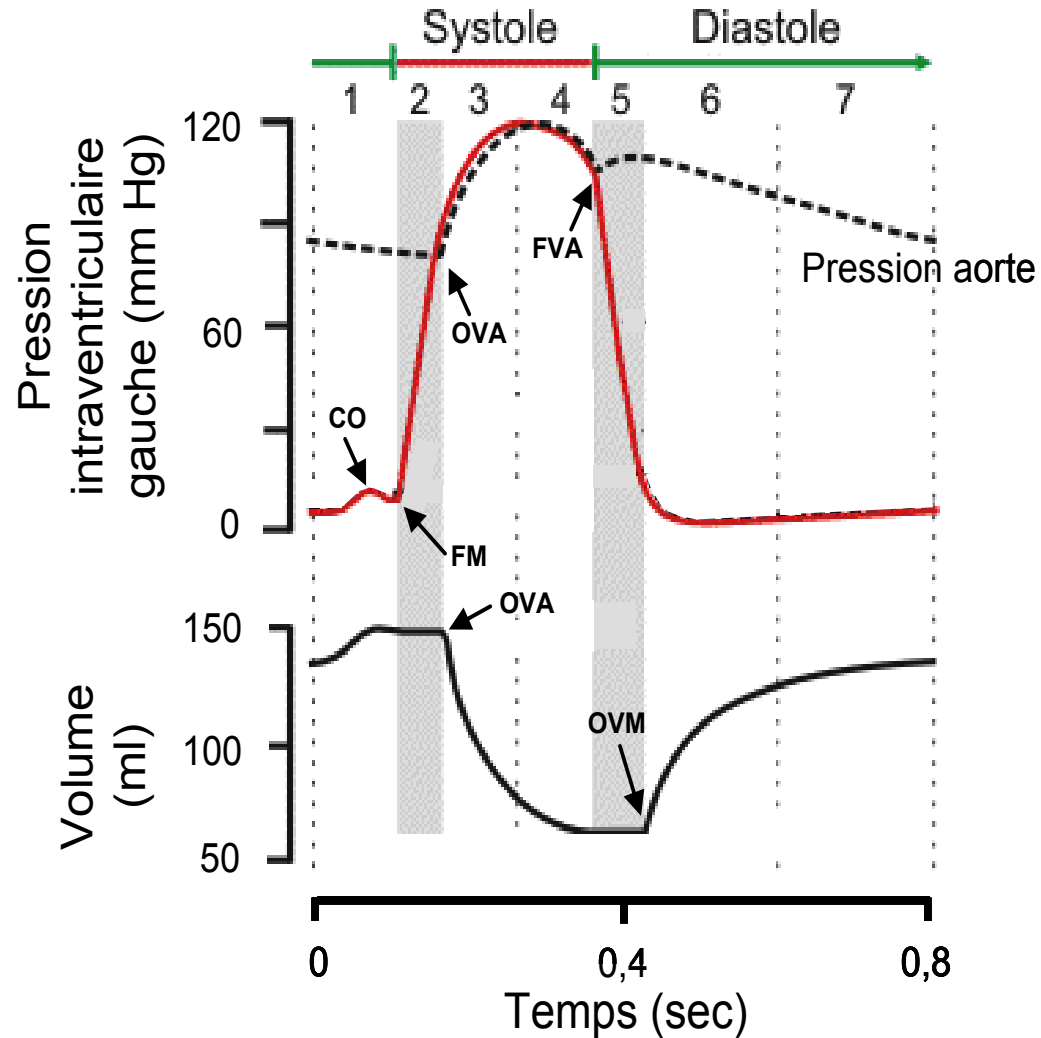
Expérience de Marey



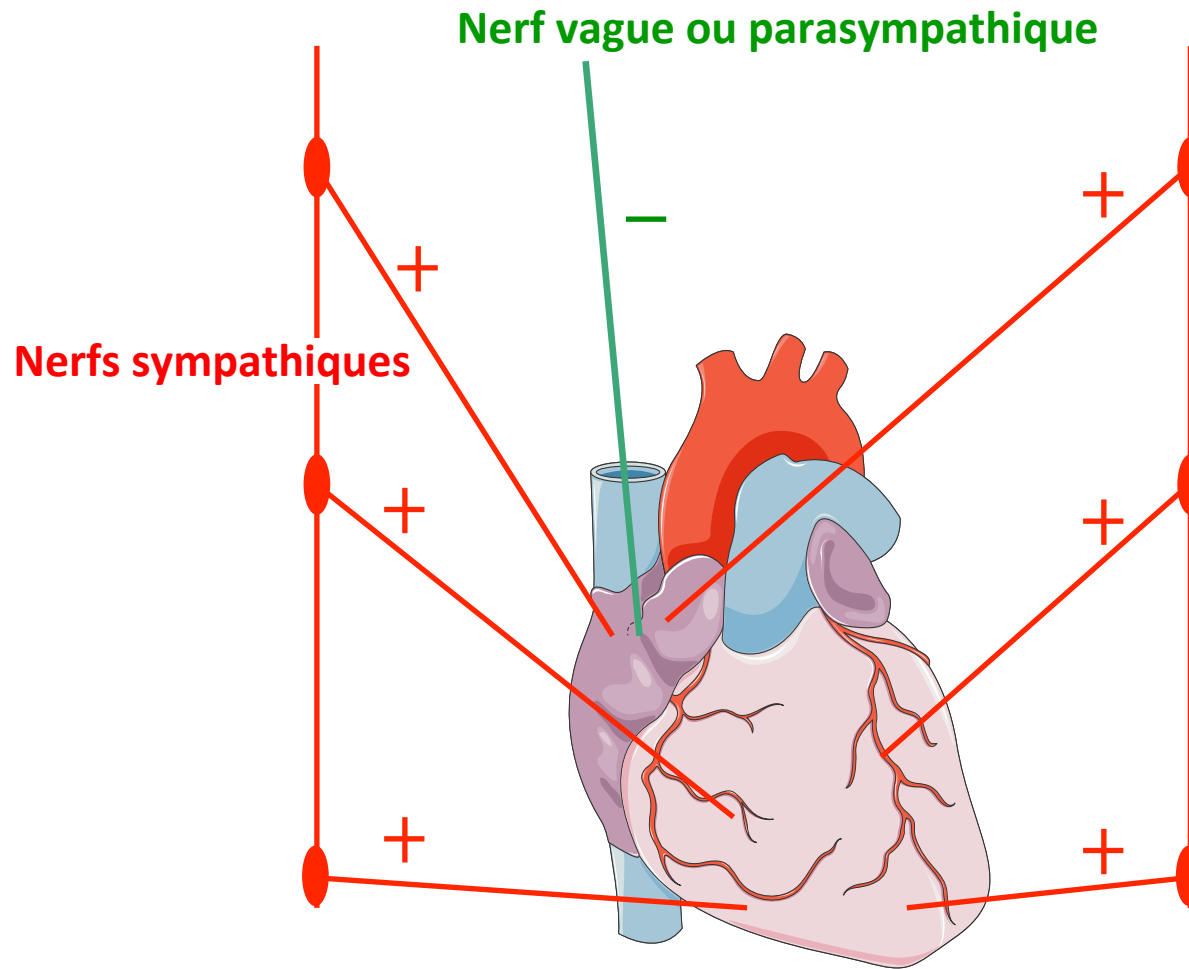
Le cycle cardiaque

Contraction = Systole

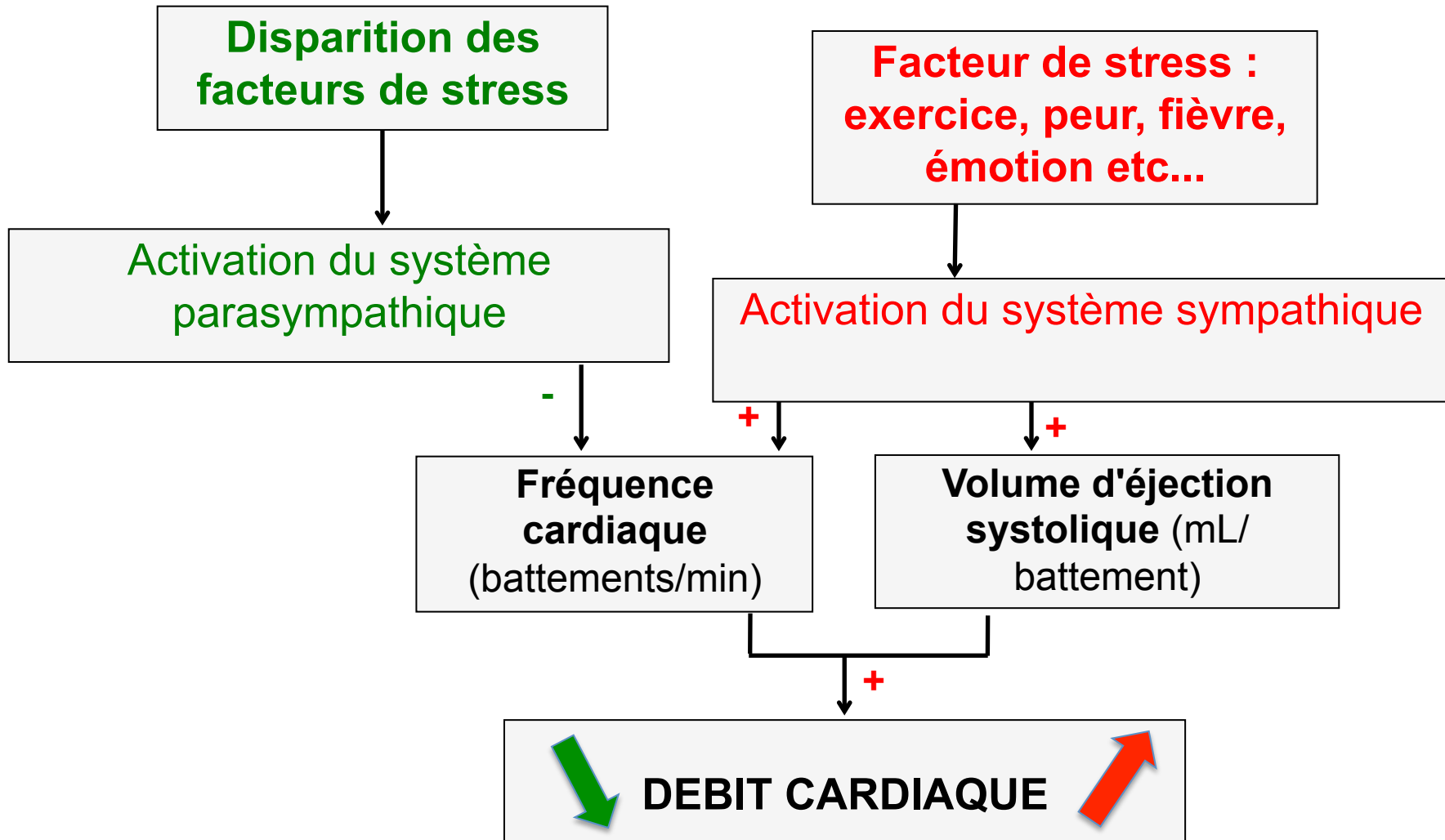
Relaxation = Diastole



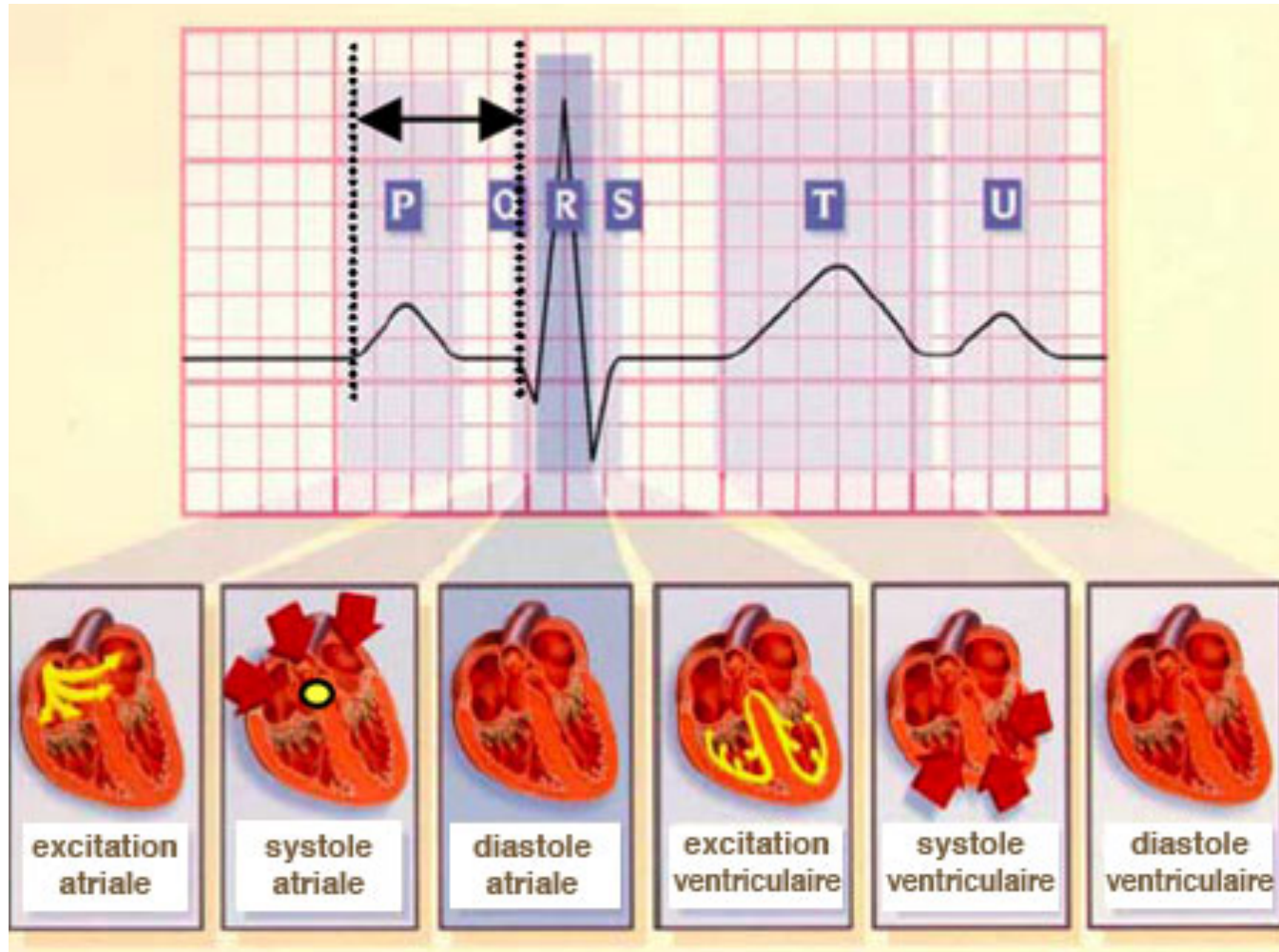
REGULATION PAR LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME (SNA)

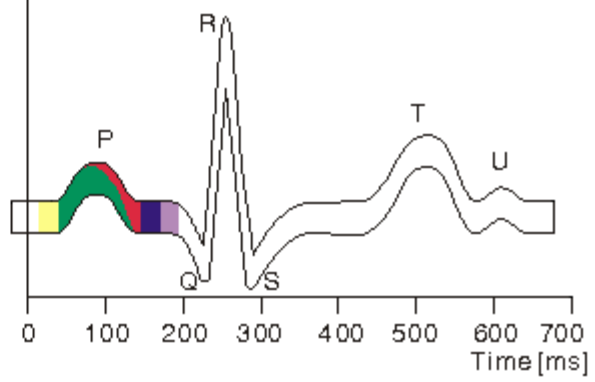
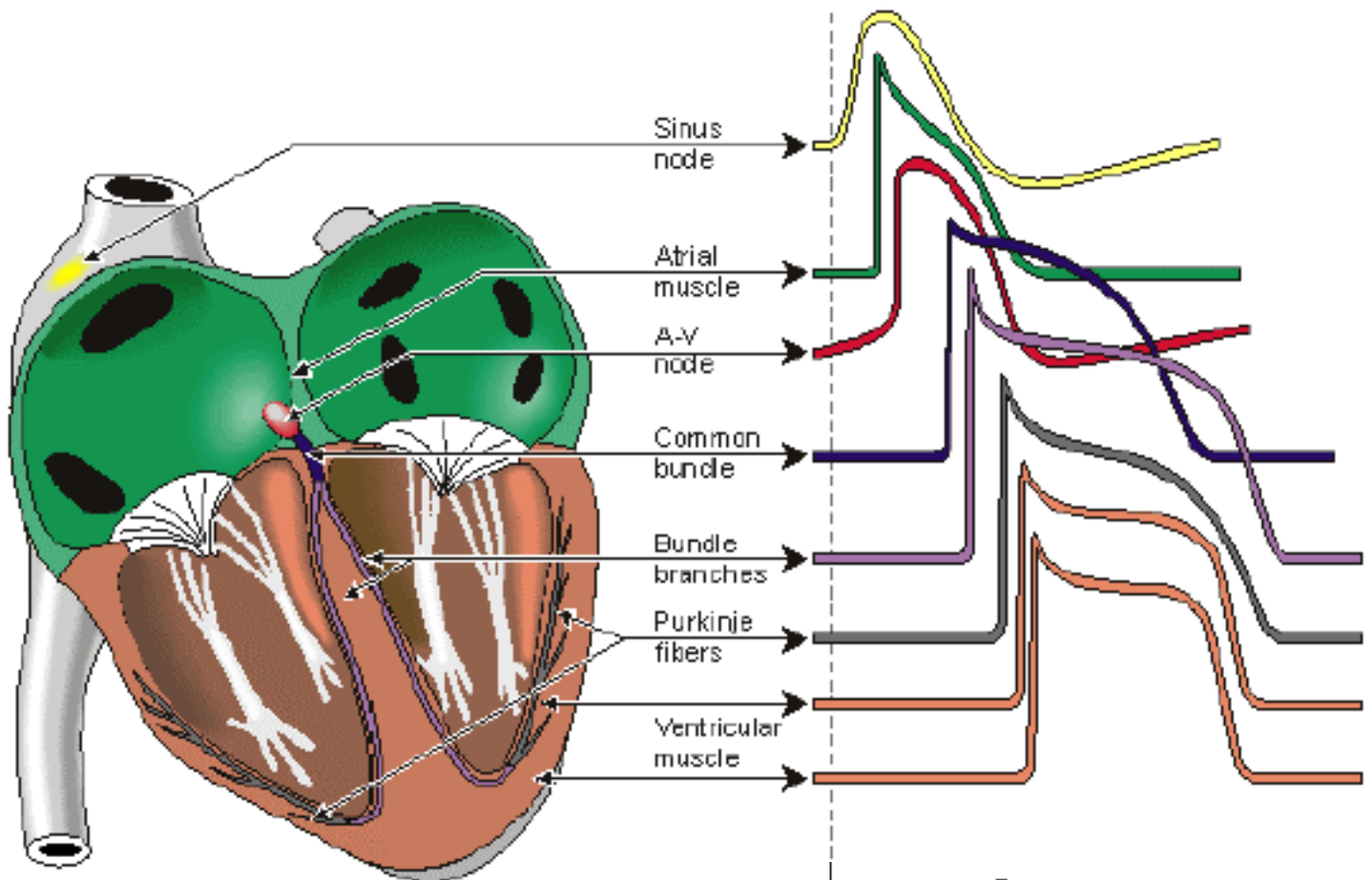


REGULATION AUTONOME DU CYCLE CARDIAQUE

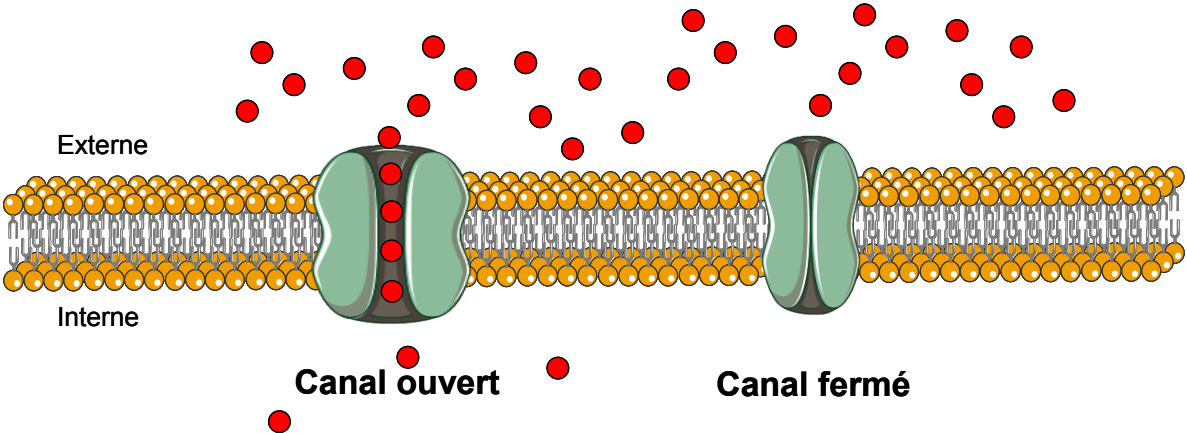
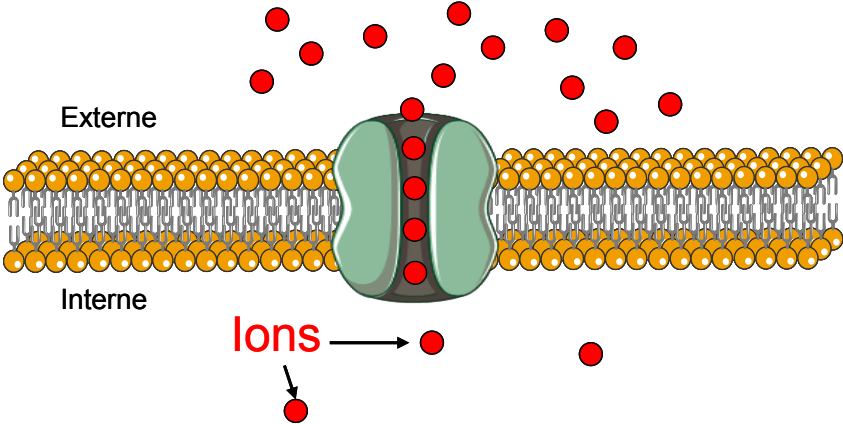


L'activité électrique cardiaque

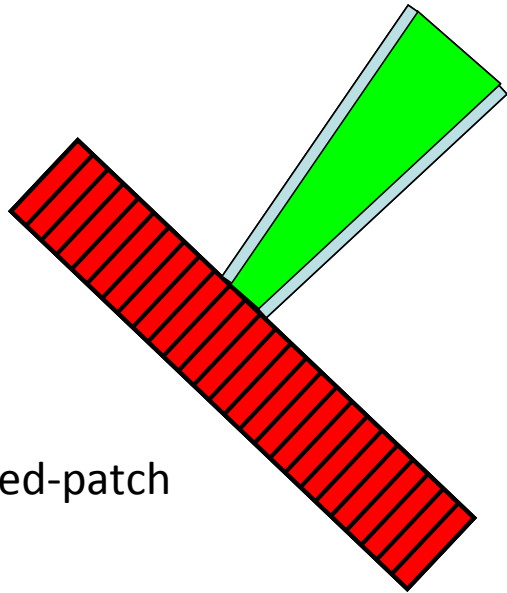




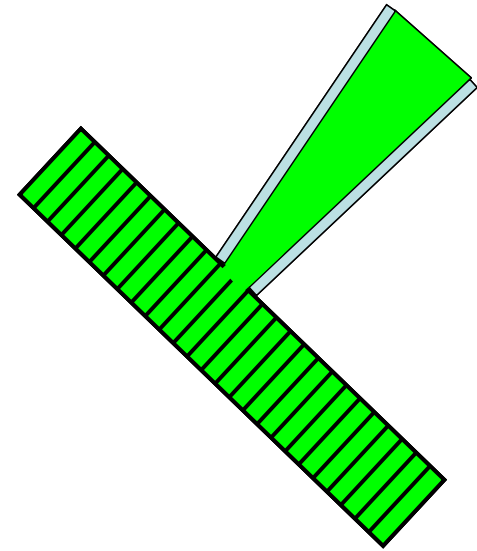
LES CANAUX IONIQUES



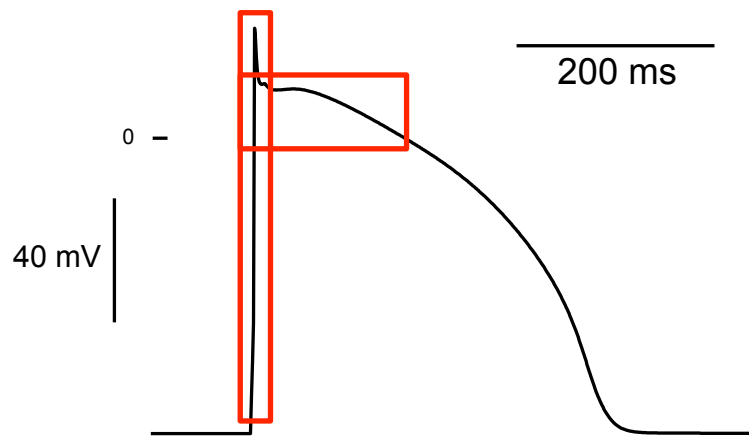
Les différentes configurations du patch-clamp



Perforated-patch



Whole-Cell ruptured patch

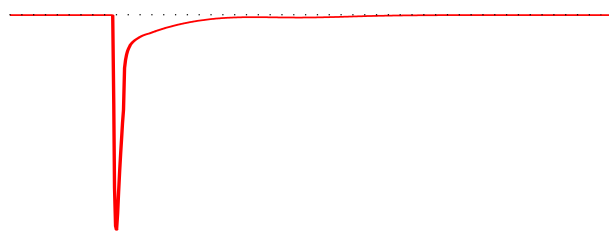


Inward currents

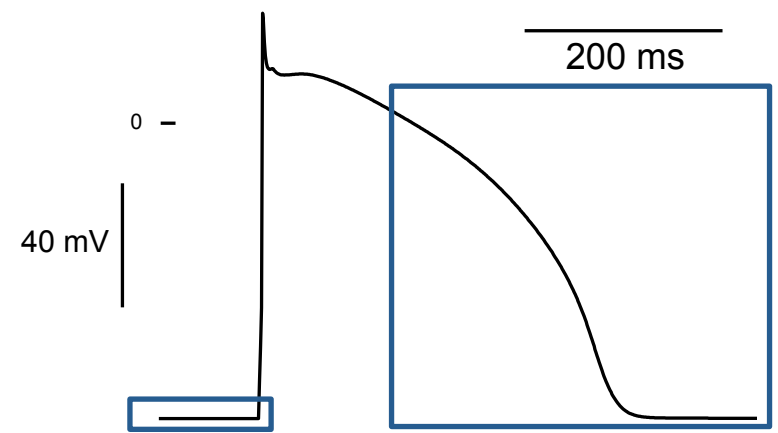
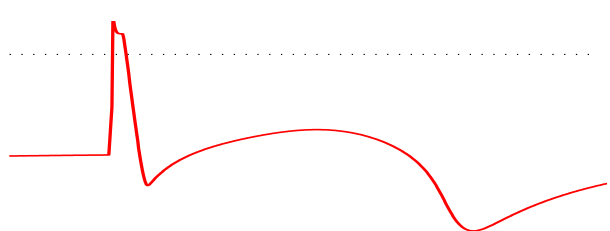
I_{Na}



I_{CaL}

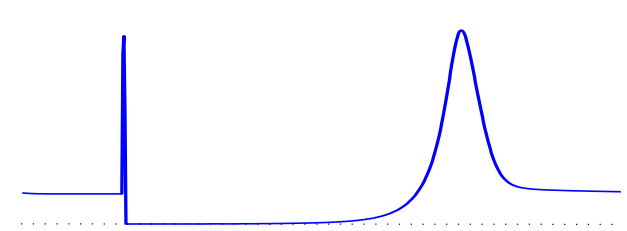


I_{Na-Ca}

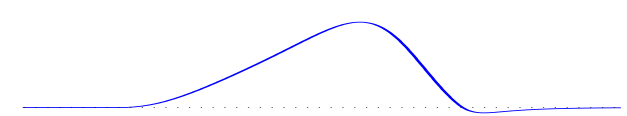


Outward currents

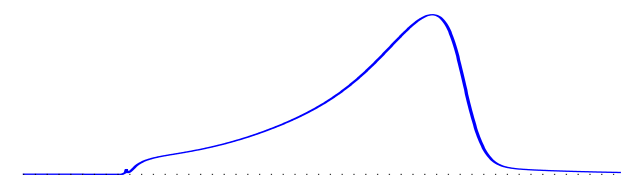
I_{K1}



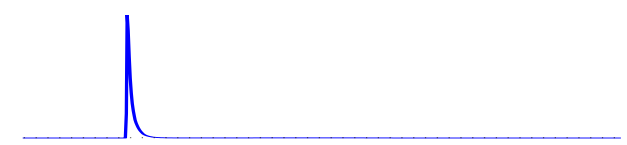
I_{KS}



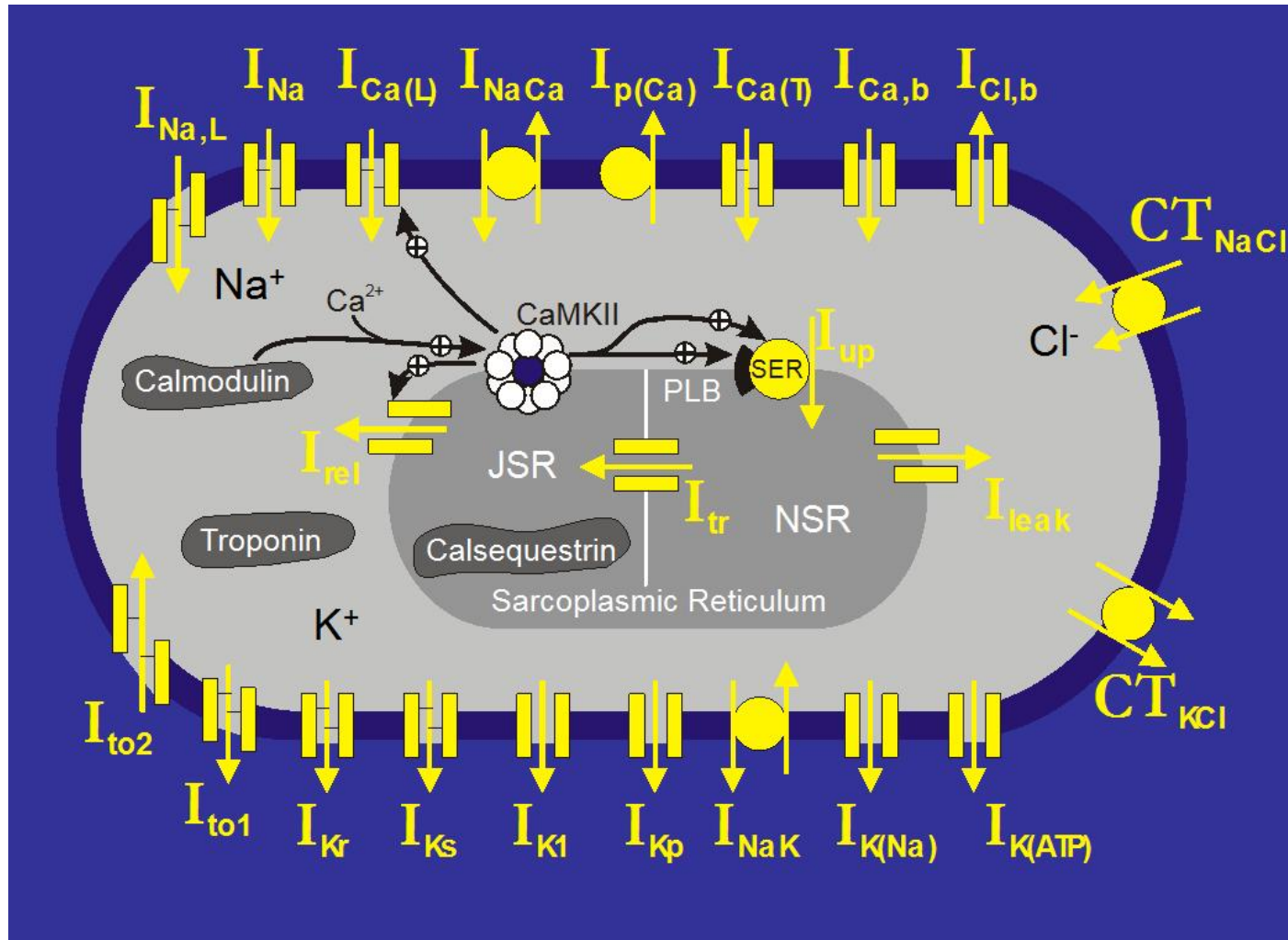
I_{KR}



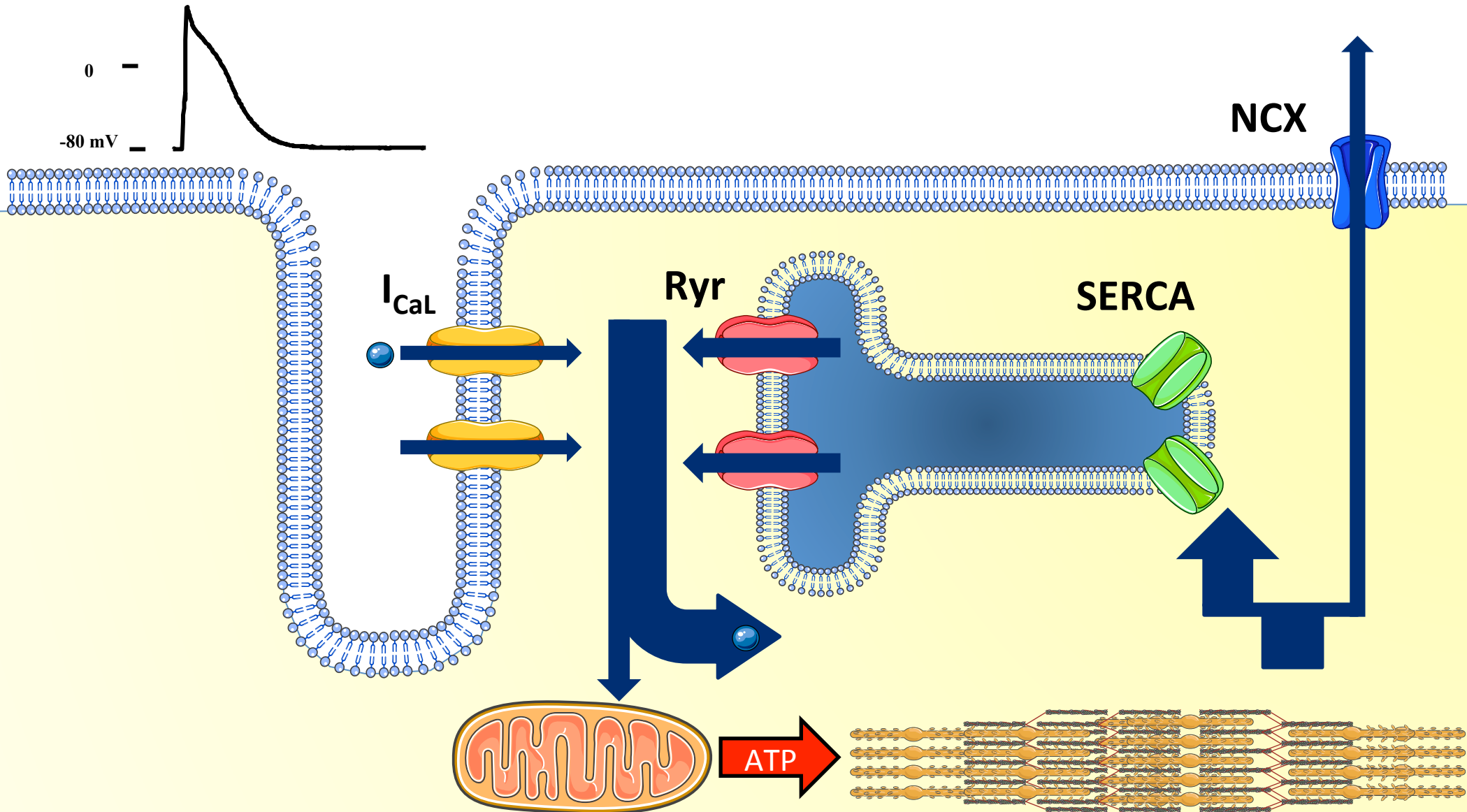
I_{TO}



Modèle de cellule cardiaque



Couplage Excitation-Contraction cardiaque



Vieillessement et fonction cardiaque

**Comment étudier la fonction cardiaque et vasculaire
chez un sujet âgé sans autre pathologie ?**



Etude longitudinale de cohorte humaine (étude Baltimore)
(étude princeps débutée en 1958: Baltimore Longitudinal Study of Aging)

<http://www.blsa.nih.gov>


Mécanismes cellulaires et moléculaires du vieillissement ?



Modèles animaux

Données biologiques du vieillissement chez l'Homme

Circulation coronaire chez l'Homme

- ↘ densité capillaire
 - ↘ réserve coronaire
 - altération de la vasoréactivité
 - sensibilité à l'ischémie
 - athérosclérose coronaire
-  Risque d'accidents cardiovasculaires accru

Vieillesse artérielle

- Epaissement de la paroi.
- Fragmentation des fibres élastiques.
- Accumulation de collagène.
- Altération de la vasoréactivité.



RIGIDITE ARTERIELLE



CHARGE DU VENTRICULE GAUCHE

Sujet âgé: la fonction cardiaque au repos est « normale »:

- Débit cardiaque conservé en absence de pathologie associée (étude Baltimore)
- Dilatation ventriculaire modérée, fraction d'éjection ventriculaire gauche normale
- Vitesse de remplissage ventriculaire diminuée

Adaptation à l'effort

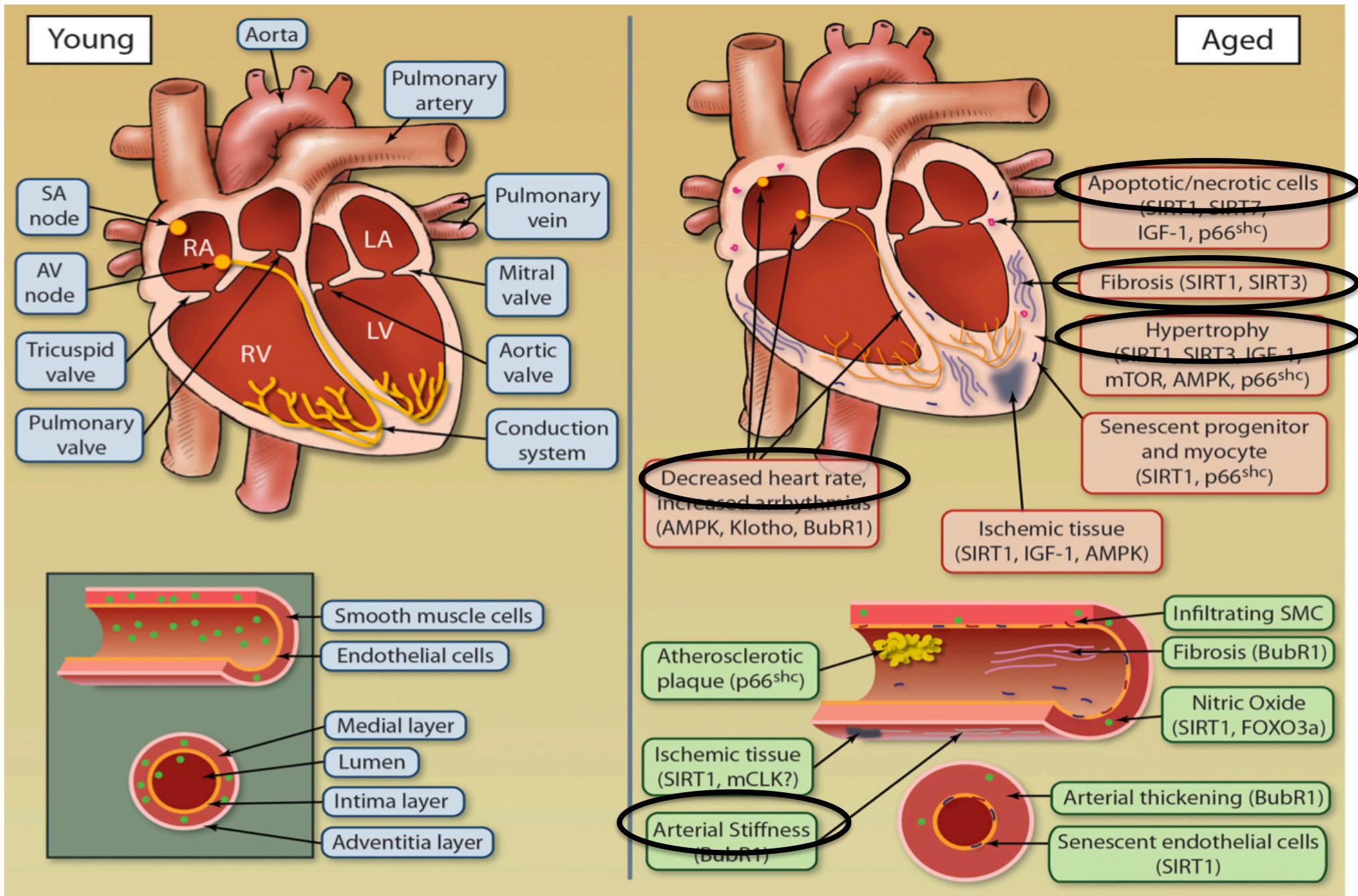
Jeune

- Tachycardie
- Augmentation du VES
- Augmentation de la vitesse de remplissage diastolique

Âgé

- Réserve chronotrope diminuée (réponse bêta adrénergique diminuée)
- VES maintenu grâce à augmentation du VTD
- Vitesse de remplissage altérée, contribution atriale augmentée (pb avec FA)

 Capacité d'effort diminuée



Modèles animaux utilisés en expérimentation pour les études sur le vieillissement

INVERTEBRES

Nématodes (<i>Caenorhabditis elegans</i>)	10-20 jours
Insectes (<i>Drosophila Melanogaster</i>)	32-35 jours

VERTEBRES

Rat	24-36 mois
Souris	12-39 mois
Cobaye	3-7 ans
Lapin	5-6 ans
Porc	16 ans

Modèle animal de vieillissement cardiovasculaire: exemple du rat

Rat mâle Wistar sénéscent (24 mois): 50% de mortalité dans la population



Les modifications cardiovasculaires sont similaires à celles observées chez l'Homme de 85 ans (mortalité comparable: France données Insee 2008)

- 28 mois: 72% de mortalité (90 ans chez l'Homme)
- 32 mois: 94% de mortalité (>95 ans chez l'Homme)

Données biologiques du vieillissement chez l'animal

PROPRIÉTÉS CONTRACTILES



Echocardiographie

Fraction d'éjection
inchangée

Vitesse de
raccourcissement
circumférentiel (circ/s)
diminuée mais non
significatif

Parameter	4 mo	13 mo	22 mo
<i>n</i>	21	8	25
BW, g	182±16	222±12*	273±18*†
CI, ml/min/g	268±88	234±74	301±93
EF %	89±5	84±8	84±6
EnFS %	54±8	47±9	47±7*
HR, bpm	340±49	354±53	339±45
LVET, ms	77±10	71±7	77±9
Percent IVS th	85±26	62±12	79±31
Percent PW th	80±23	70±19	91±26
RW th, mm	0.47±0.14	0.48±0.12	0.37±0.09*
SV, ml/beat	146±54	148±45	243±66*†
R-R, ms	180±28	173±27	180±25
Vcf _c , circ/s	2.99±0.50	2.74±0.43	2.62±0.48

Boluyt *et al.*, 2004.

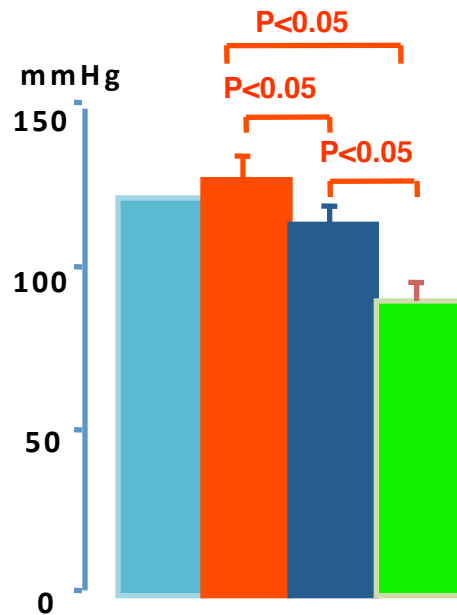


Effets comparable à l'homme (absence d'effet au repos)

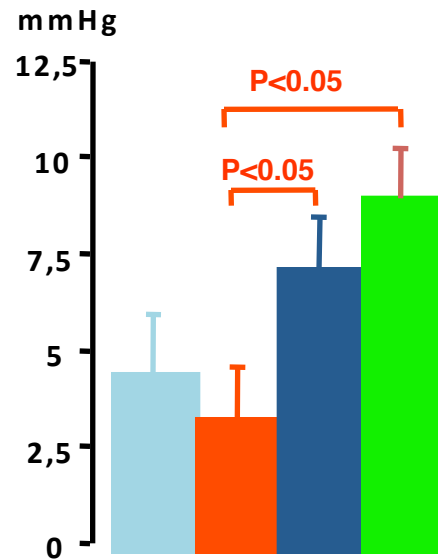


Hémodynamique

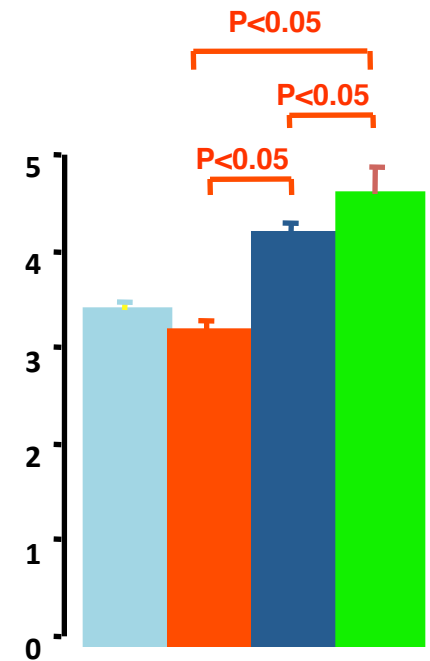
Pression ventriculaire gauche systolique



Pression ventriculaire gauche télédiastolique



Masse VG/VD



■ 4 mois (n=13) ■ 24 mois (n=15) ■ 28 mois (n=20) ■ 32 mois (n=10)

Une fonction ventriculaire gauche conservée *in vivo* à 24 mois
...mais une insuffisance cardiaque
aux grands âges (28 et 32 mois)

A 24 mois une dysfonction contractile *ex vivo* :

- organes isolés: muscle papillaire isolé et cœur isolé
perfusé

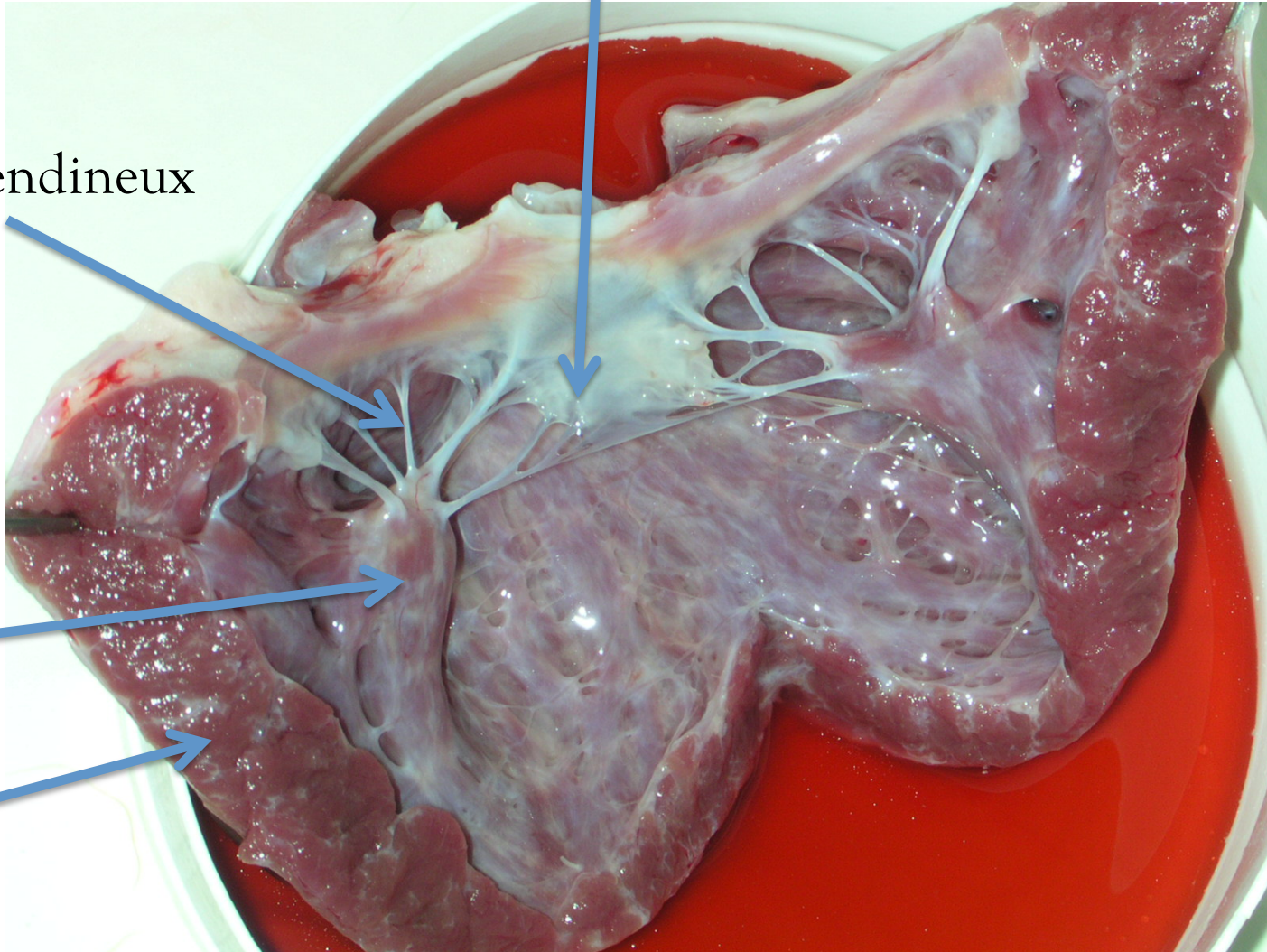


Valve mitrale

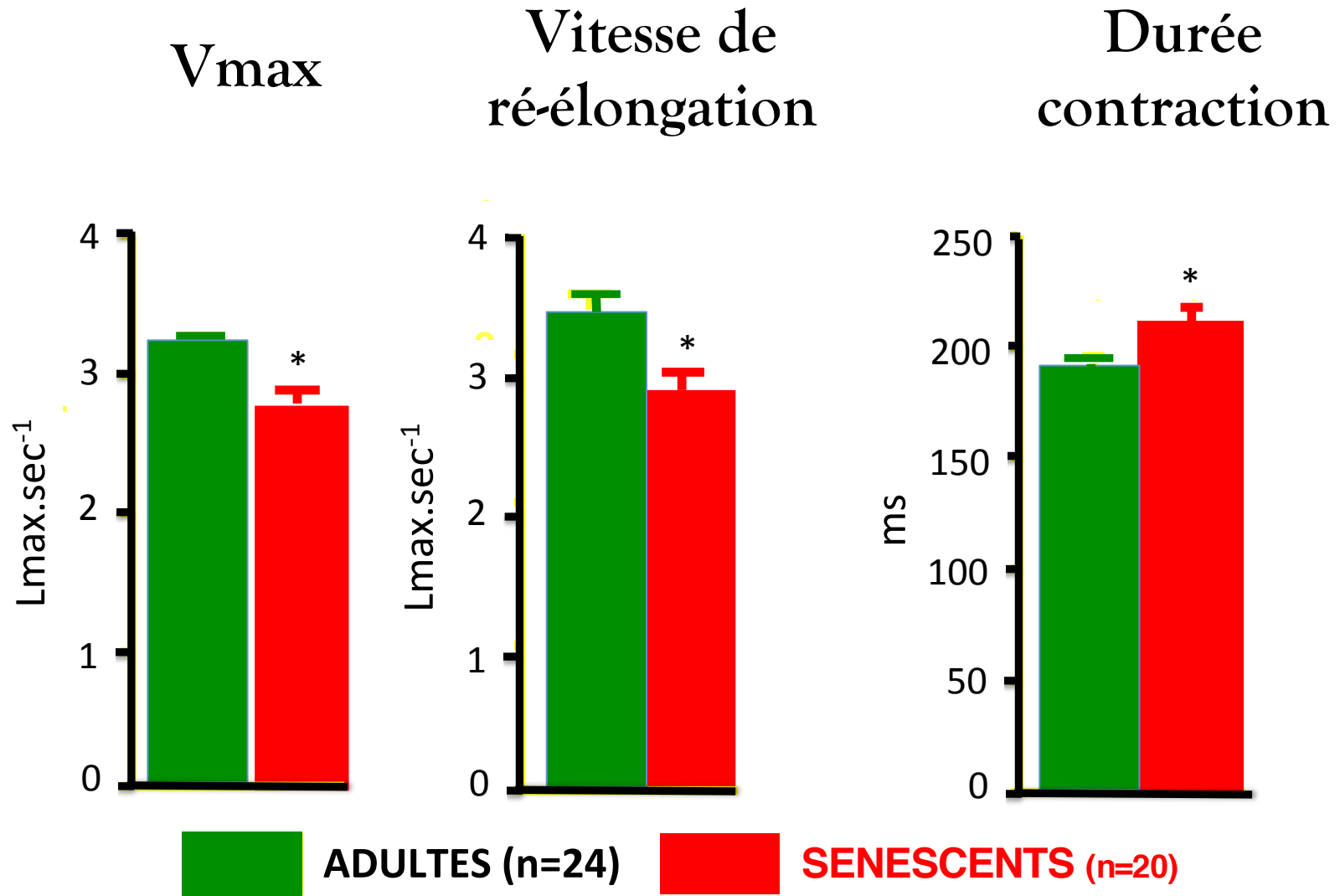
Cordage tendineux

Papillaire

Paroi libre
du VG



Muscle papillaire isolé



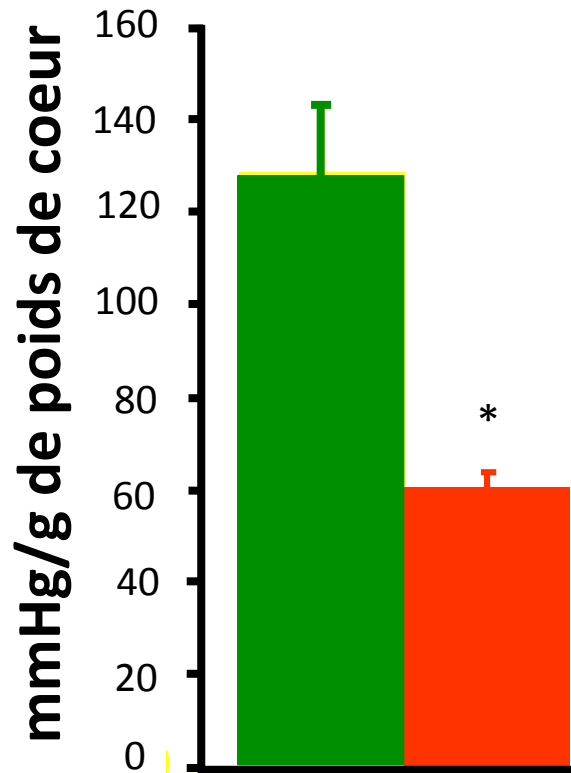
Cœur isolé perfusé

Avec crochet à l'apex du VG

Avec ballon intraVG

Tension VG développée

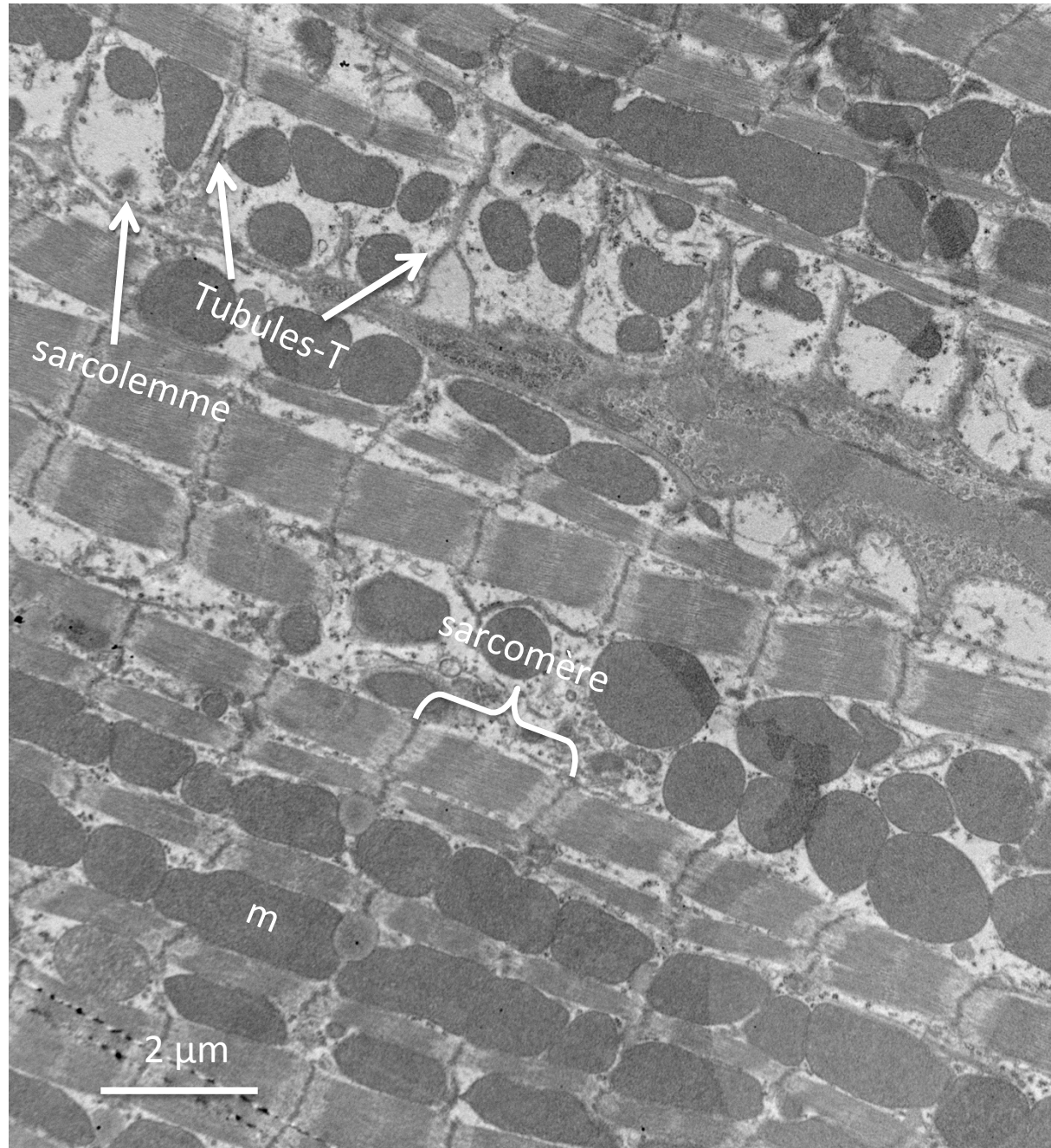
Pression VG développée

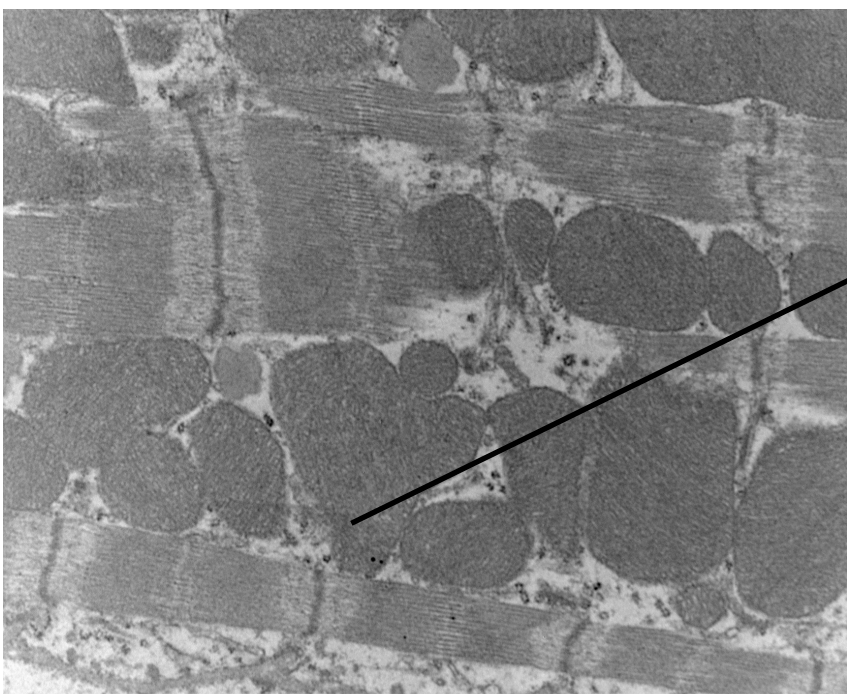


 4 mois

 24 mois

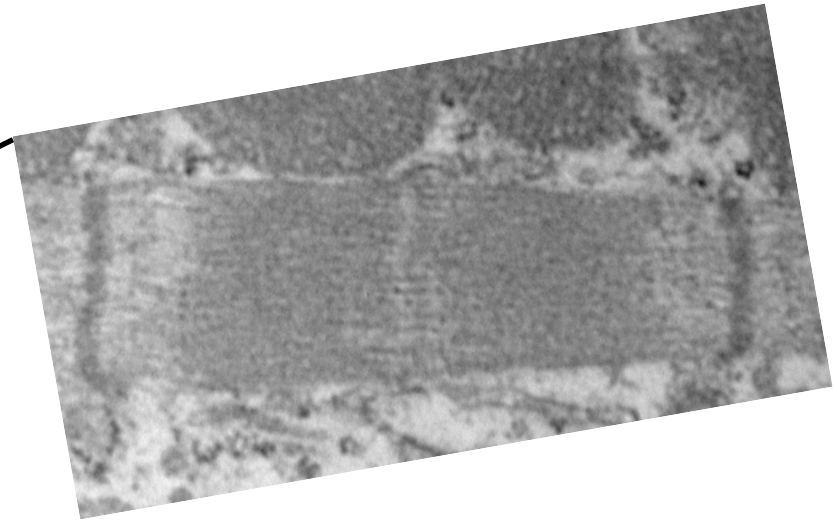
**Des modifications des
protéines contractiles ?**



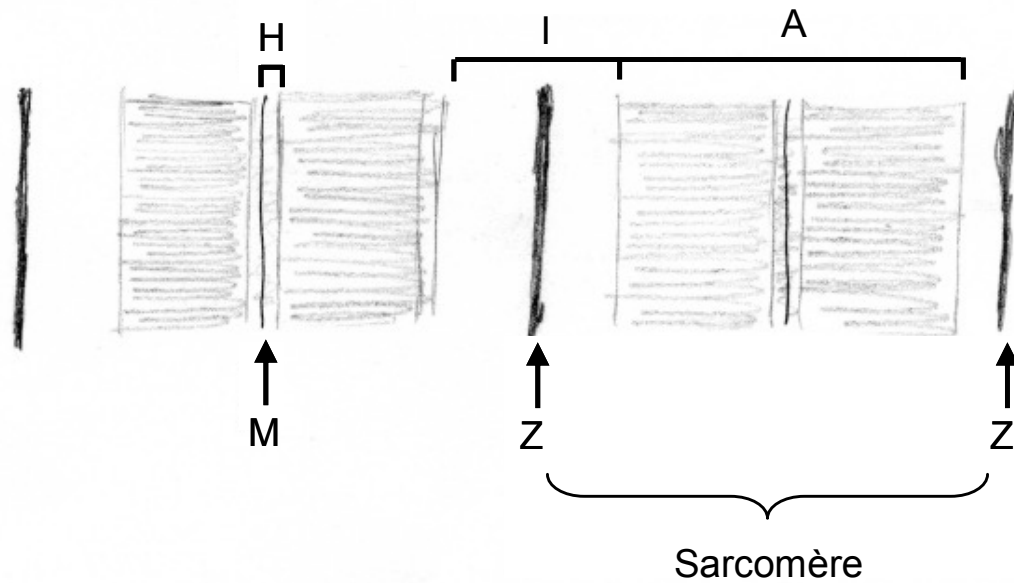


CTL13.007.tif
Print Mag: 34900x @ 203 mm

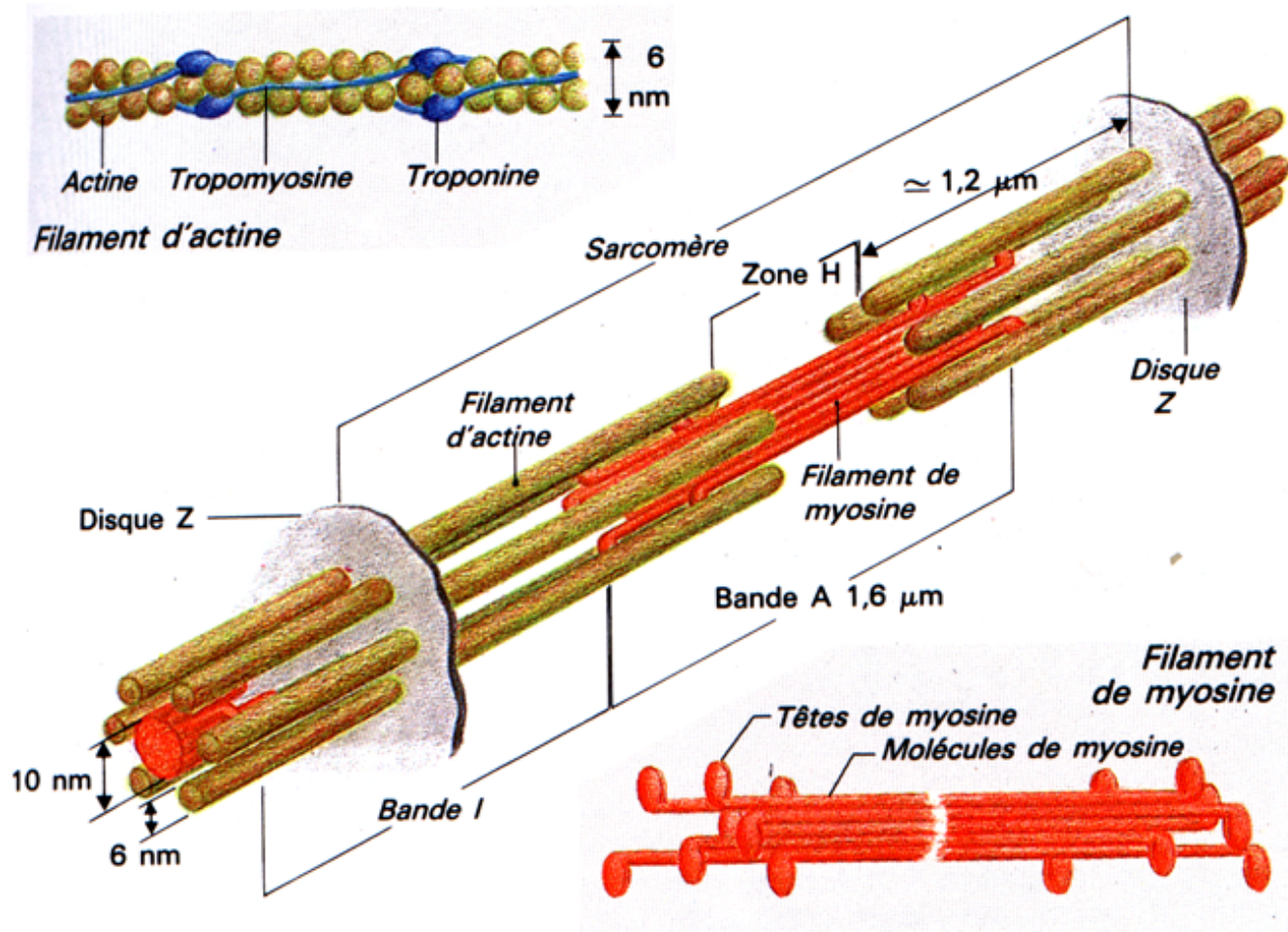
500 nm
HV=75,0kV
Direct Mag: 20000x
X:-438 Y: 5.5
CRIC MONTPELLIER



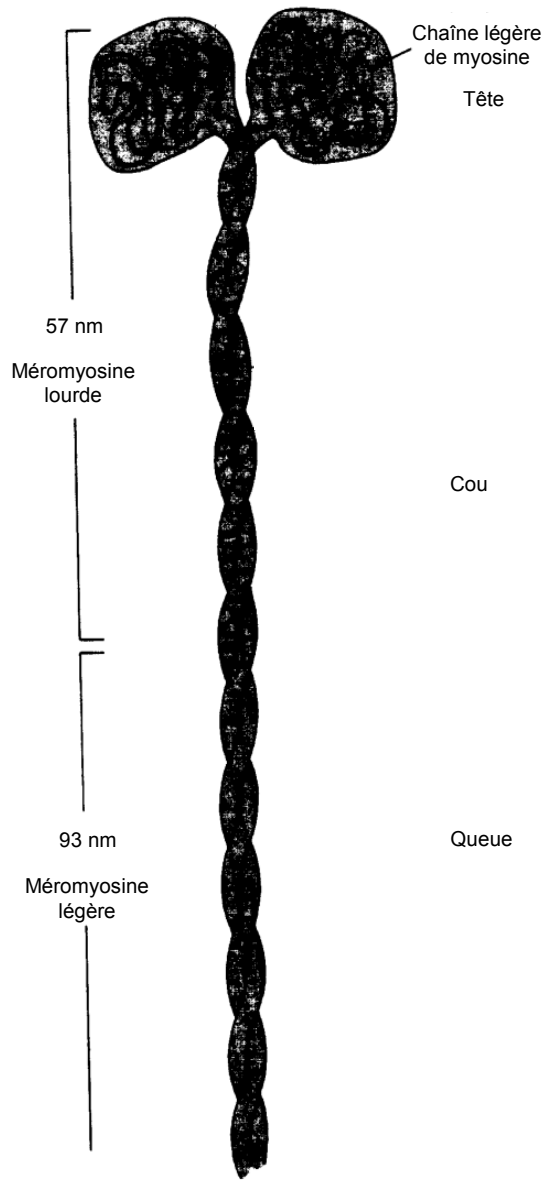
L'UNITE DE CONTRACTION: LE SARCOMERE



Sarcomère cardiaque et chaînes lourdes de la myosine



La molécule de myosine



Dipeptide de chaînes lourdes de myosine (MHC)

2 isoformes de MHC = α et β



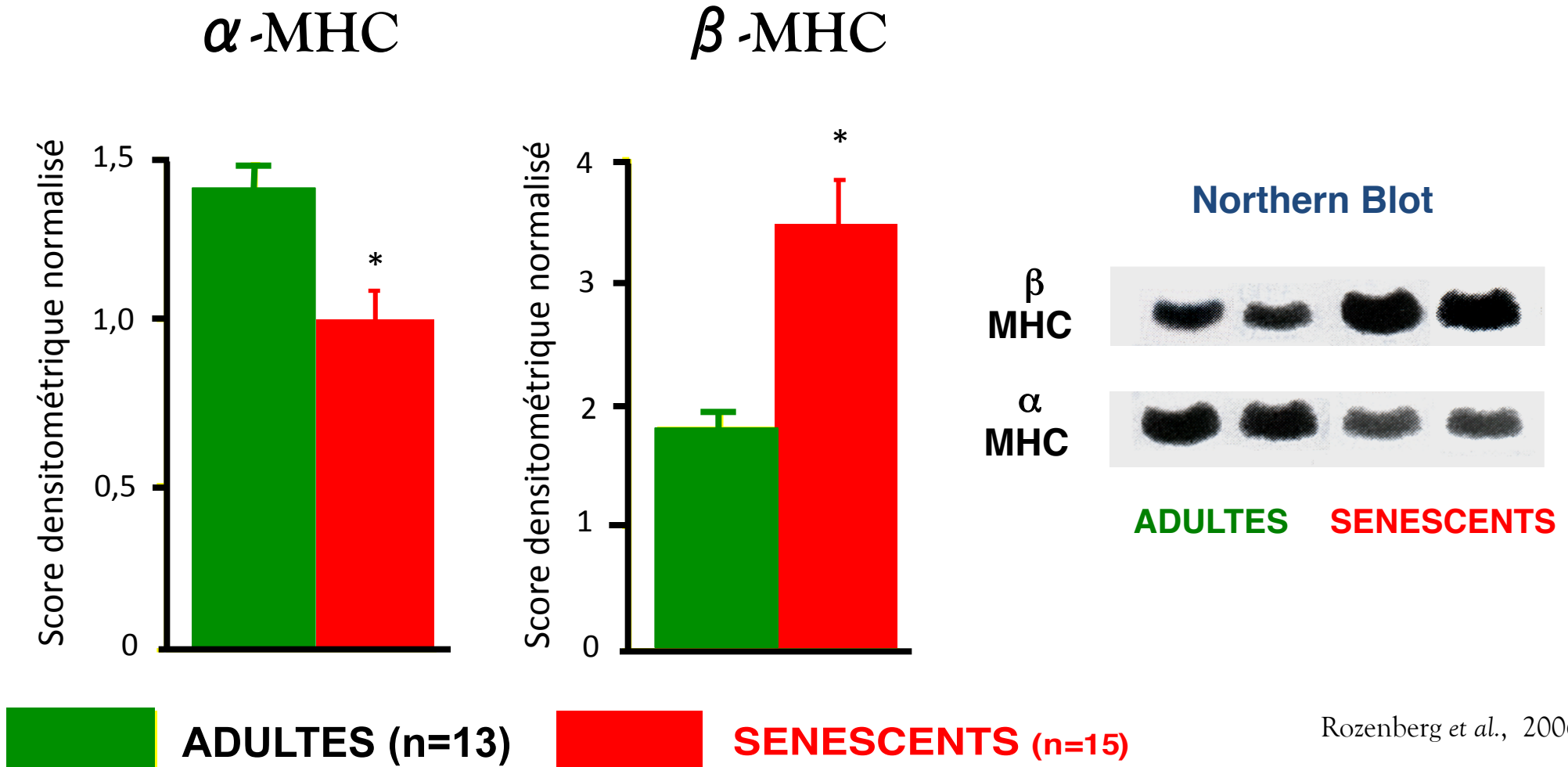
3 molécules de myosine possible:

$\alpha - \alpha = V1$ (rapide)

$\alpha - \beta = V2$ (intermédiaire)

$\beta - \beta = V3$ (lente)

Chaînes lourdes de la myosine



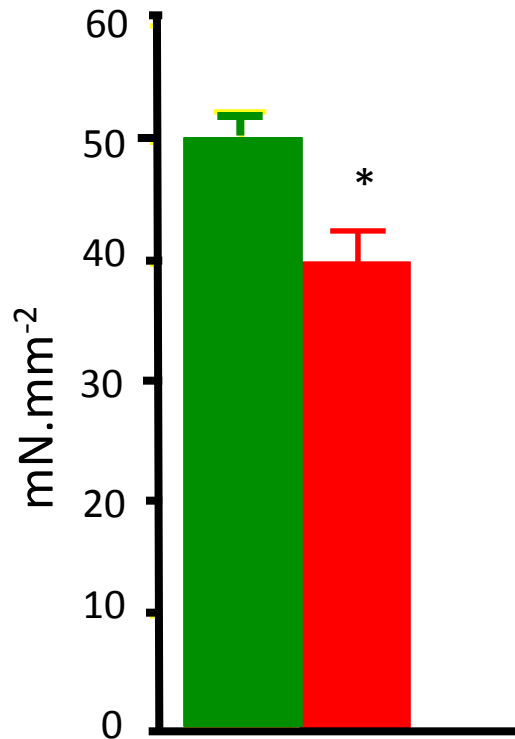
Rozenberg *et al.*, 2006



diminution de la V_{max} de raccourcissement

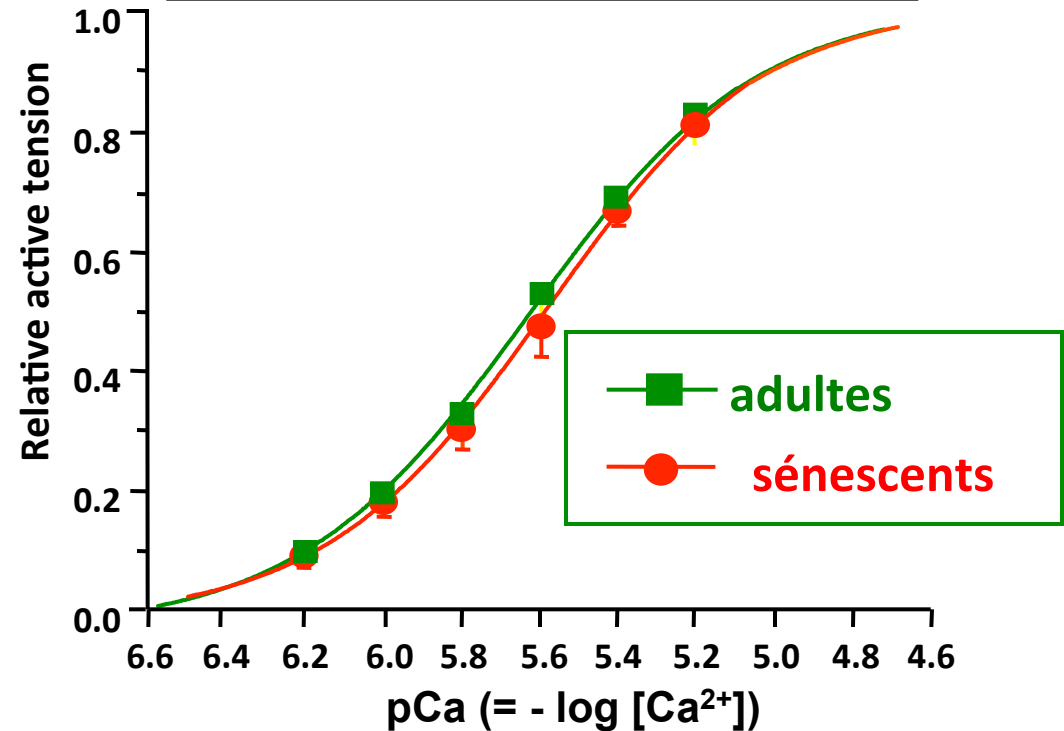
Tension et sensibilité des myofilaments au calcium

Tension active



Fibres
pelées

	adultes (n=17)	sénescents (n=27)
pCa ₅₀	5.67±0.17	5.58±0.14
nH	1.71±0.51	1.84±0.52



Pertes cellulaires et installation de la fibrose

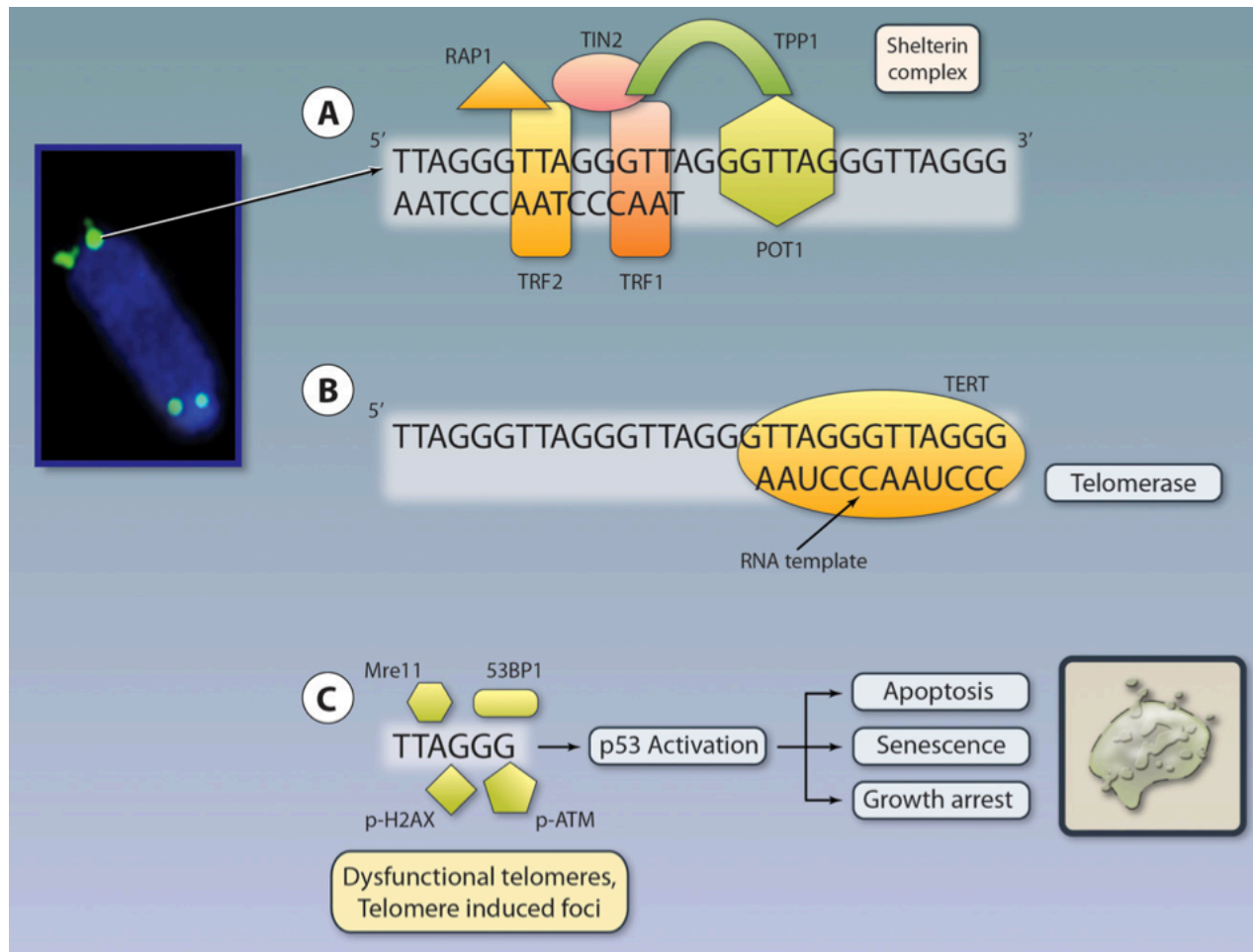
La perte cellulaire

Le phénomène de Hayflick (ou senescence réplivative):

Les cellules se divisent environ 50 fois puis meurent: installation d'une fibrose



Conséquence du raccourcissement des télomères et des dommages de l'ADN qui en résulte



Moslehi et al., 2012

Les télomères = séquences répétées TTAGGG à l'extrémité des chromosomes qui les stabilisent

Téломérase: enzyme qui maintien la longueur des télomères

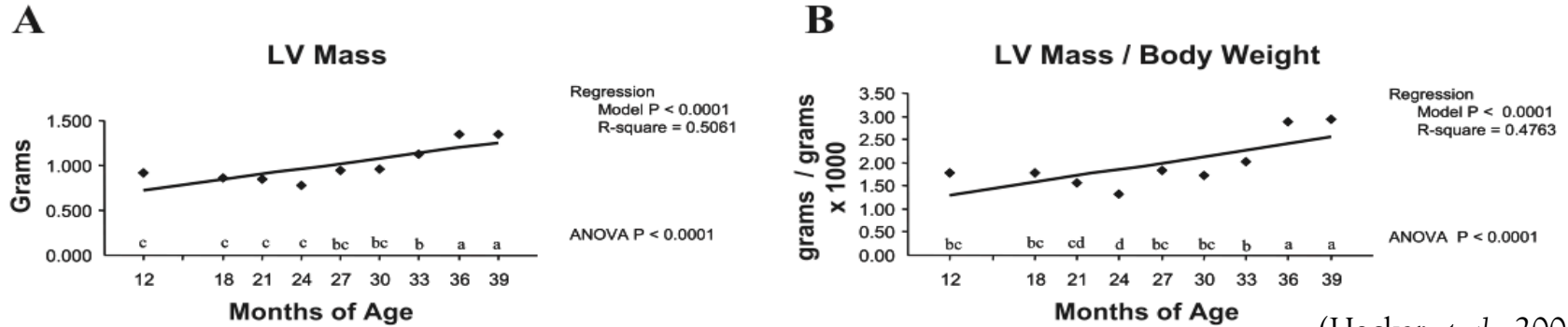
Raccourcissement des télomères entraine l'activation de p53 et la senescence

Perte myocytaire chez l'Homme

- Perte de 40 millions de cardiomyocytes par an
- Hypertrophie des myocytes restants
- Augmentation de la masse myocytaire totale
- Augmentation modérée de la masse du VG



Modèles animaux



(Hacker *et al.*, 2006)

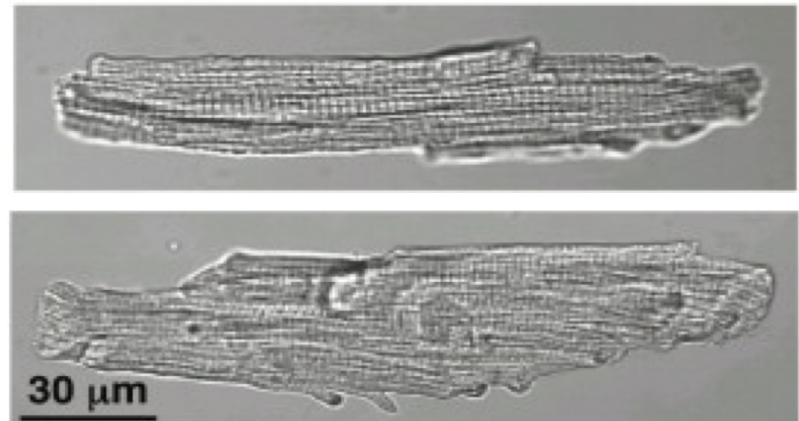
↳ La masse ventriculaire gauche augmente avec l'âge

Table IV. Membrane Potential, Membrane Capacitance, Peak I_{Ca} , and I_{Ca} Normalized to Cell Membrane Capacitance

Age	n	RP (mV)	Cm (pF)	I_{Ca} (nA)	I_{Ca}/Cm (pA/pF)
2 mo	18	-64.71±1.16 [†]	124.3±12.8*	0.72±0.07*	5.33±0.49
8 mo	18	-67.60±2.26	186.5±14.6	1.09±0.06	5.38±0.30
24 mo	18	-71.77±1.08	221.8±18.0	1.27±0.09	5.34±0.60
Age effect		.012	0.0002	0.0001	NS

RP, resting membrane potential; Cm, membrane capacitance; I_{Ca} , peak amplitude of calcium current elicited by depolarizing the cell at 0 mV from holding potential of -40 mV; I_{Ca}/Cm , peak I_{Ca} normalized to membrane capacitance. * $P < 0.05$ 2 mo vs 6-8 mo and 24 mo. [†] $P < 0.05$ 2 mo vs 24 mo.

Xiao *et al.*, 1994

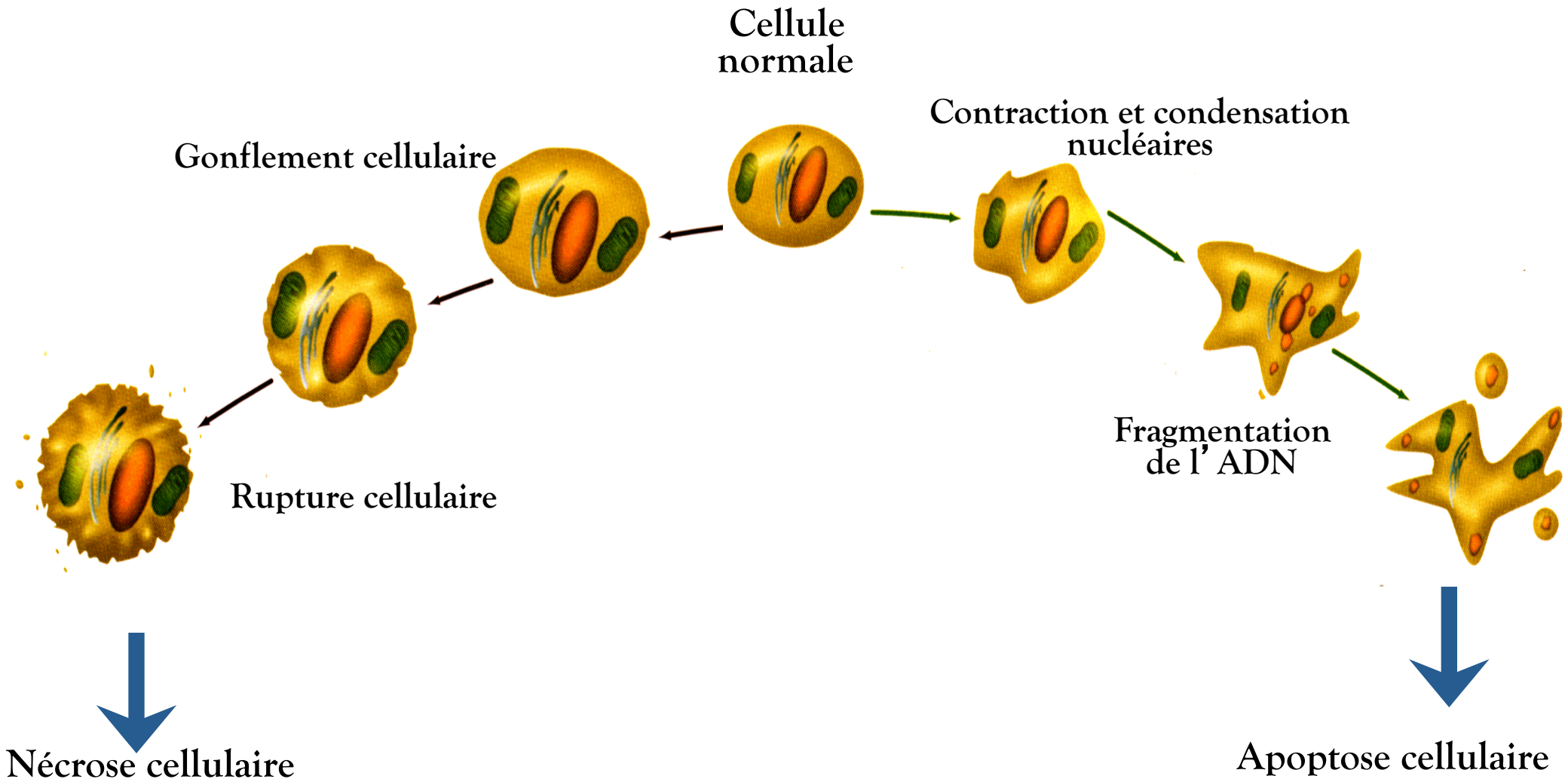


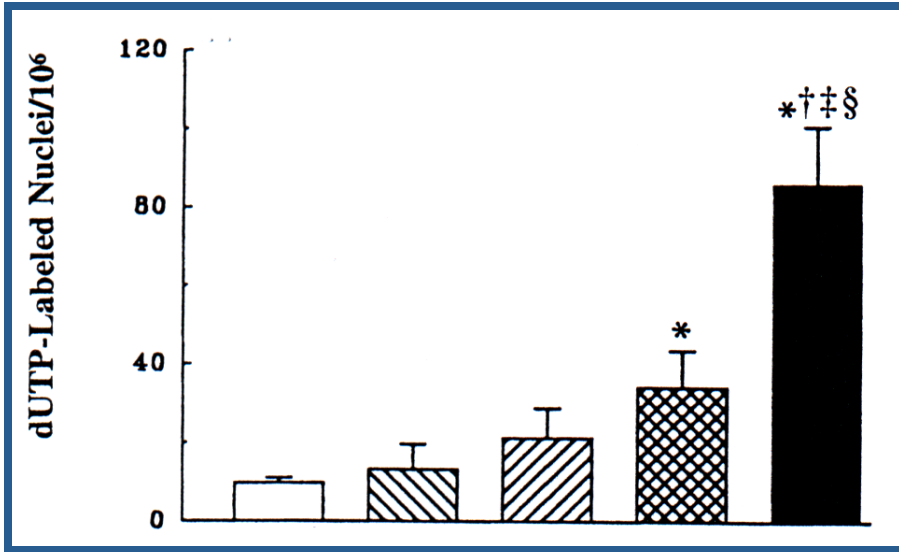
↳ Hypertrophie des cellules ventriculaires avec l'âge

Perte cellulaire par nécrose ou apoptose ?

Nécrose

Apoptose

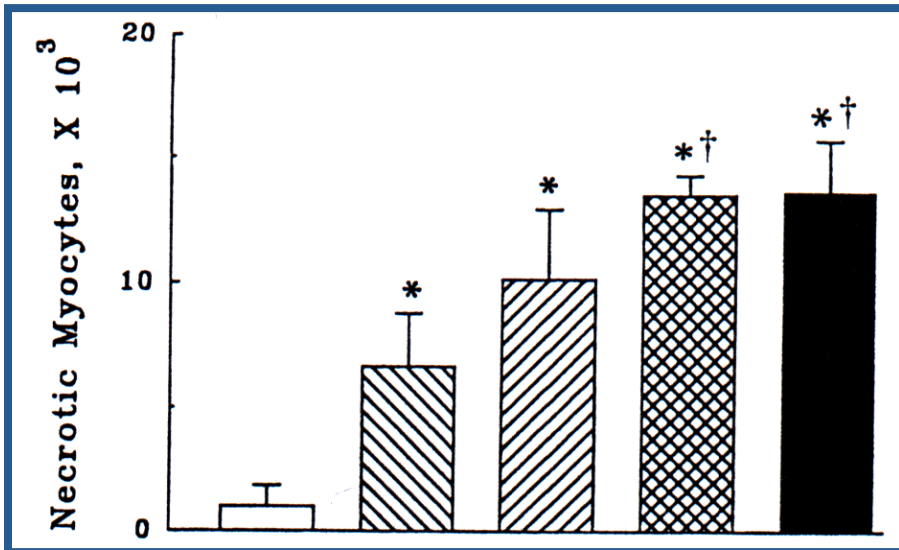




Apoptose myocytaire:

3 mois: 140 cellules

24 mois: 874 cellules

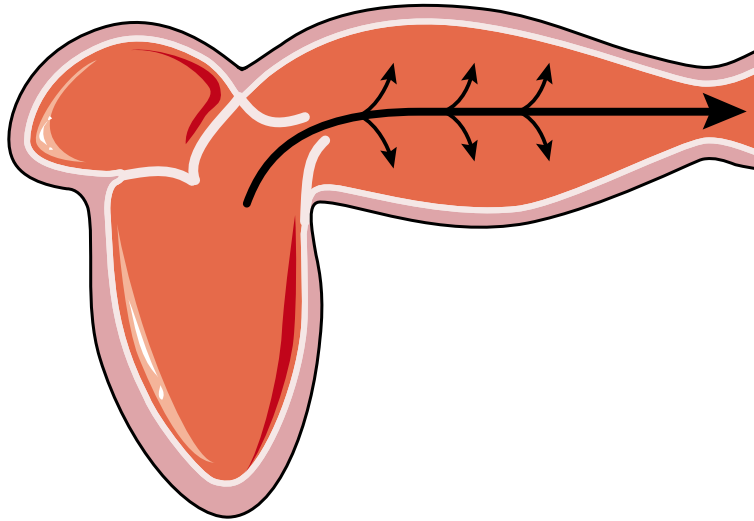


Nécrose myocytaire:

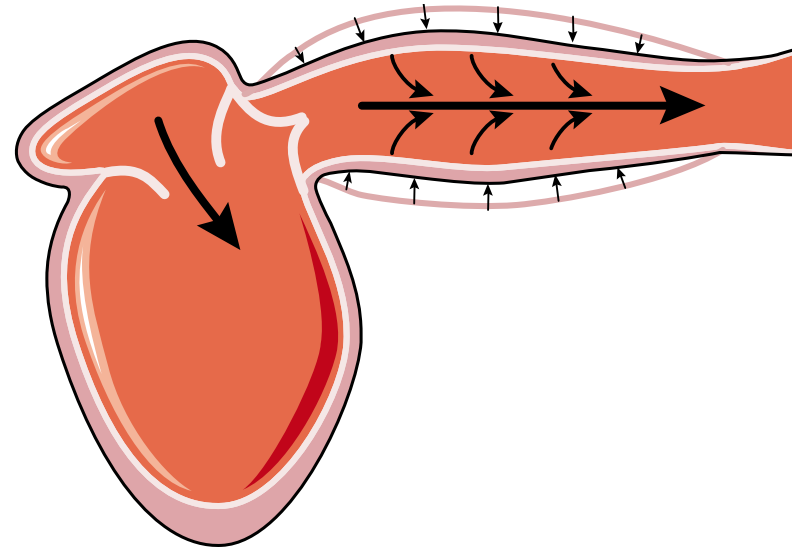
3 mois: 1000 cellules

24 mois: 13600 cellules

Pourquoi la nécrose (induite) plutôt que l'apoptose (programmée) ?



Distension de l'aorte en systole.

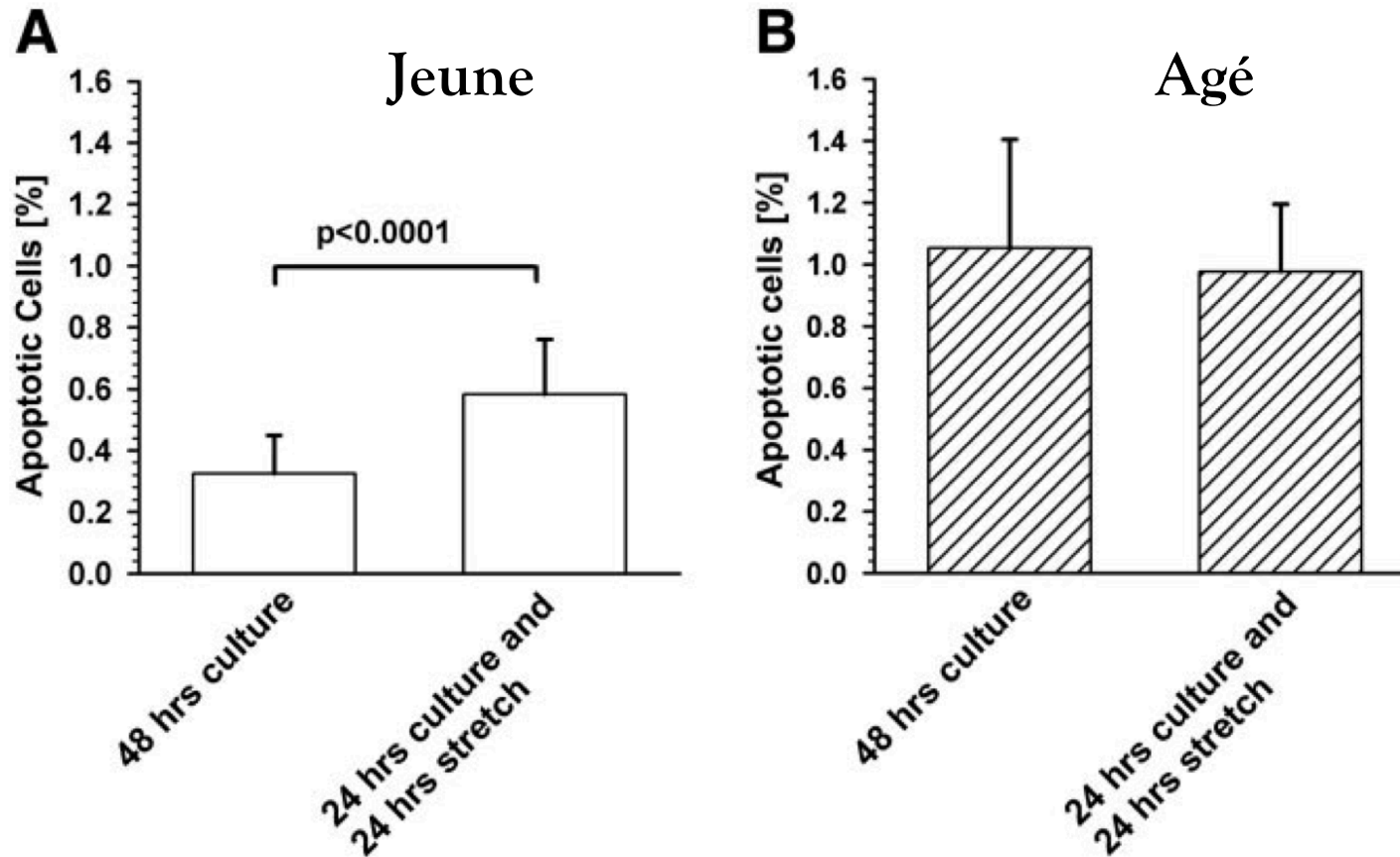


Restitution du sang en diastole.

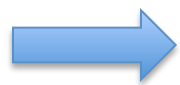
Influence de l'étirement des cardiomyocytes pendant le cycle cardiaque ?

Apoptose et cardiomyocytes

Étirements cycliques de cardiomyocytes en culture (rats de 3 mois et 14-24 mois)



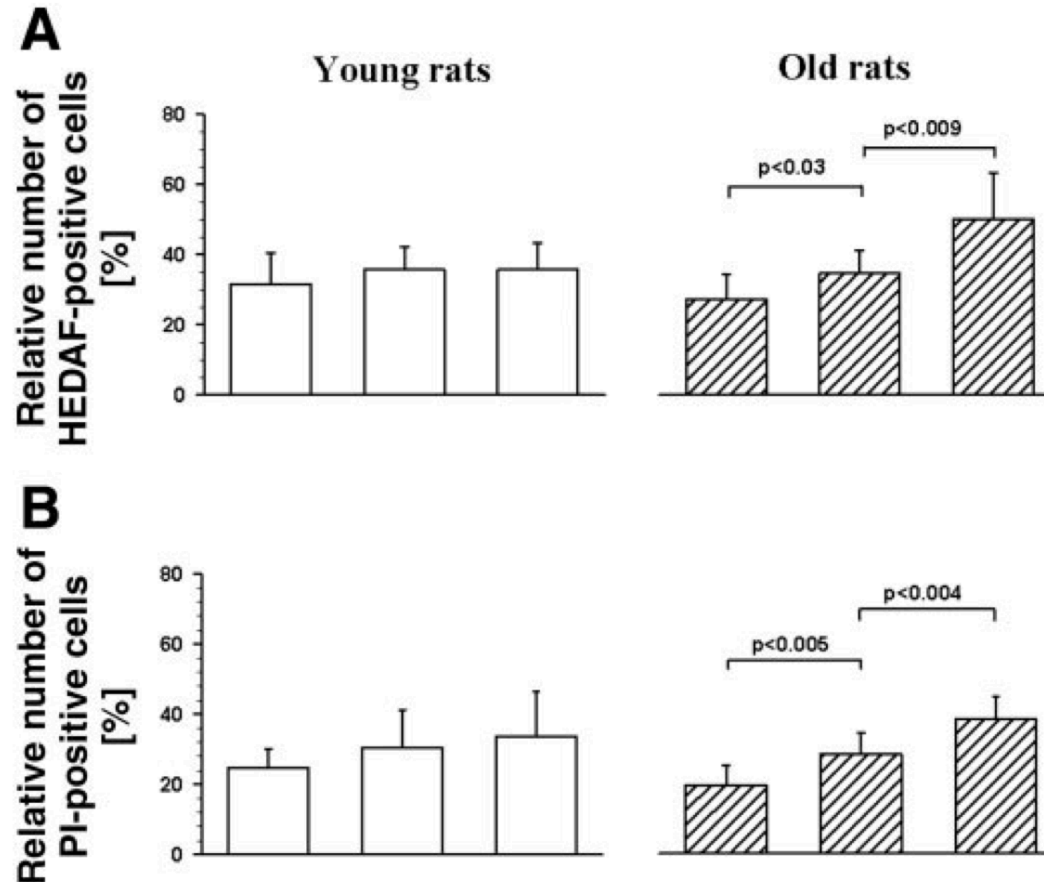
Husse *et al.*, 2003



l'étirement induit de l'apoptose sur les myocytes adultes
mais pas sur les myocytes âgés

Nécrose et cardiomyocytes

Étirement de cardiomyocytes en culture (rats de 3 mois et 14-24 mois)



Husse *et al.*, 2003

➡ L'étirement induit de la nécrose sur les myocytes âgés

➡ Sensibilisation à la nécrose avec l'étirement augmente avec l'âge

Origine de la fibrose

2 étapes

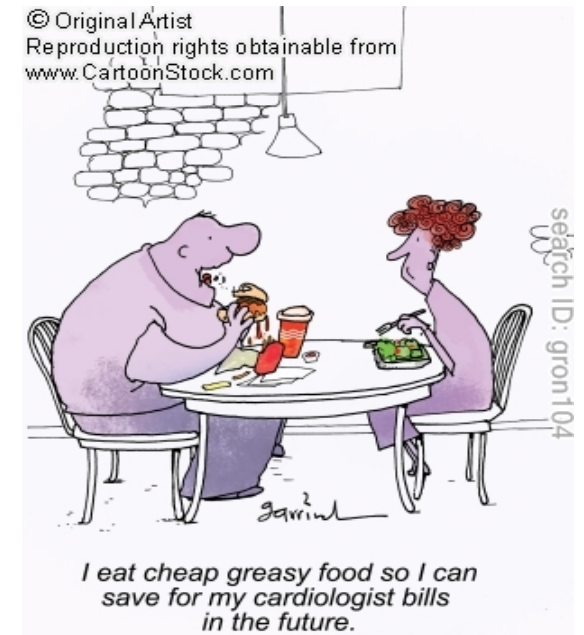
1 - perte de myocytes

2 - augmentation de la quantité de protéines de la matrice extracellulaire

Fibrose cardiaque chez la personne âgée

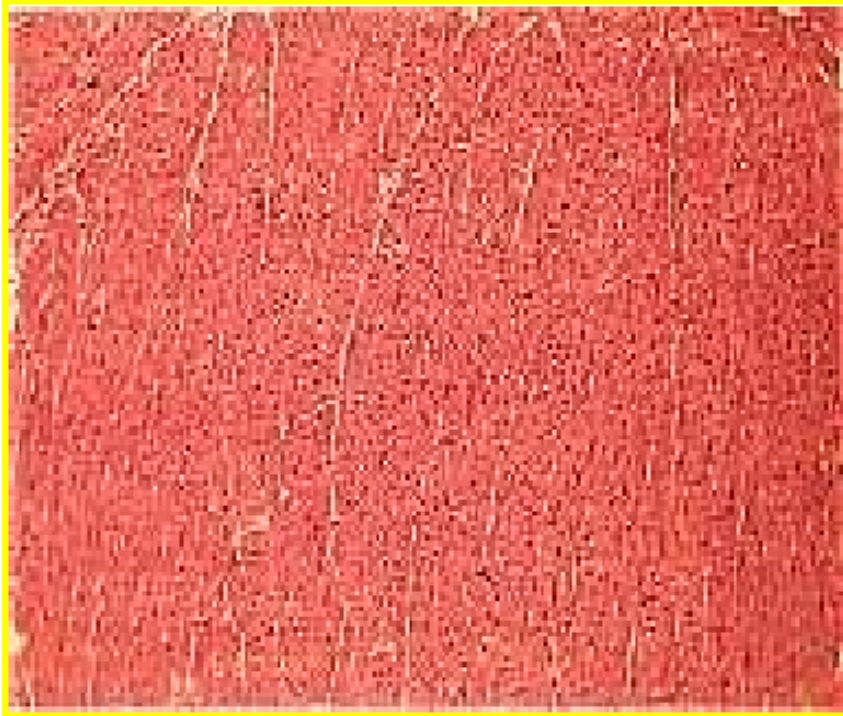
Accumulation de collagène dans le coeur =

- augmentation progressive rigidité ventriculaire
- altération fonction diastolique
- Augmentation charge mécanique
(car compliance artérielle réduite)

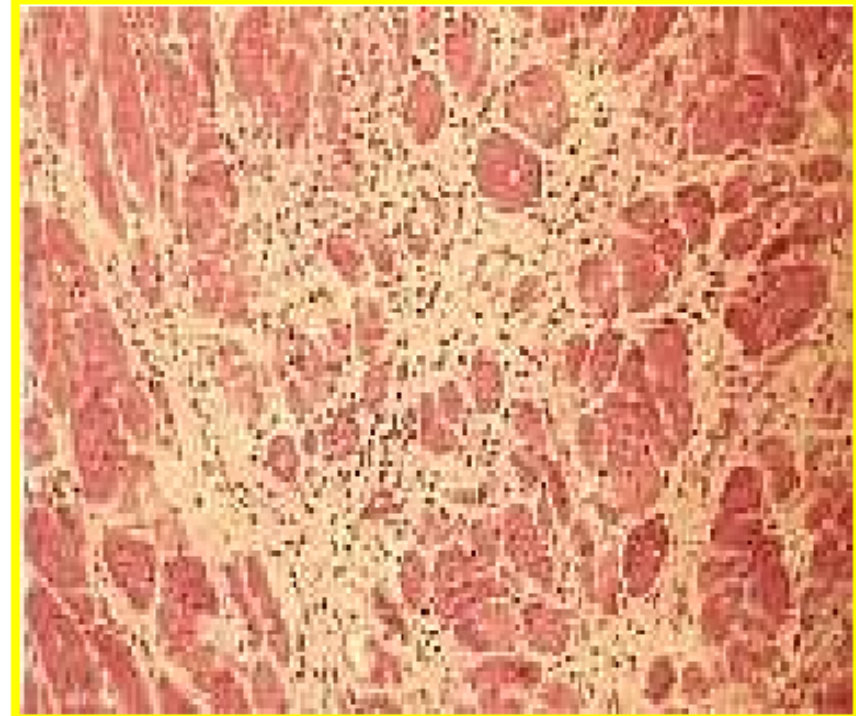


FIBROSE: Conséquence de la perte cellulaire

rat adulte (4 mois)



rat sénescant (24 mois)



Coloration hemalun-éosine

Besse *et al.*, 1994

La matrice extracellulaire est en perpétuel renouvellement



synthèse

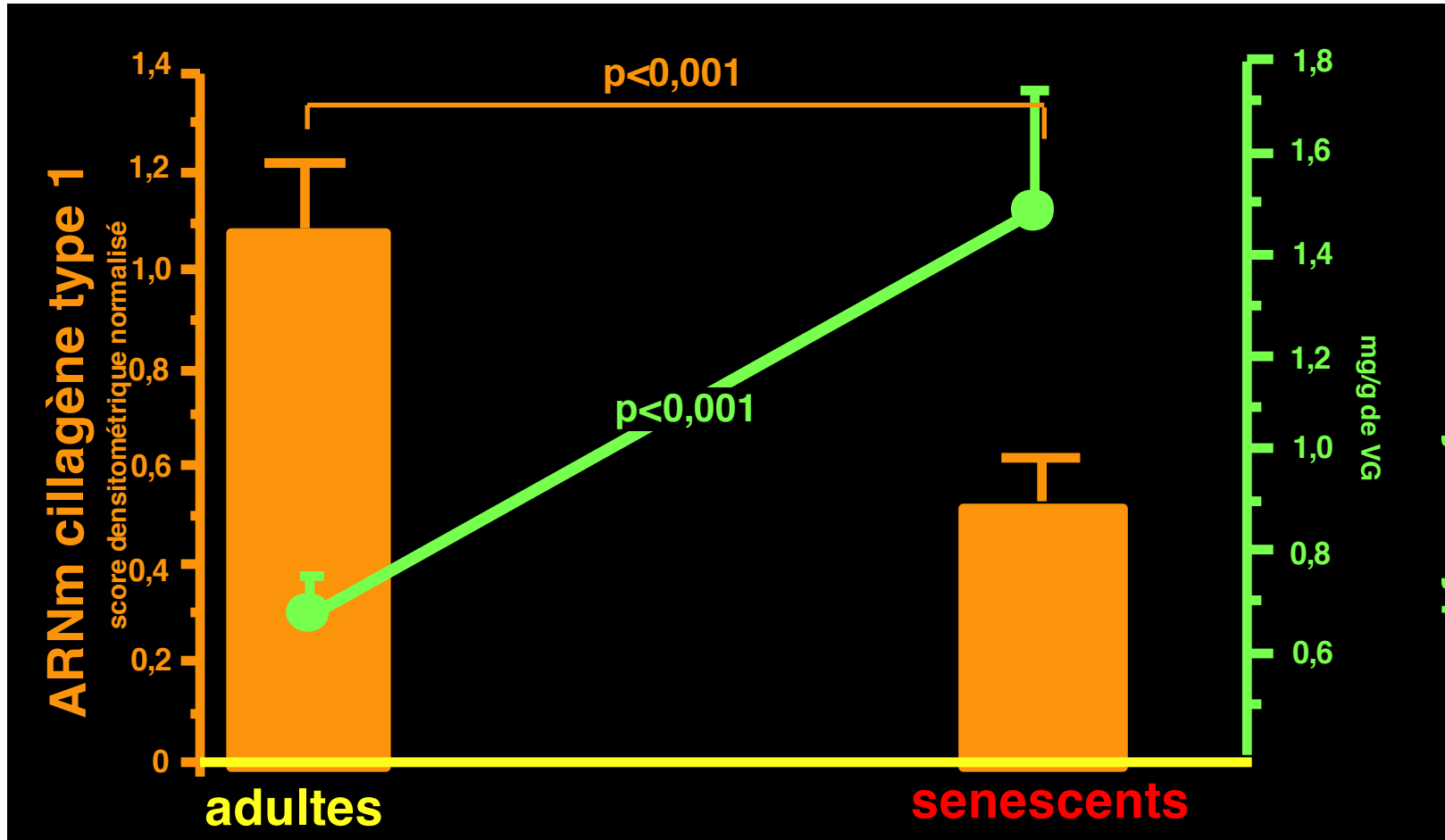
Expression
des gènes des collagènes



dégradation

Activité des MMPs

Expression du collagène type I et contenu en hydroxyproline



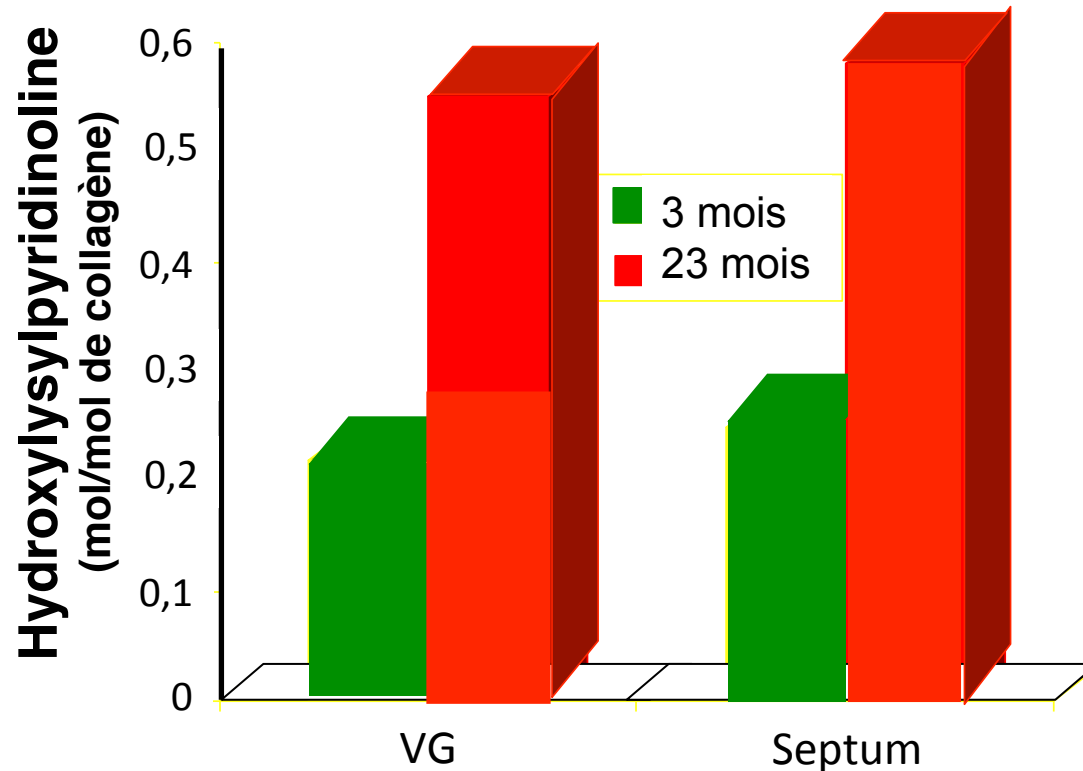
Besse et al., 1994

- ➔ Diminution des ARNm et augmentation des protéines
- ➔ Régulation post-traductionnelle du collagène

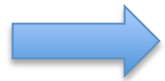
Cross-linking du collagène

Rats F344

Hydroxylysylpyridinoline



Thomas *et al.*, 2001

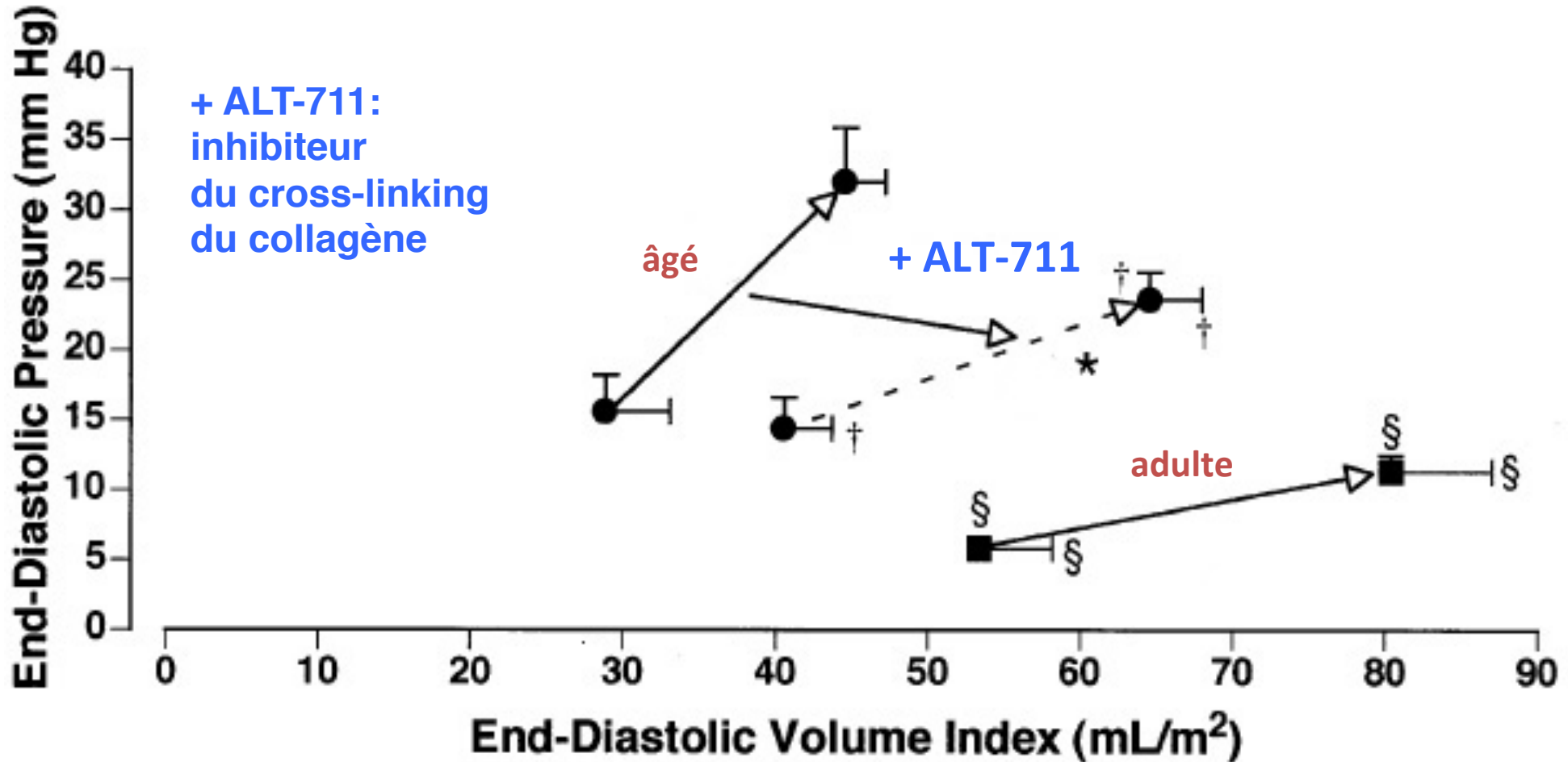


« L'entretoisement » du collagène augmente avec l'âge
Entretoisement et compliance ventriculaire ?



Fibrose et compliance ventriculaire

Chien: 4,8 ans (adulte) vs 10,6 ans (âgé)



La matrice extracellulaire est en perpétuel renouvellement



synthèse

Expression
des gènes des collagènes

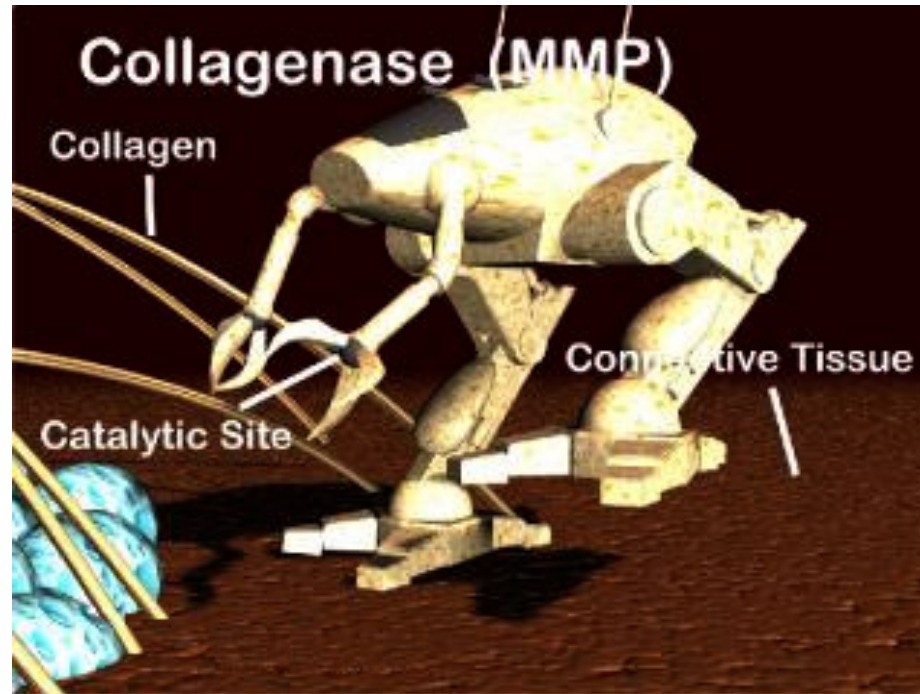


dégradation

Activité des MMPs

Pas de synthèse accrue de collagène

↳ Dégradation du collagène modifiée?



Les MMPs (MMP1, MMP2, MMP9)

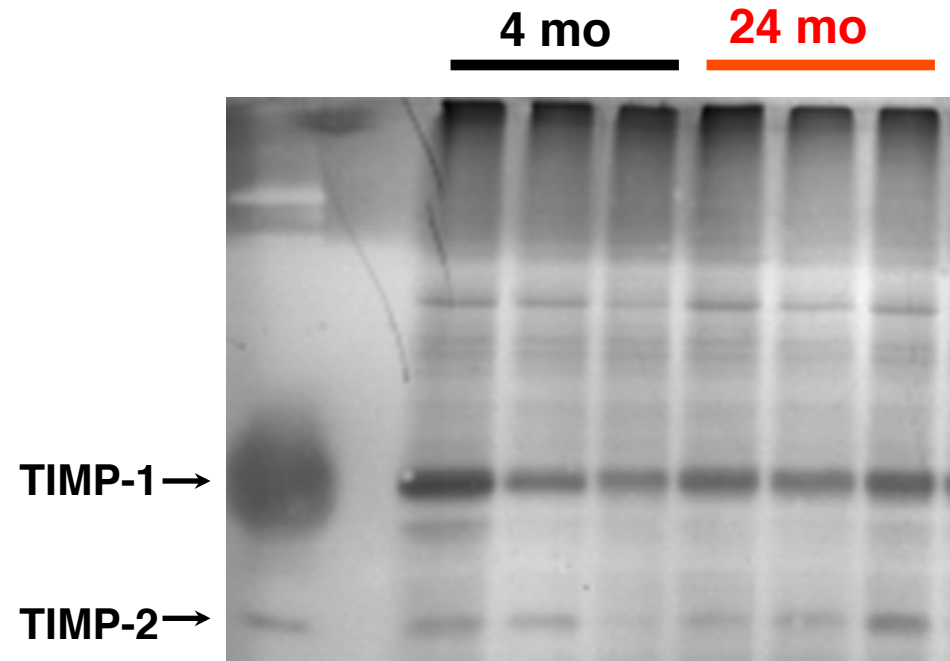
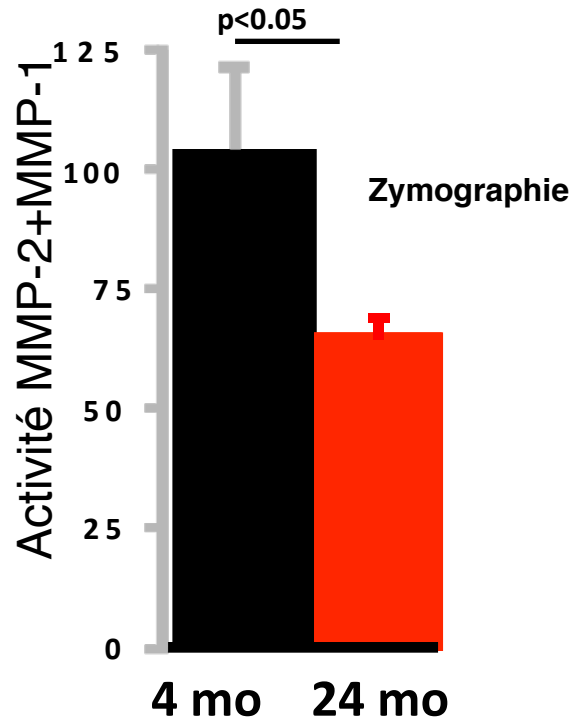
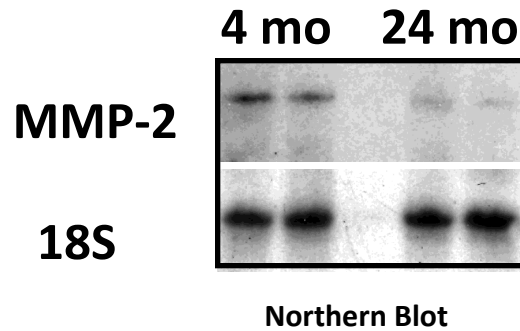
-des inhibiteurs: les TIMPs (TIMP1, TIMP2...)

-des activateurs: EMMPRIN (CD147)

➡ régulation coordonnée au cours du remodelage VG



MMPs au cours du vieillissement



Robert *et al.*, 1997

→ diminution de l'expression de MMP-2 et de l'activité MMP-1 MMP2 (sans modification de TIMP-1 et TIMP-2)

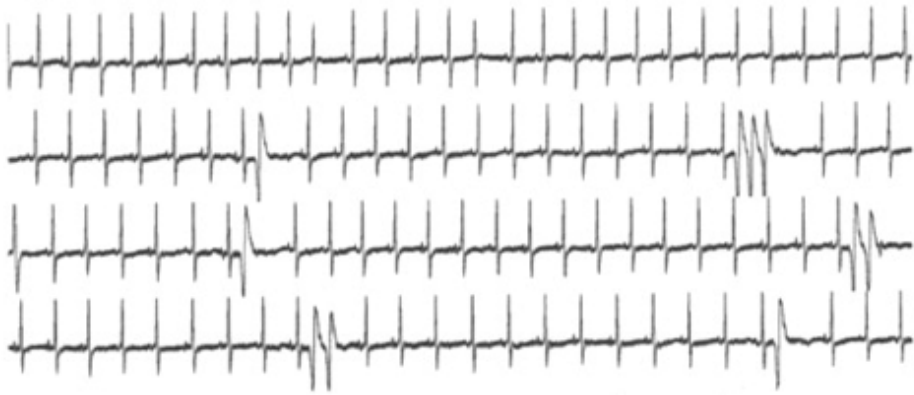
→ Pas de modification de TIMP-1 et TIMP-2.
EMMPRIN (Extracellular MMP Inducer) ?

Conséquences de la fibrose:

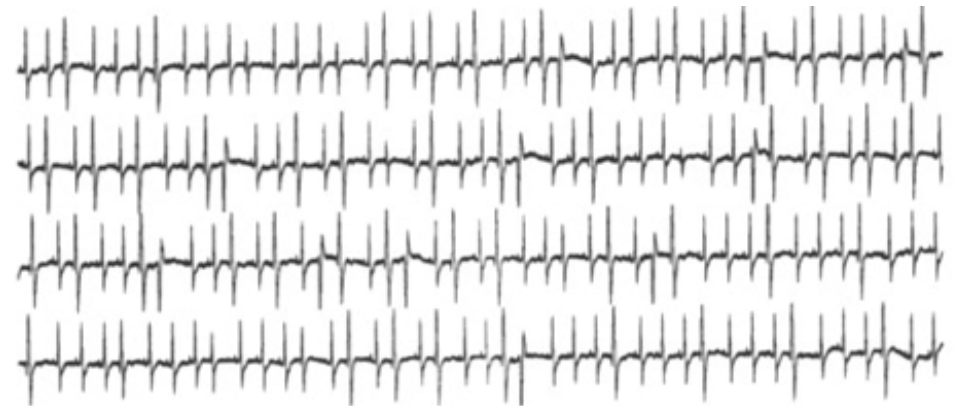
Altération de la compliance ventriculaire:

- ↳ Altération du remplissage diastolique
- ↳ Apparitions de troubles du rythme

ADULTE



SENESCENT



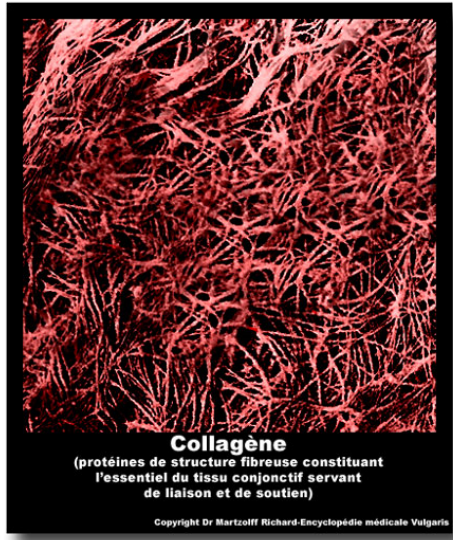
1s

Enregistrement Holter

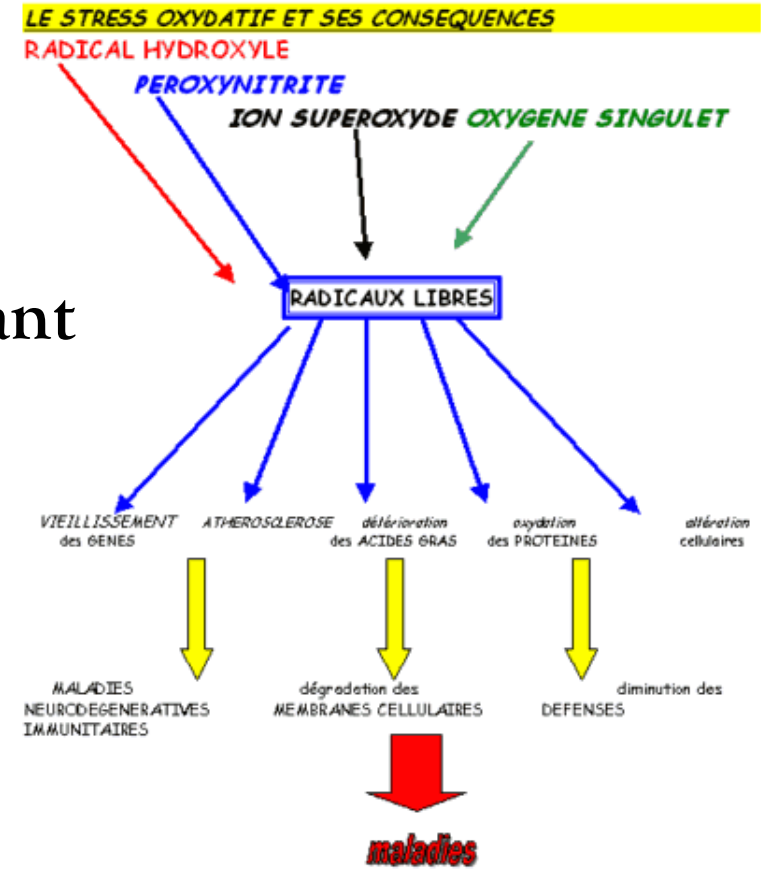


3 hypothèses

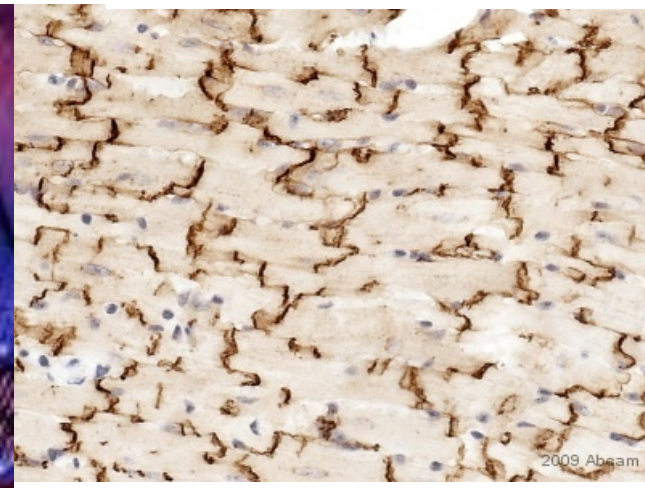
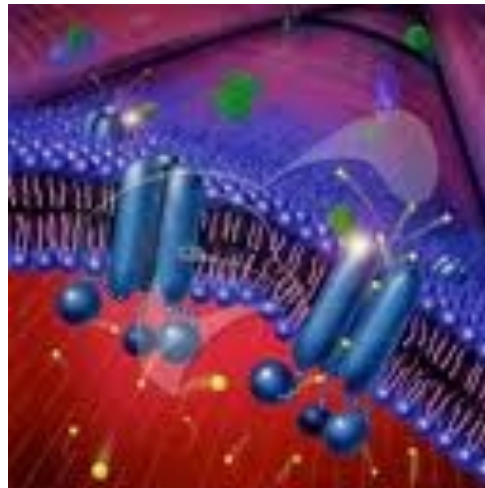
fibrose



stress oxydant



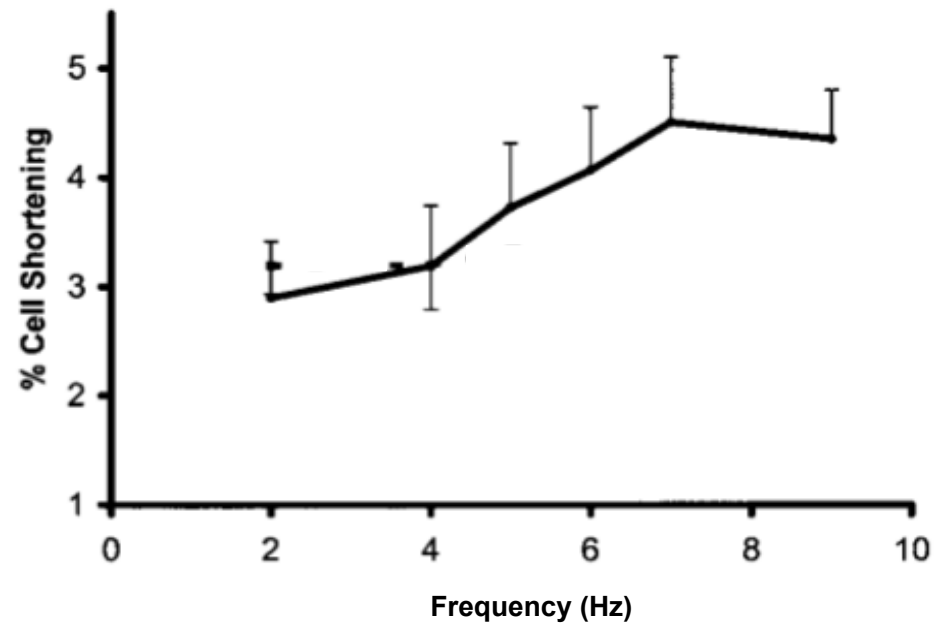
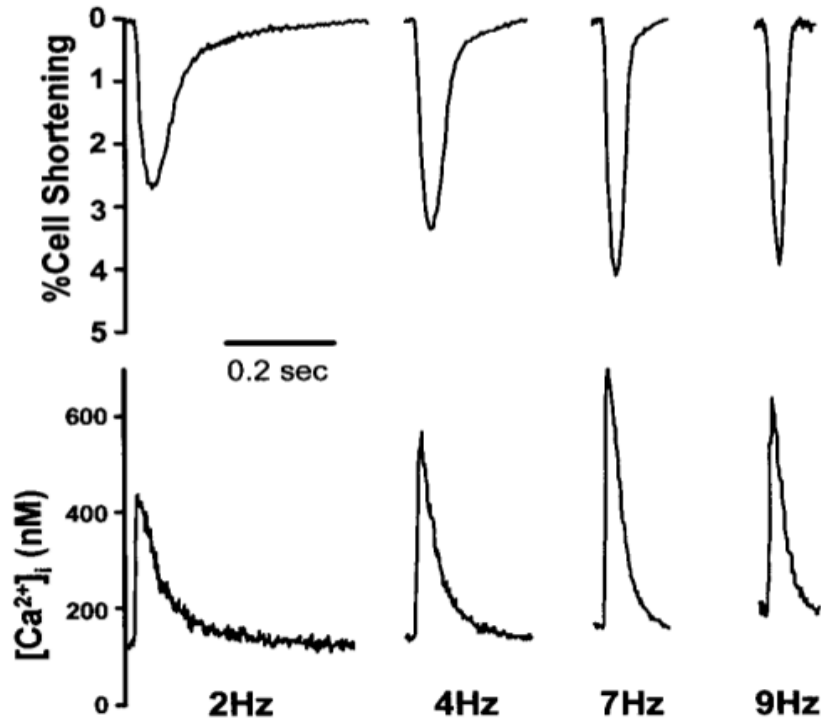
perturbations de l'homéostasie calcique

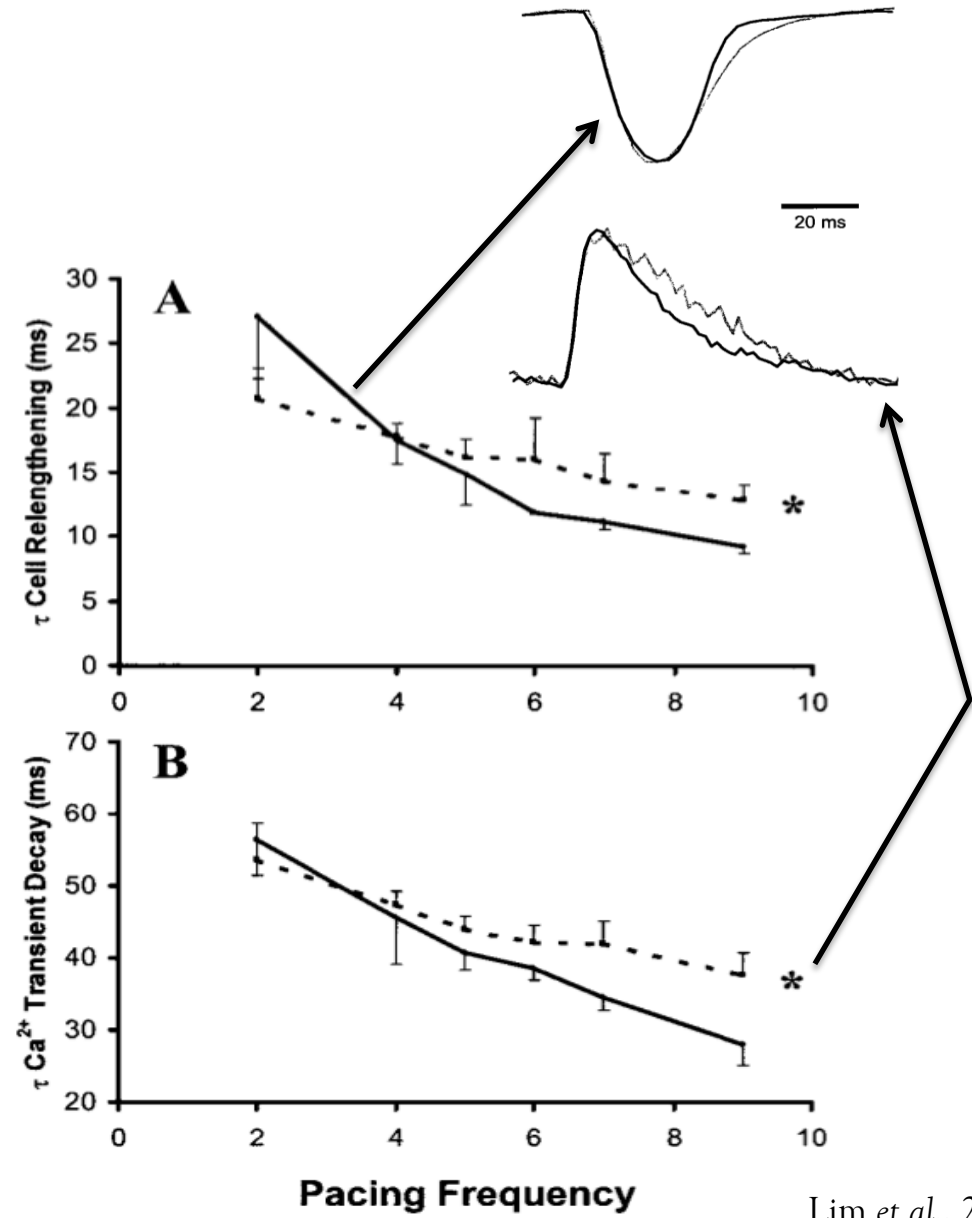
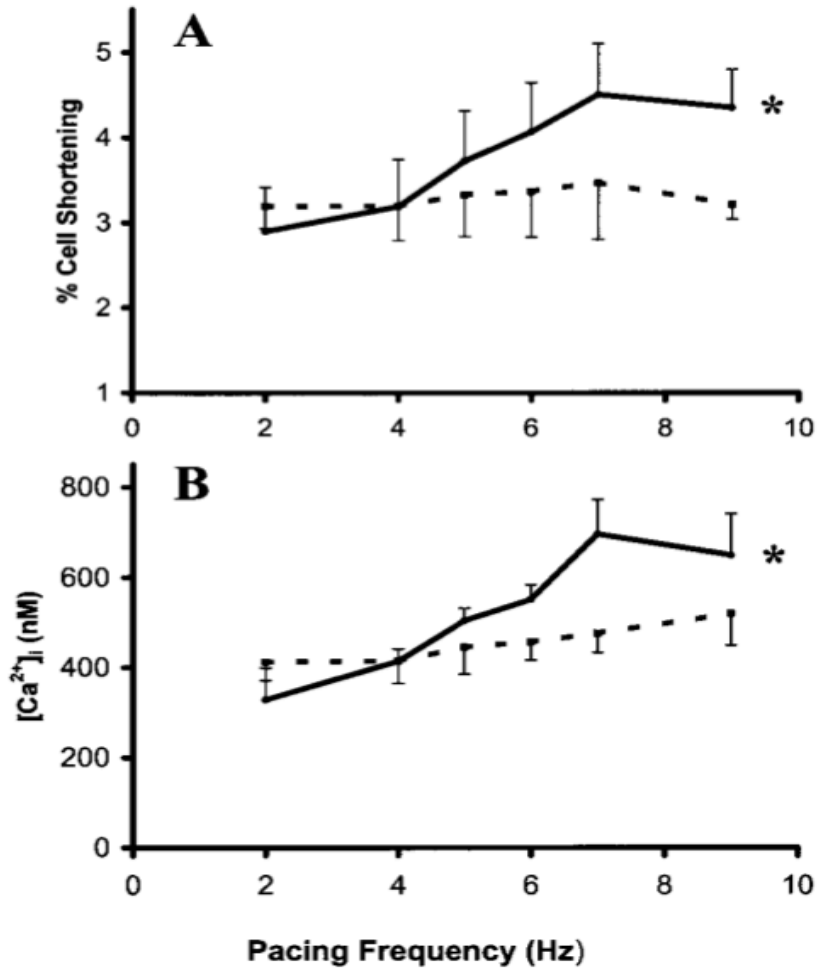


Perturbations de l'homéostasie calcique



Adaptation de la contraction à la fréquence





Lim *et al.*, 2000

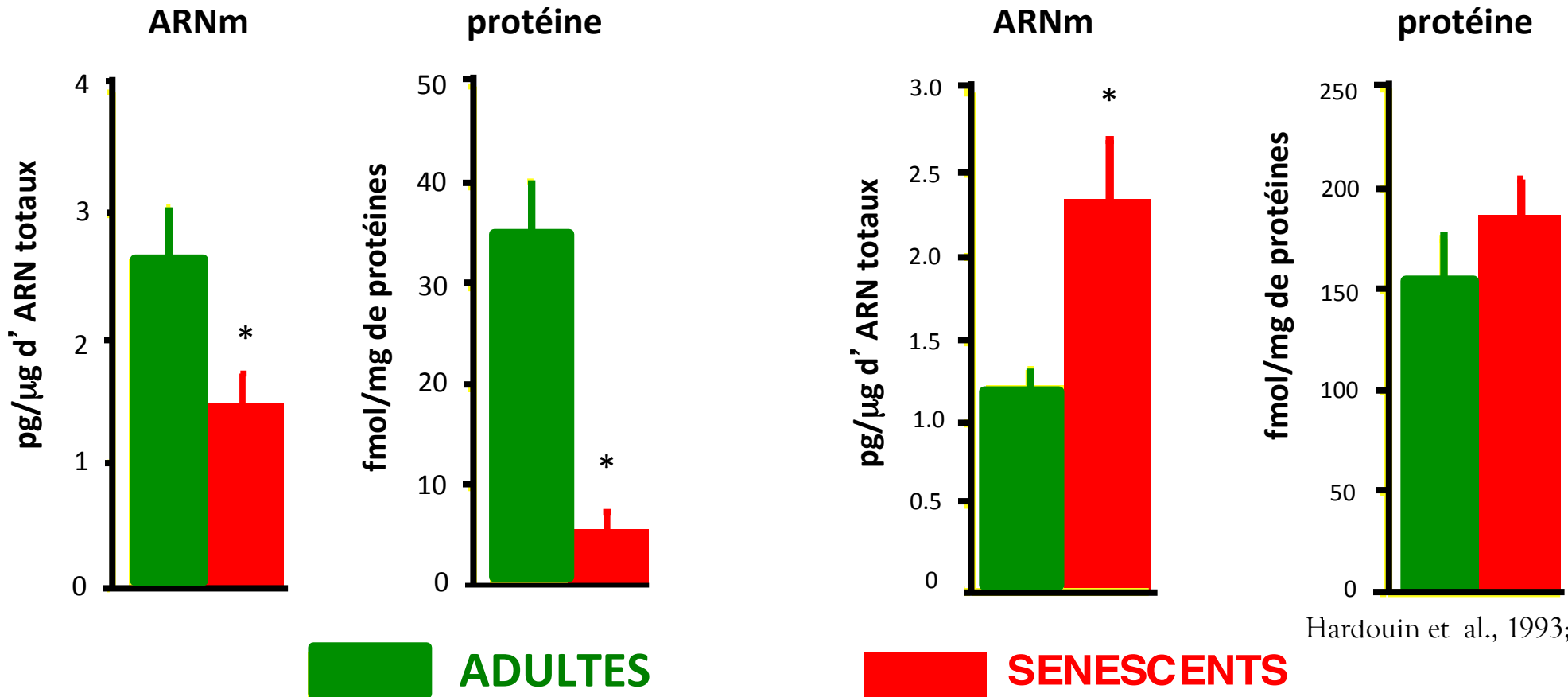
↳ Perte d'adaptation à la fréquence et relaxation altérée



Réserve chronotrope et bradycardie: Récepteurs β_1 adrénergique et m_2 muscarinique

Réc. β_1

Réc. m_2

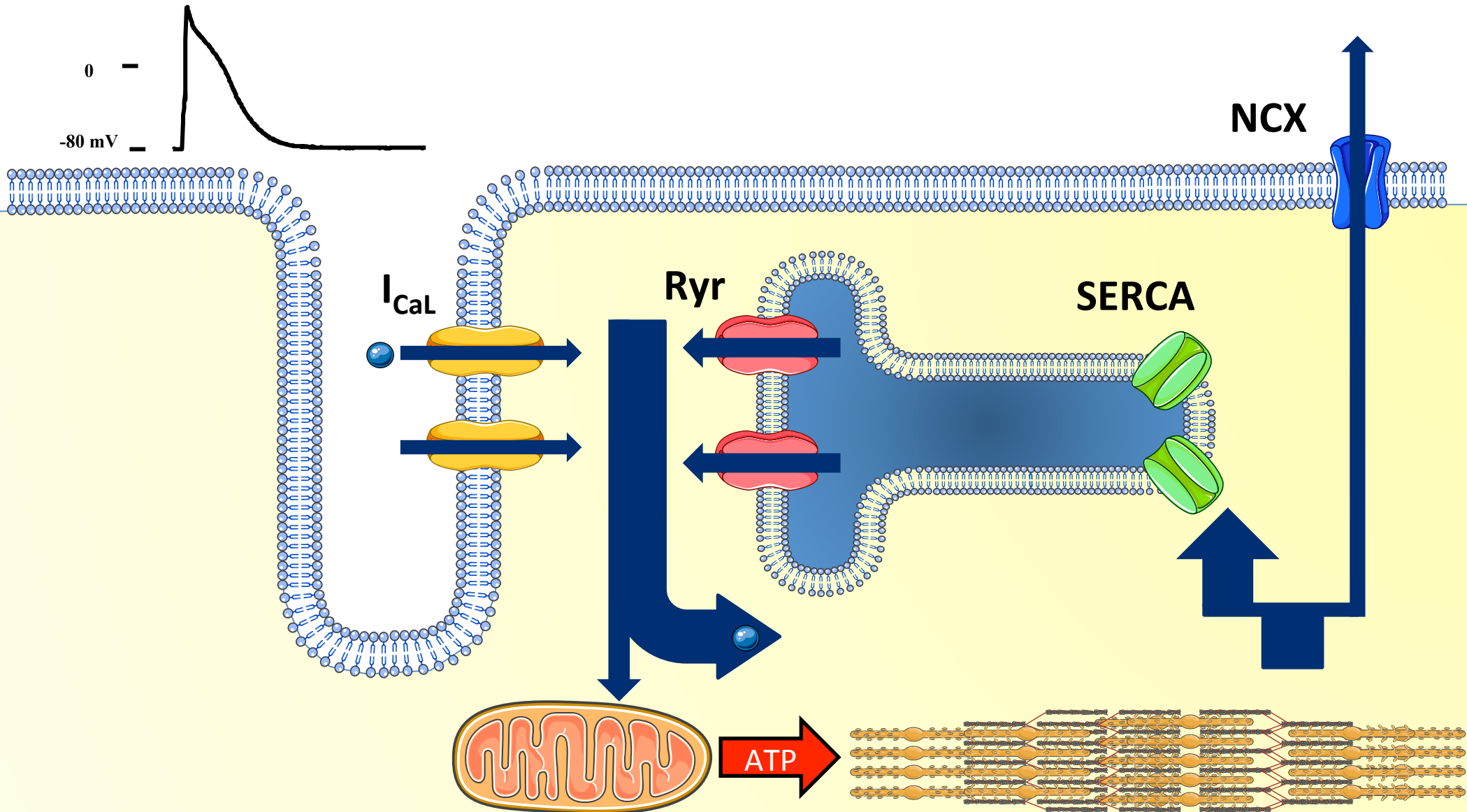


Hardouin et al., 1993; 1997

➡ Une diminution des récepteurs β_1 adrénergiques peut rendre compte d'une partie de la perte d'adaptation à l'effort

➡ Une augmentation des récepteurs m_2 muscariniques peut rendre compte de la bradycardie

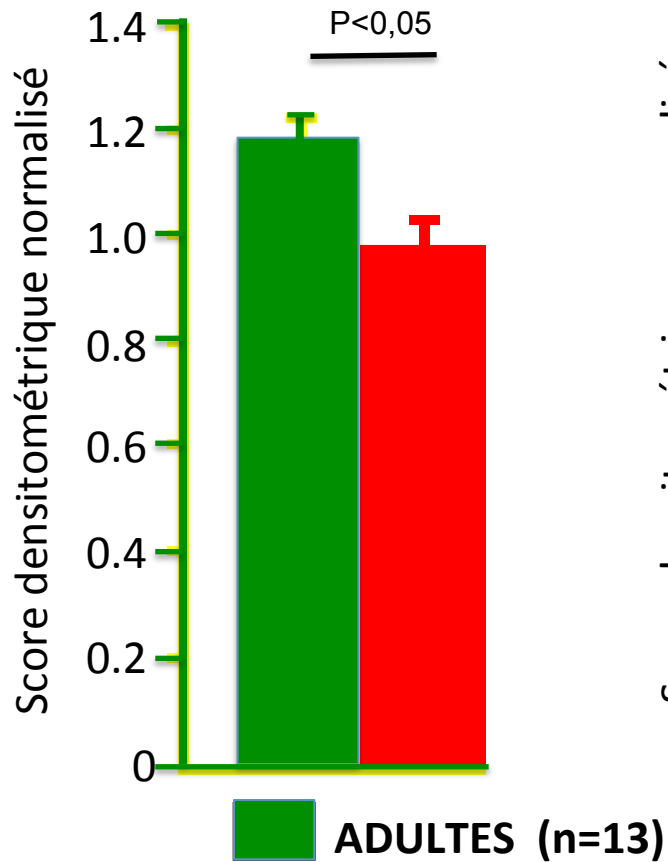
Couplage Excitation-Contraction cardiaque



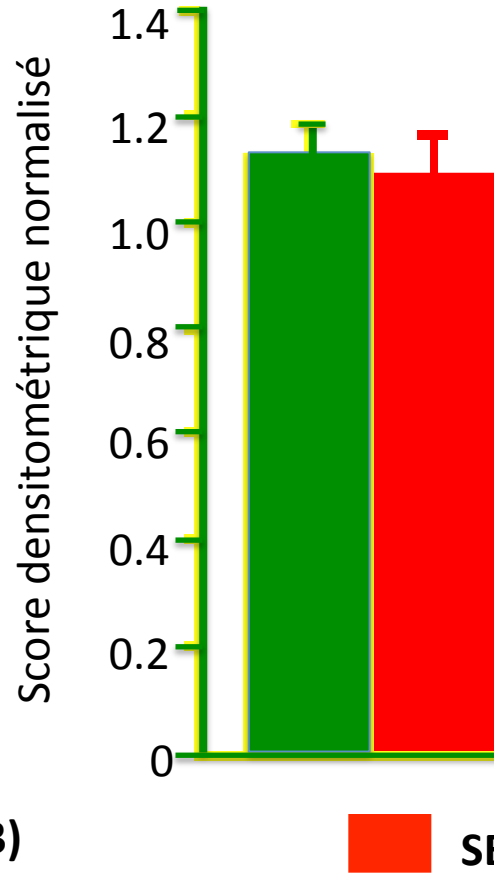


mRNAs des protéines impliquées dans l'homéostasie calcique

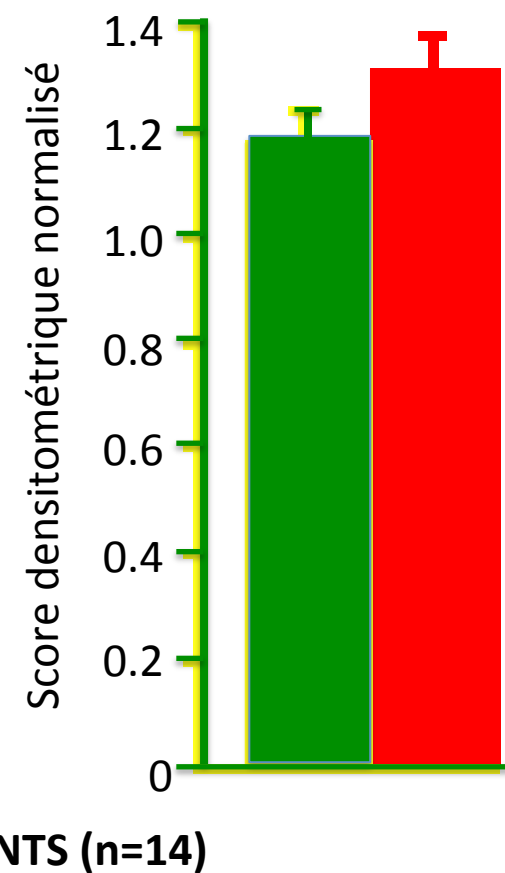
Ca²⁺-ATPase du RS



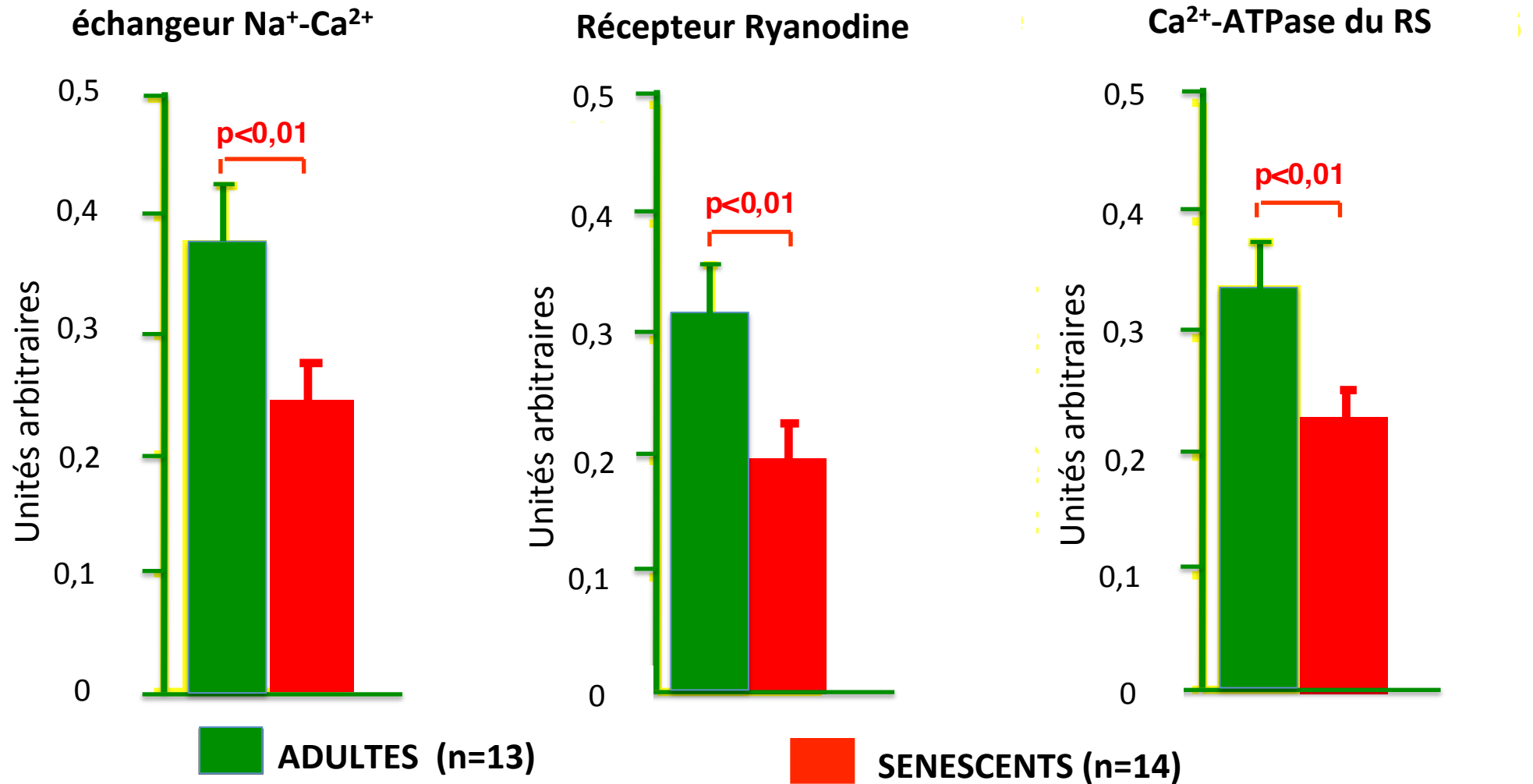
Récepteur Ryanodine



échangeur Na⁺-Ca²⁺



Protéines impliquées dans l'homéostasie calcique



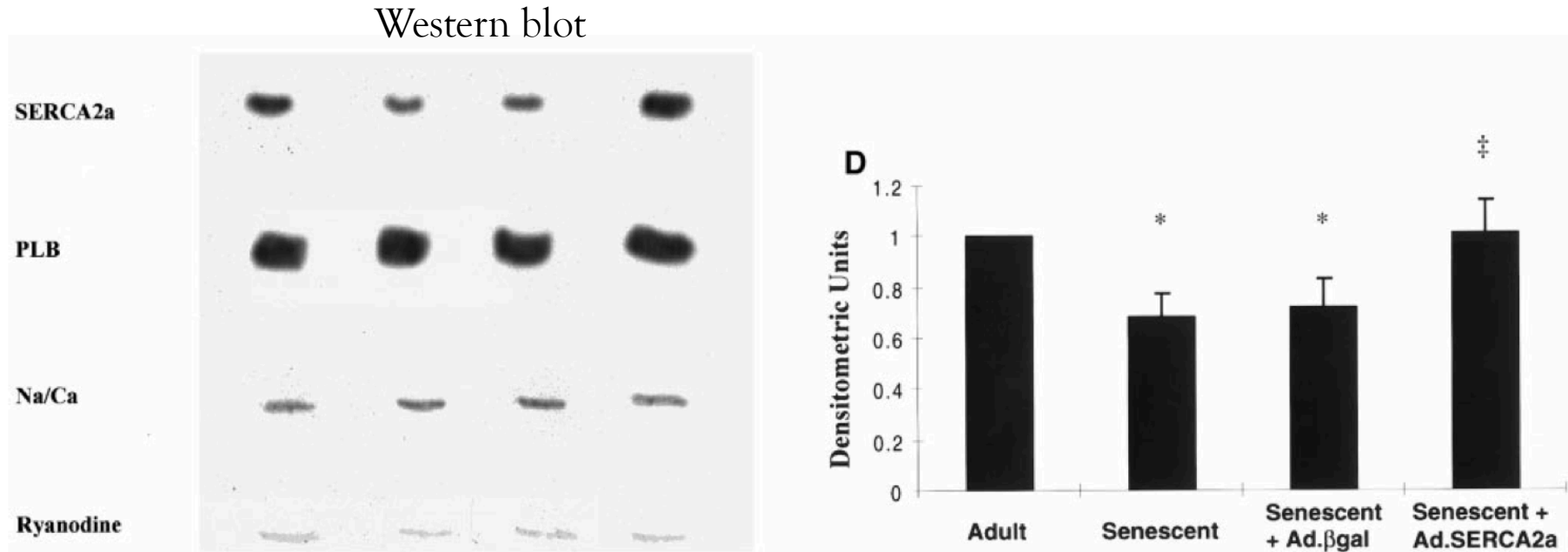
➡ SERCA et NCX: ralentissement de la vitesse de relaxation du transitoire

Origine des perturbations du remplissage ventriculaire en diastole:

- ➔ Augmentation de la fibrose (cross-linking du collagène)
- ➔ Altération de la reprise de calcium lors de la relaxation du transitoire calcique ?

Altération diastolique: rôle de la SERCA2 ?

Rats adultes et sénescents: +adV SERCA2a



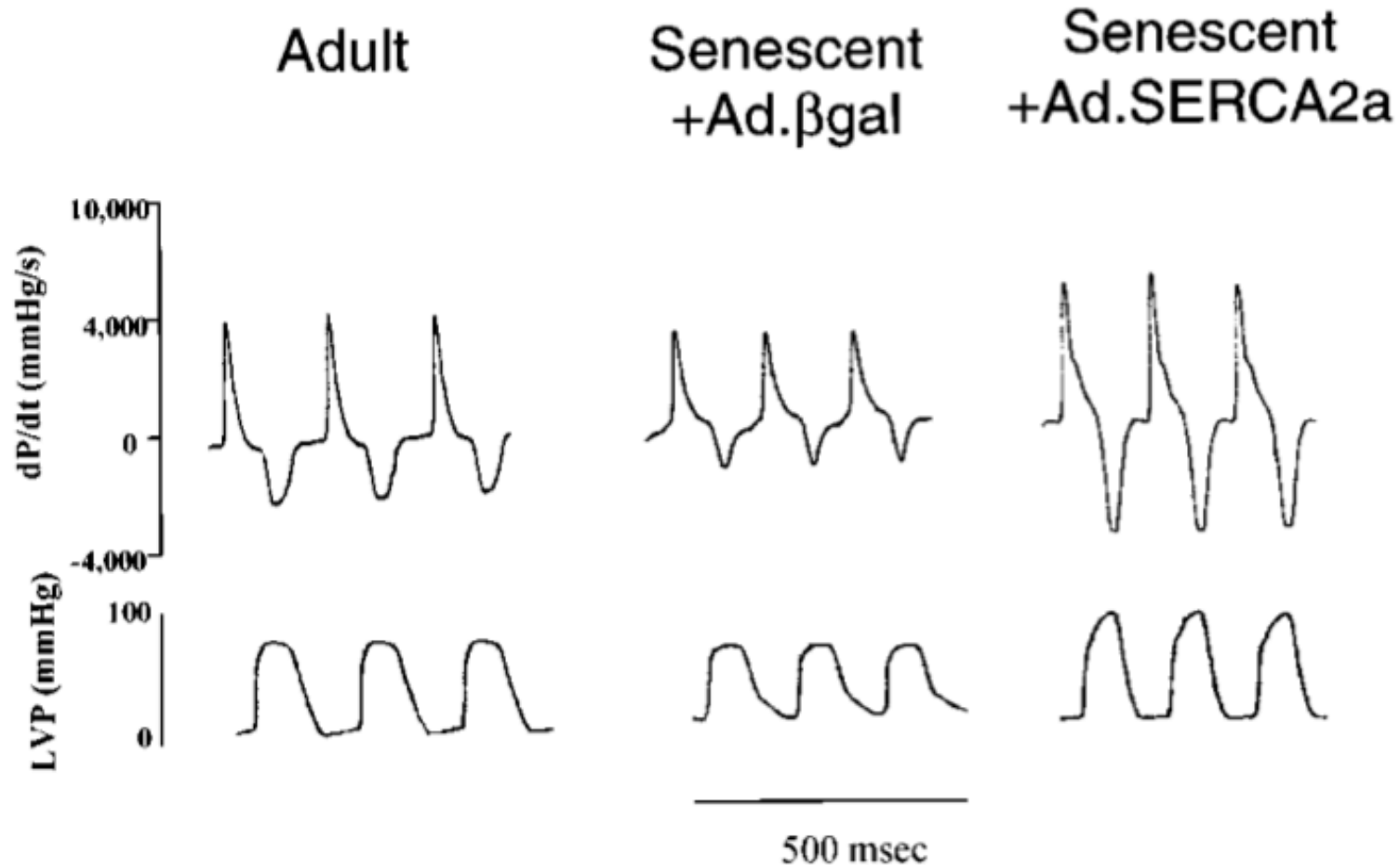
Schmidt *et al.*, 2000

➡ Avec l'âge, diminution de l'expression de la SERCA2a

➡ L'infection à l'aide de l'AdV SERCA2a restaure l'expression de la protéine



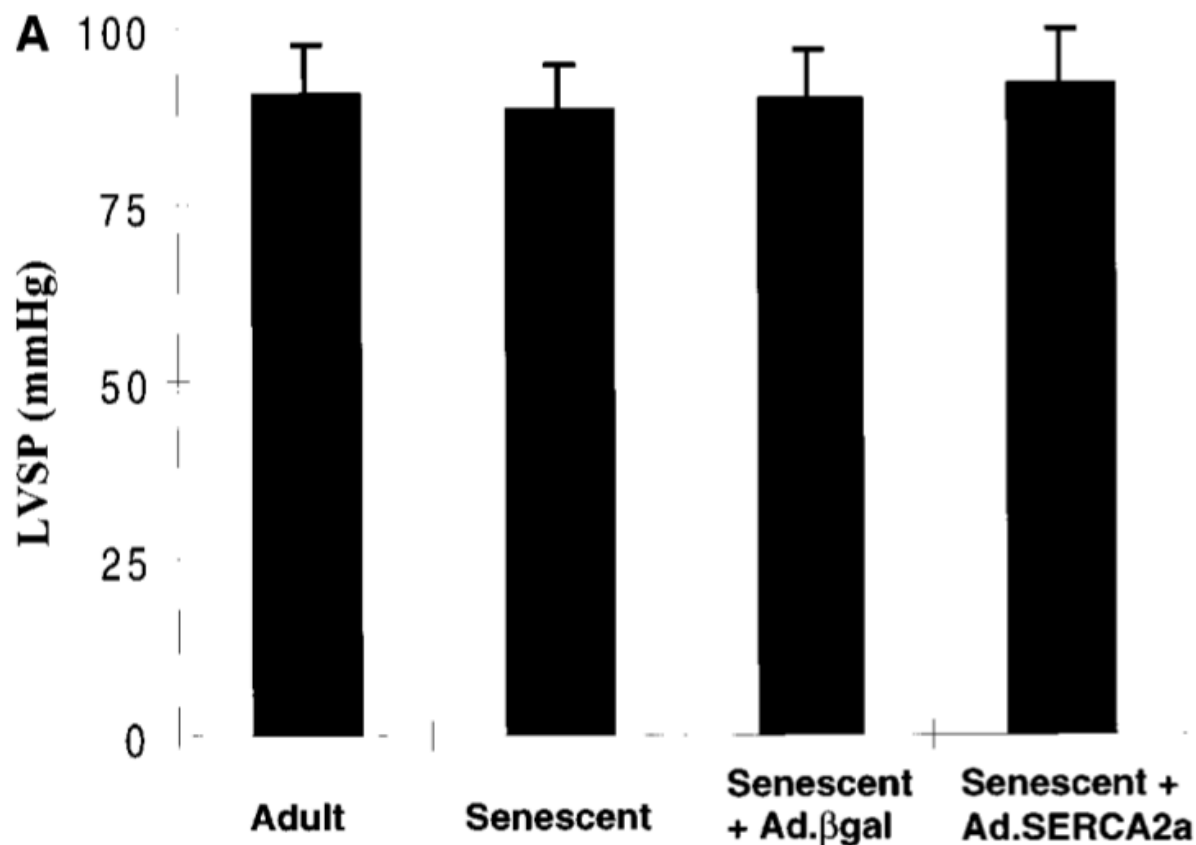
Sonde de pression intraventriculaire gauche



➡ dP/dt = vitesse de contraction (+) ou de relaxation (-)

➡ LVP = pression VG en fin de diastole (D) ou de systole (S)

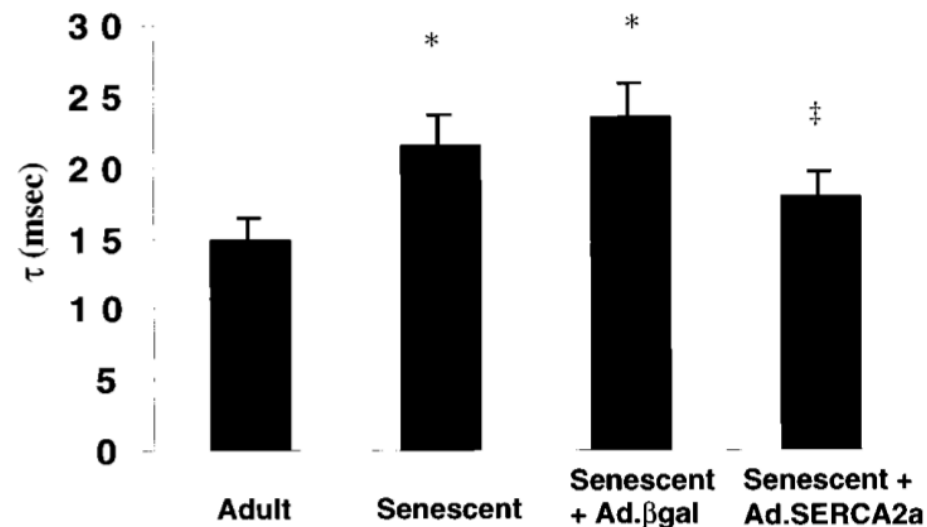
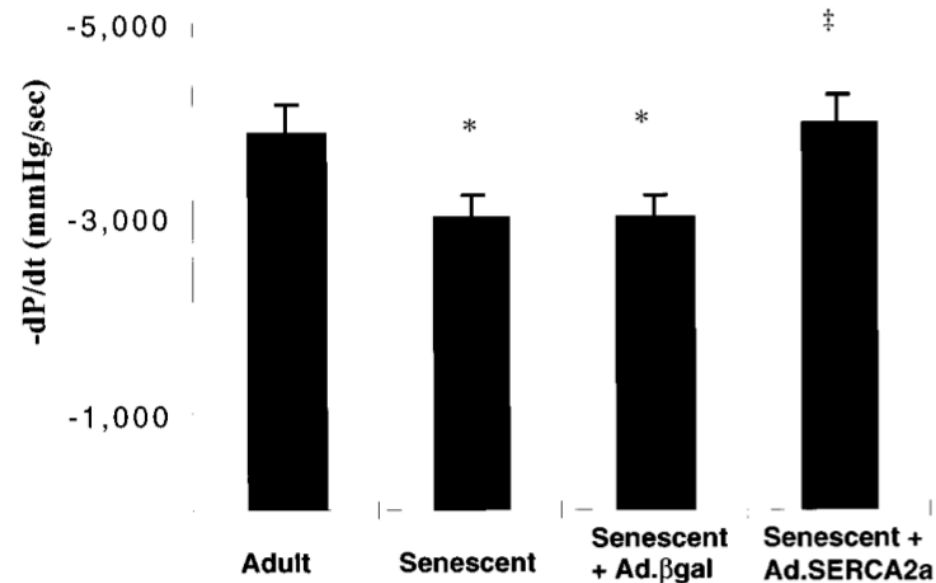
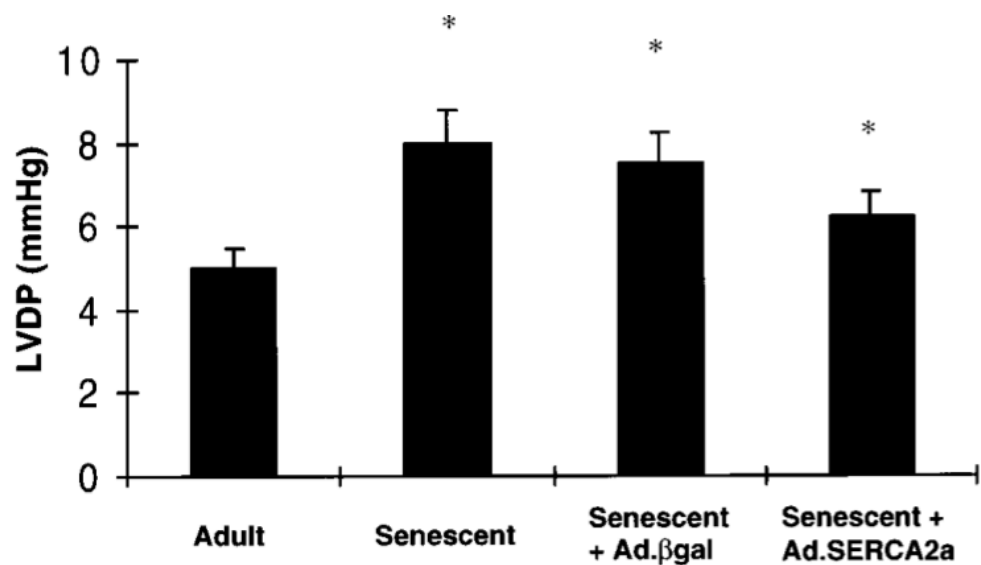
Paramètres systoliques



➡ Pas d'effet de l'âge sur la pression systolique au repos : comparable à l'Homme

➡ Pas d'effet de la surexpression de SERCA2a (sauf sur vitesse de contraction augmentée)

Paramètres diastoliques

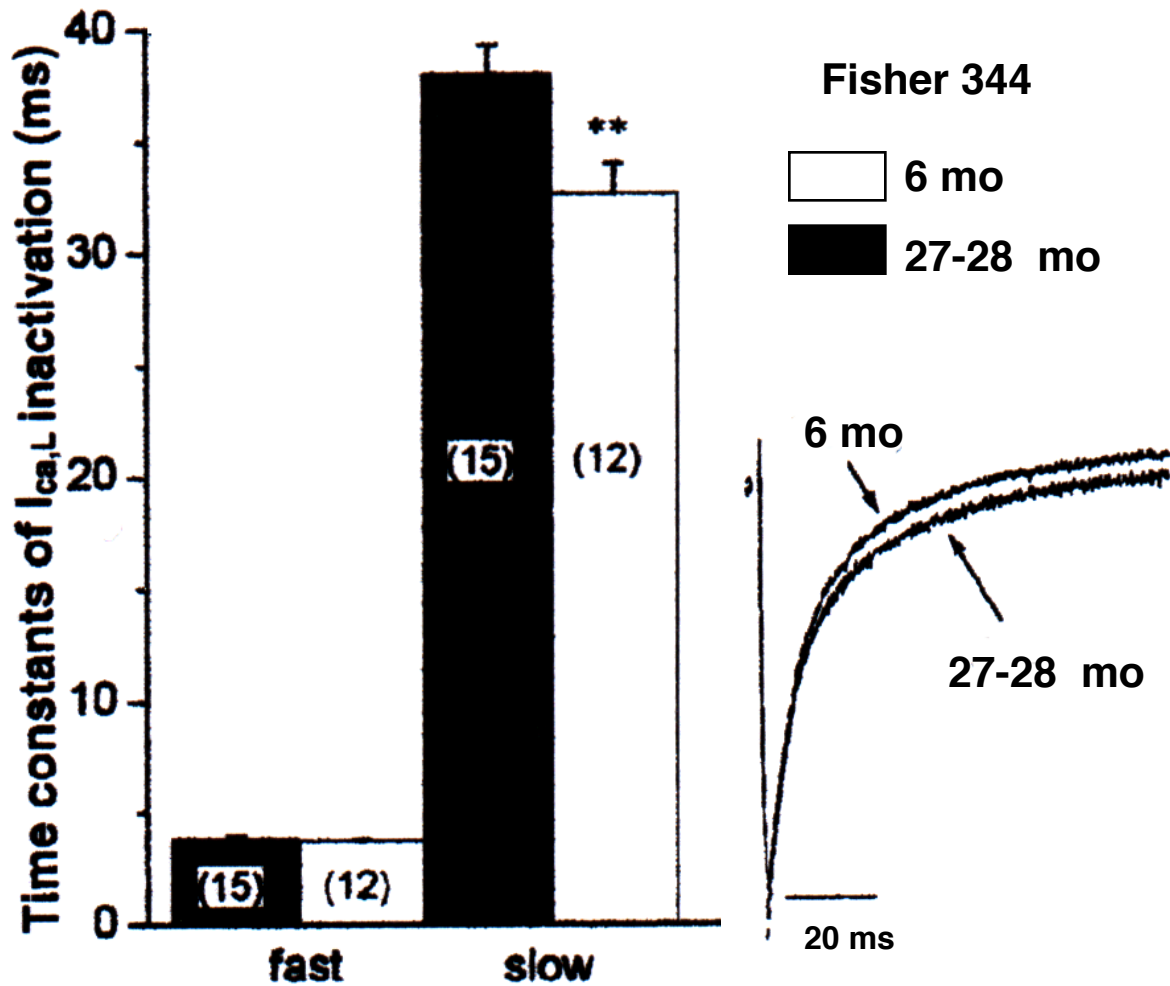


➔ Les paramètres diastoliques sont affectés comme chez l'Homme

➔ Les dysfonctions diastoliques sont prévenues par l'infection AdV-SERCA_{2a}



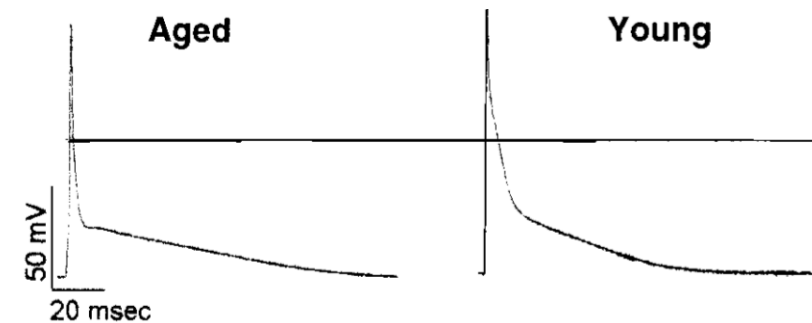
Courant calcique et potentiel d'action ?



Augmentation du temps
d'inactivation du courant calcique
type L (I_{CaL})



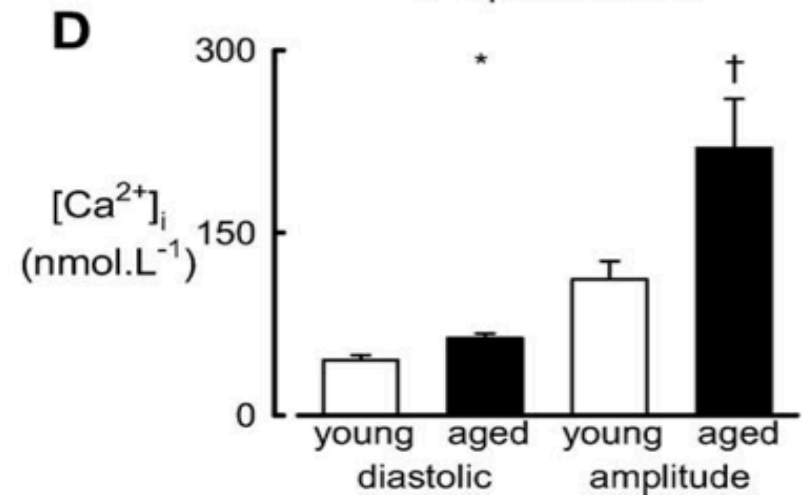
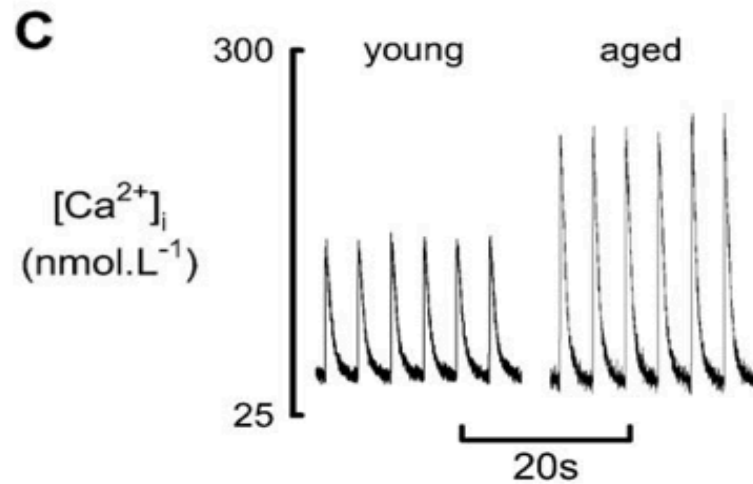
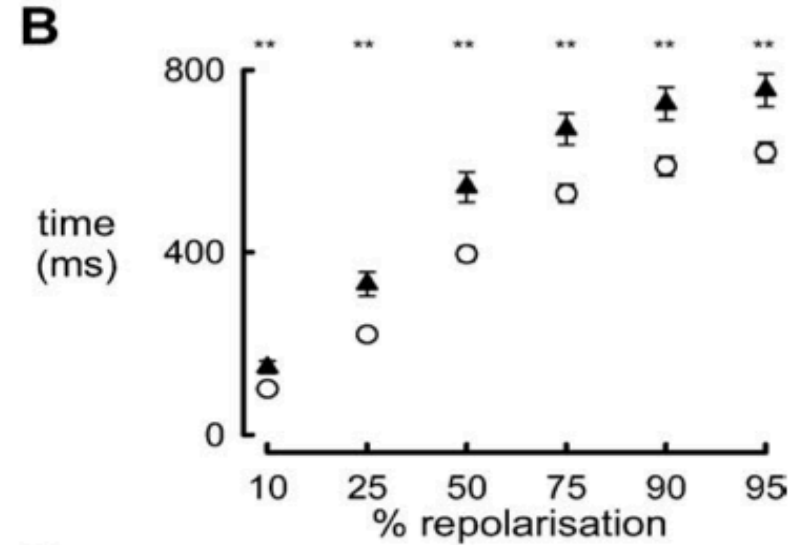
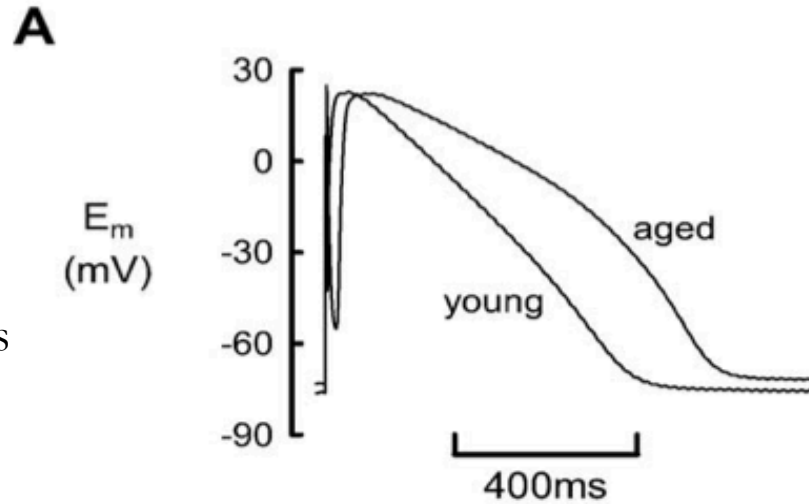
Allongement de la durée du
plateau du potentiel
d'action ?






Effet de l'âge chez les gros mammifères ?

Brebis:
 Jeune: 18 mois
 Âgé: >8 ans

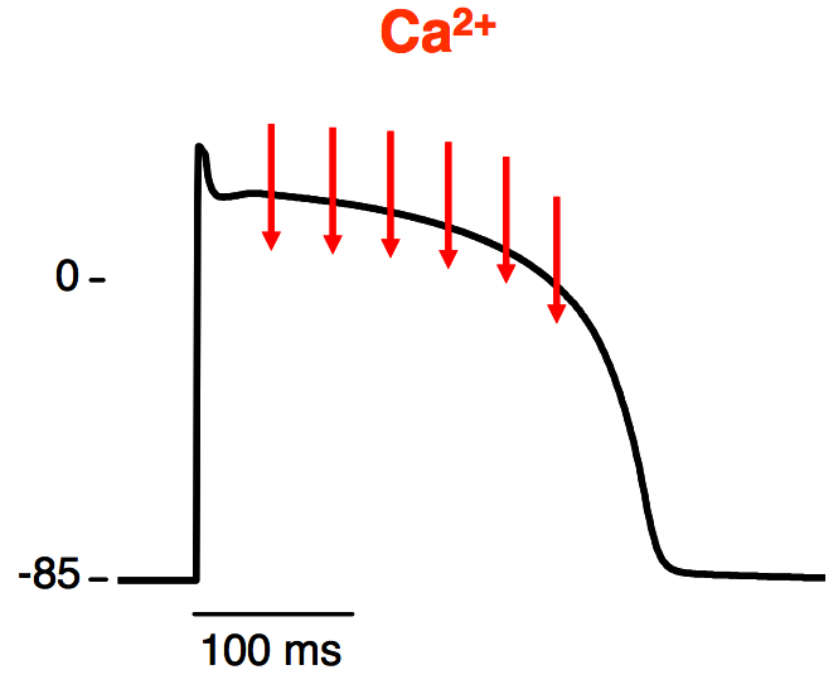
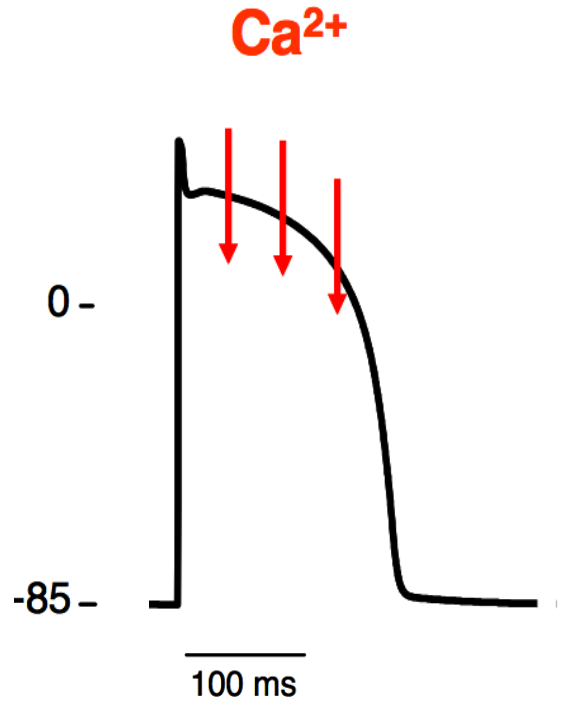


Allongement durée du PA 

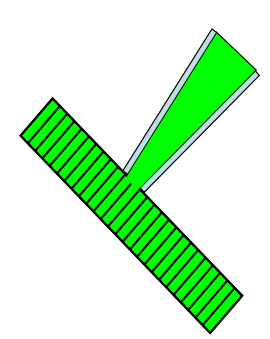
Risque arythmique accru



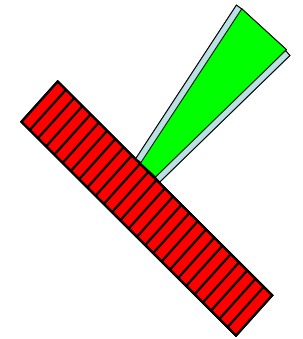
Responsable de l'augmentation de calcium systolique ?



Importance du choix de la configuration du patch-clamp voltage-clamp pour éviter les interférences avec l'homéostasie calcique

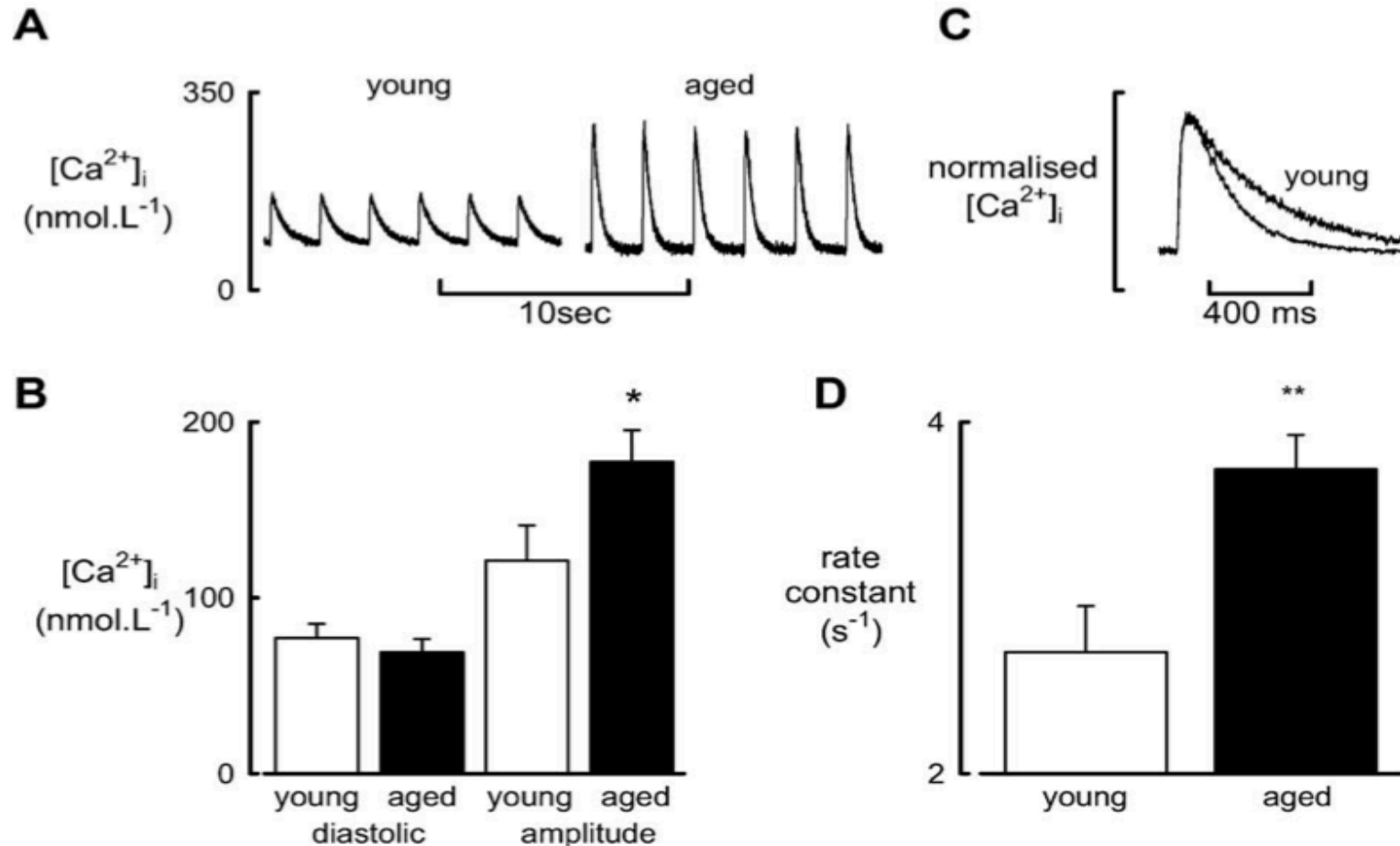


Whole-Cell ruptured patch



Perforated-patch

Perforated patch, K^+ based pipette, voltage-clamp -40 to 0 mV 200 ms duration 0,5Hz



Dibb *et al.*, 2004



L'augmentation d'APD n'explique pas toute l'augmentation du transitoire calcique

Conclusion partielle

Effets sur le calcium systolique toujours présents.

Questions

Quels acteurs sont modifiés ?

SERCA augmentée comme suggéré par l'accélération de la relaxation calcique ?

NCX ?

PMCA ?

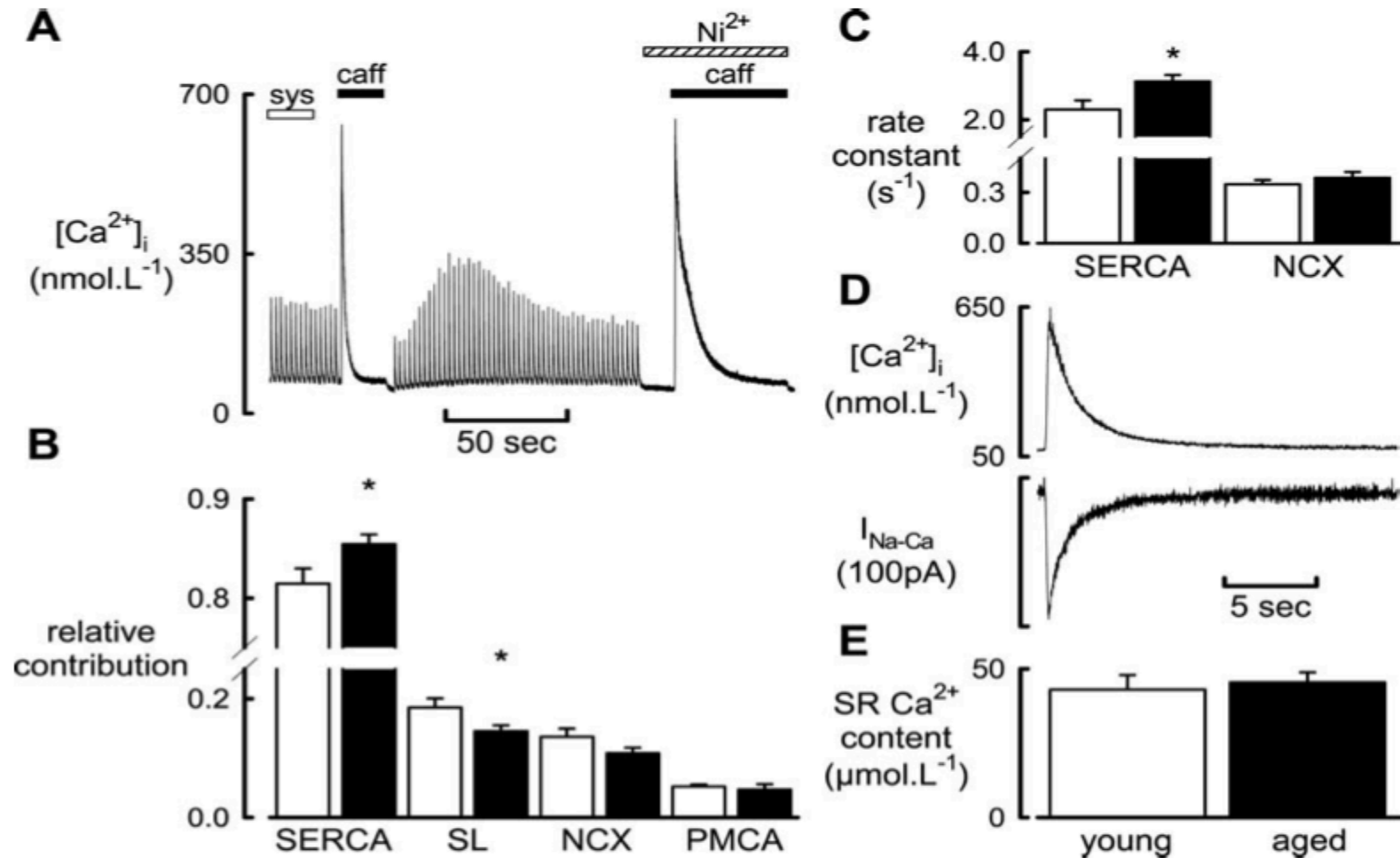
Entrée calcium augmentée ?

Réponses

Blocage de chacun des acteurs pour voir sa participation dans le transitoire:

Caféine: SERCA bloquée et ne reste que PMCA et NCX

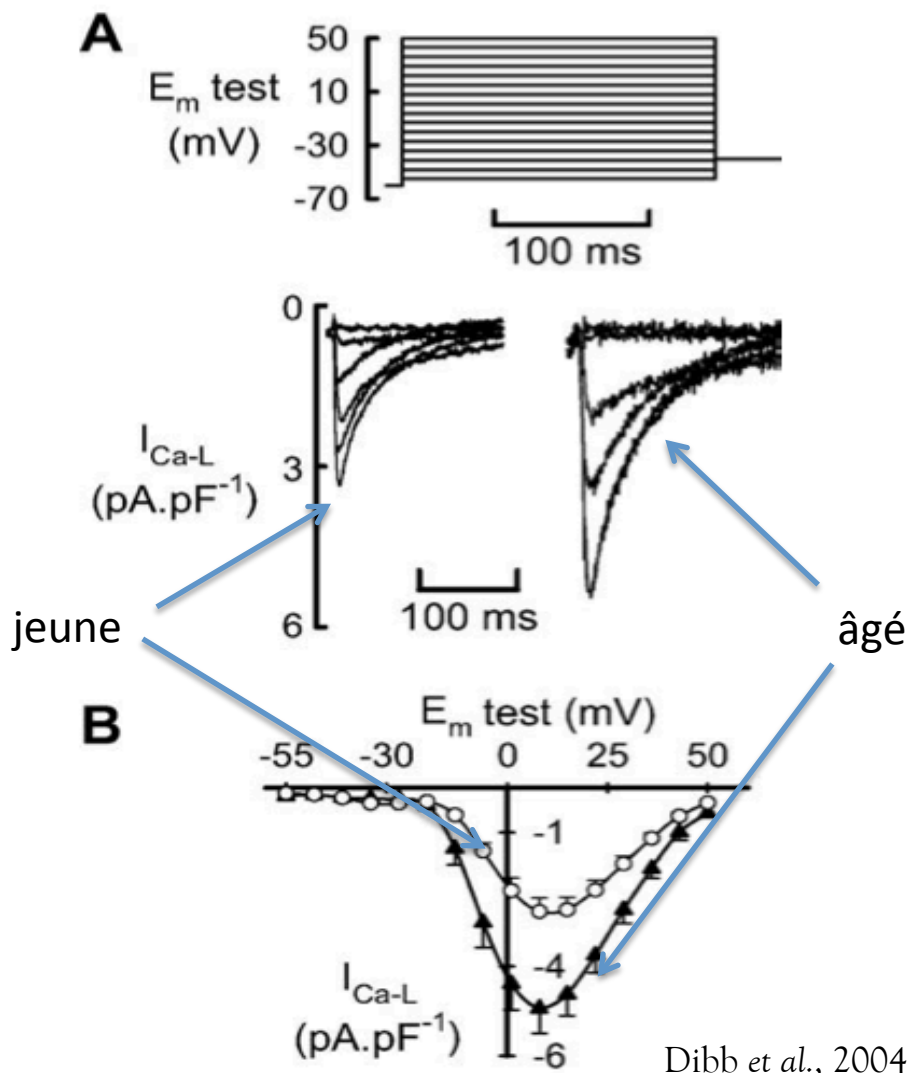
Ni⁺ : NCX bloqué donc avec caféine, il ne reste que PMCA



Dibb et al., 2004

- ↳ Augmentation d'activité de la SERCA avec l'âge et donc la contribution relative à charger le RS à partir du Ca²⁺ du cytoplasme augmente
- ↳ Le contenu du RS en calcium ne change pas (donc augmentation de la fuite par RyR2 ?)

Si le transitoire calcique augmente et le contenu calcique du RS ne change pas, qu'en est-il de I_{CaL} ?



- Les auteurs concluent que I_{CaL} est augmentée
- Du à recrutement plus important de canaux calciques (DHPr)
- Il y aurait augmentation du recrutement de couples DHPr-RyR2
- Il y aurait donc augmentation du transitoire calcique et de la contraction.

CONCLUSIONS GENERALES DE L'ETUDE

Avec l'âge: l'augmentation de I_{CaL} (par un mécanisme restant à préciser) entraîne une augmentation de DPA (pro-arythmique) et une augmentation de la quantité de calcium libéré par le RS bien que la charge en calcium de ce dernier ne change pas (recrutement de couples DHPr-RyR2).

Ces effets sont probablement là pour pallier les augmentations de résistances périphériques (fibrose et vasculaire). Prélude à l'IC si ça ne se maintient pas.

Problème de contradiction avec les études précédentes:

ici augmentation de la contraction alors qu'avant diminution

- Espèce rongeur *vs* mammifère ?
- Différence de genre ?



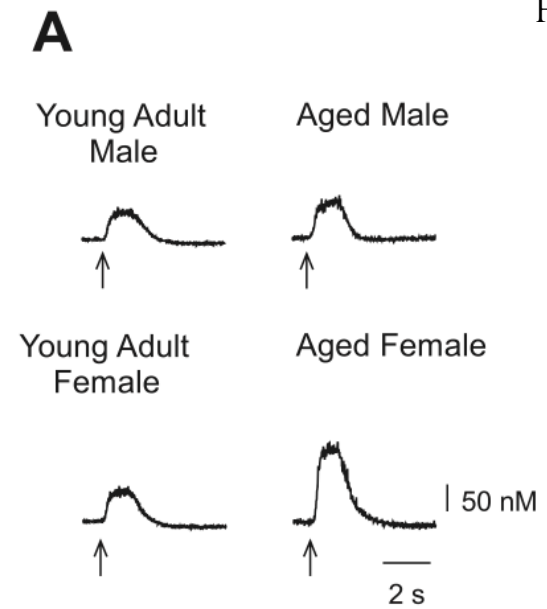
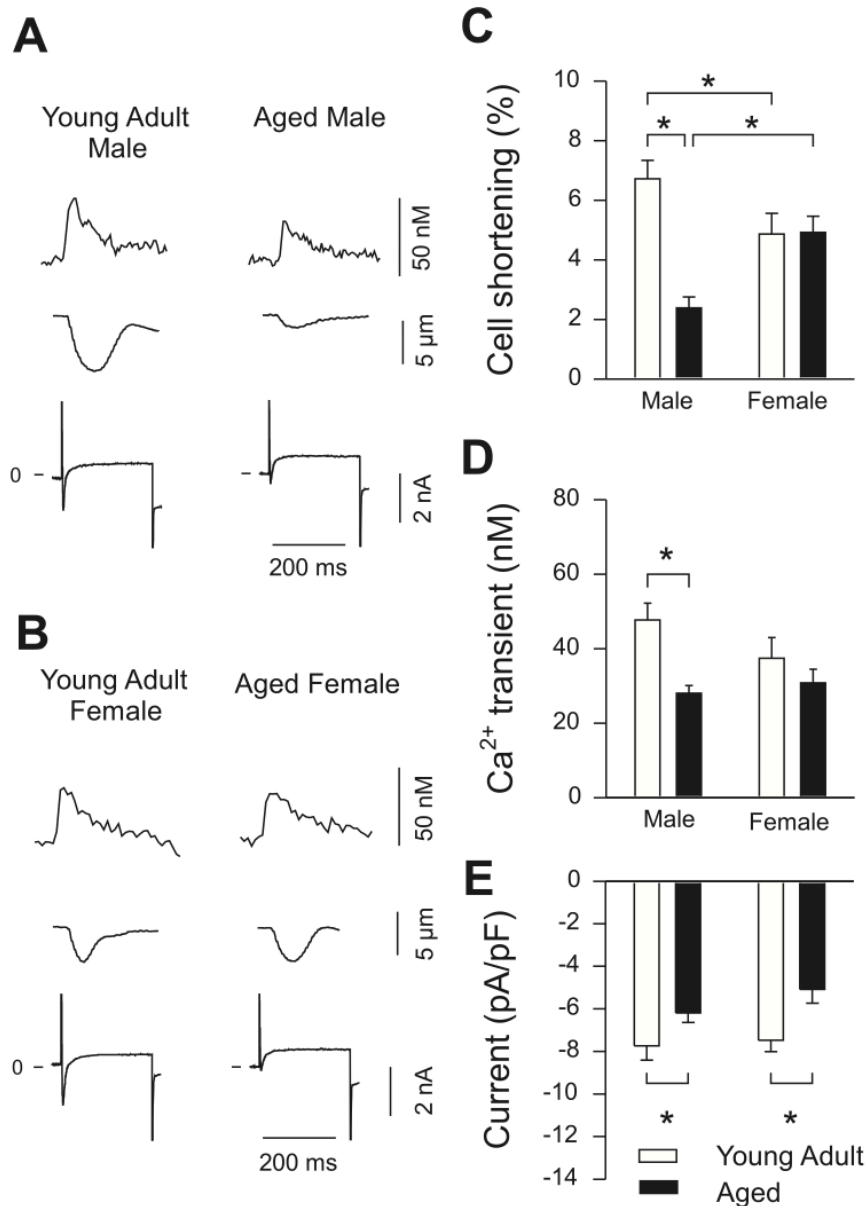
Age-associated changes in excitation-contraction coupling are more prominent in ventricular myocytes from male rats than in myocytes from female rats

Susan E. Howlett

Table 1. *Physical characteristics*

Parameter	Young Male	Aged Male	Young Female	Aged Female
Age, wk	13.4±0.5	108.8±1.9*	14.4±0.8	106.3±0.8*
<i>n</i>	17	20	12	13
Body wt, g	314.2±5.7	405.4±8.2*	183.2±3.1†	295.8±13.8*†
<i>n</i>	17	20	12	13
Cell length, μm	116.7±2.5	146.7±3.7*	111.2±2.1	128.1±2.5*†
<i>n</i>	32	29	17	27
Cell width, μm	21.8±0.6	27.4±0.9*	21.9±1.2	22.8±0.9†
<i>n</i>	32	29	17	27
Cell area, μm ²	2557.1±96.9	4081.9±147.6*	2403.1±127.3	2906.8±114.8*†
<i>n</i>	32	29	17	27
Capacitance, pF	168.9±9.1	187.2±9.4	156.8±7.8	170.0±8.3
<i>n</i>	19	23	17	16

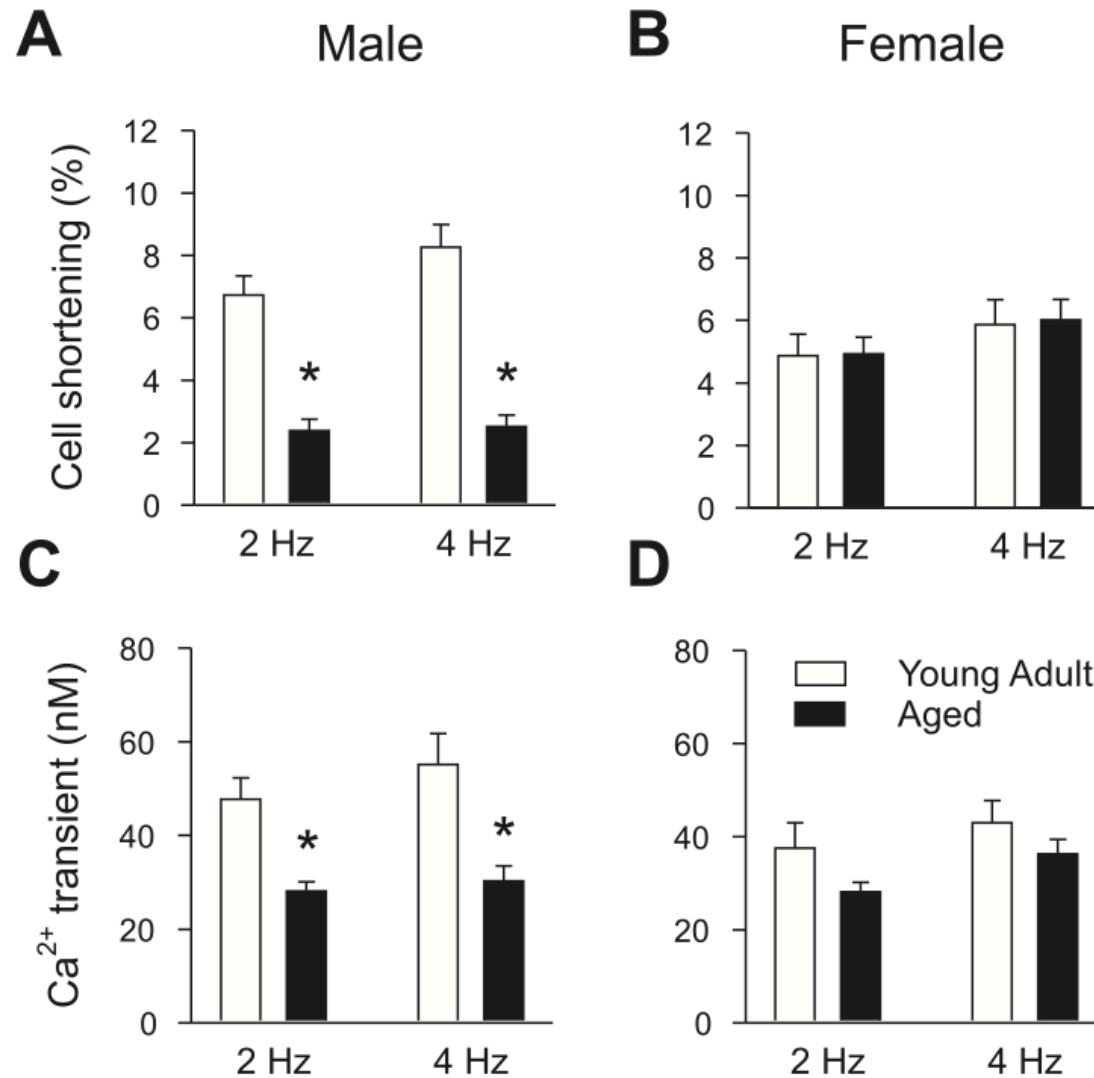
Values are means ± SE; *n*, number of animals in each group. *Significantly different from young animal; †significantly different from male animal at the same age.



➡ Chez les mâles et les femelles, il y a diminution du courant calcique (différent brebis)

➡ Chez les mâles, le contenu en Ca²⁺ du RS ne change pas avec l'âge alors qu'il augmente chez les femelles

Adaptation à la fréquence



Howlett, 2010

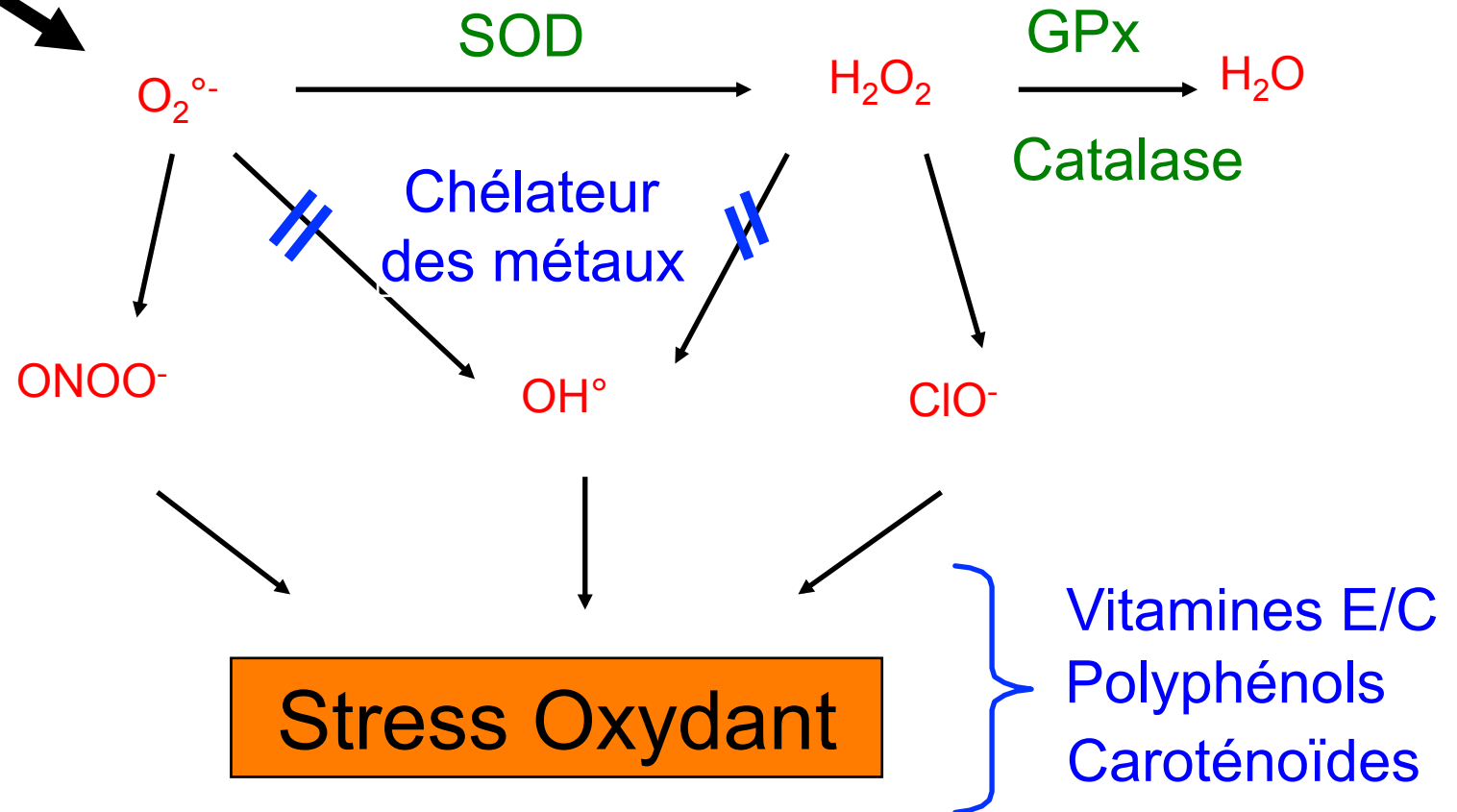
➡ L'adaptation à la fréquence est perdue chez le mâle âgé, pas chez la femelle

**Une diminution des défenses
antioxydantes...**

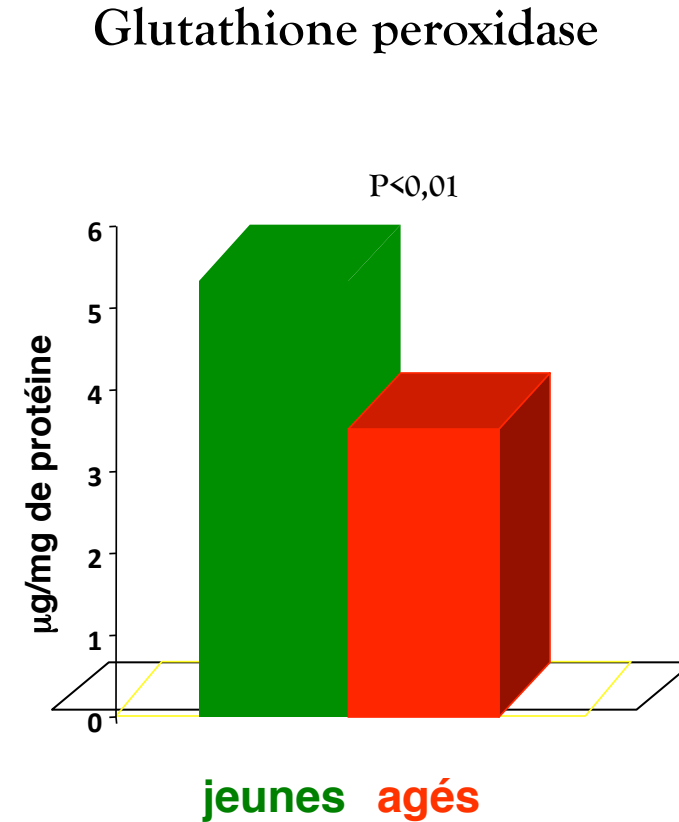
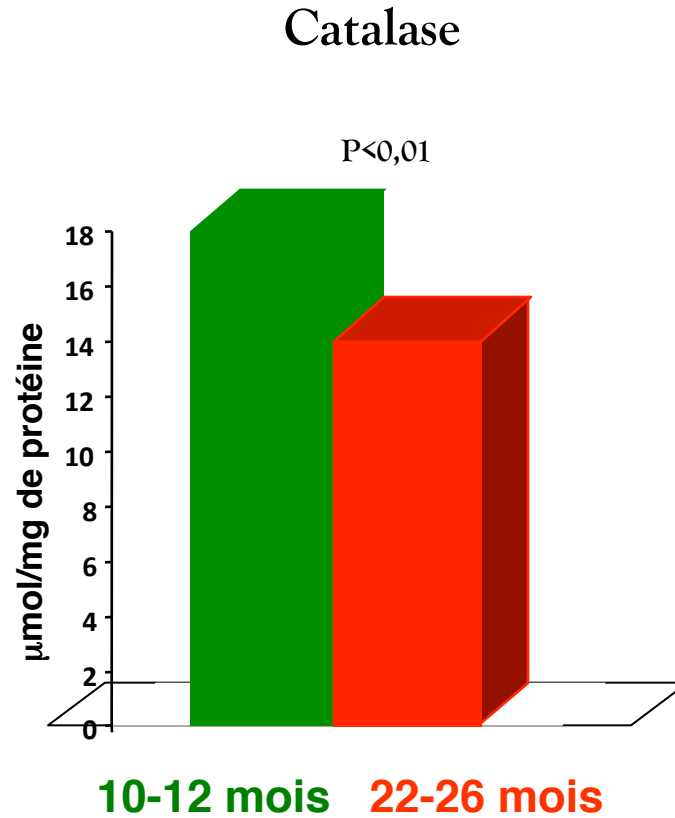
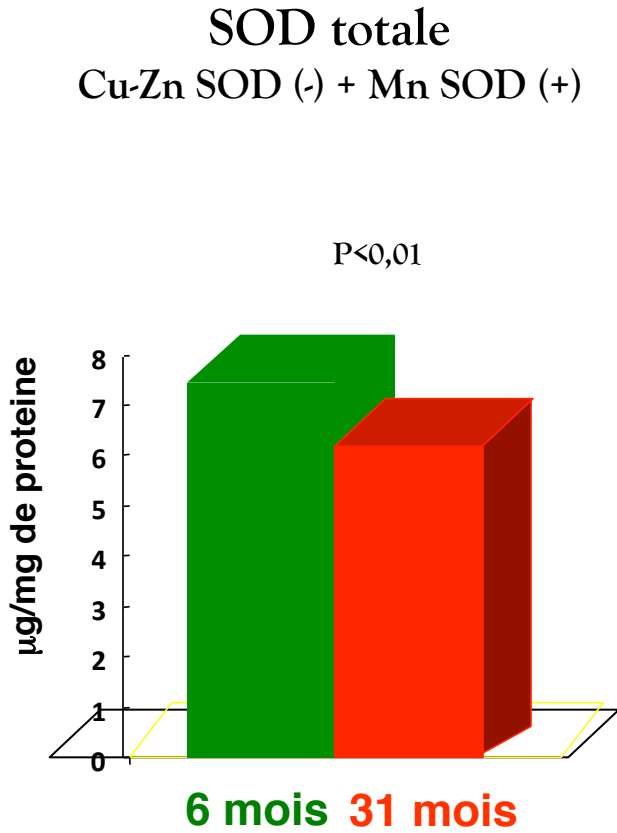
**et une augmentation du stress
oxydant**

Stress oxydatif et défenses anti-oxydantes

Production
d'anion superoxyde



Défenses antioxydantes



Van der Loo *et al.*, 2005; Xia *et al.*, 1995; Davidov *et al.*, 2003

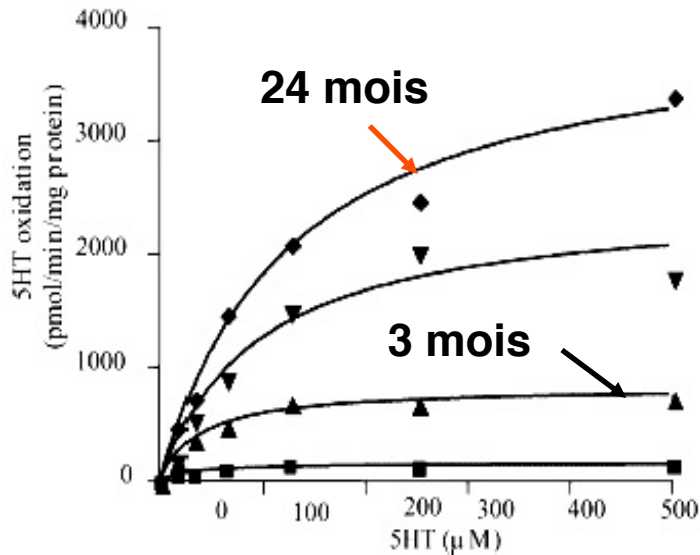
➡ diminution des défenses anti-oxydantes enzymatiques avec l'âge

Stress oxydant

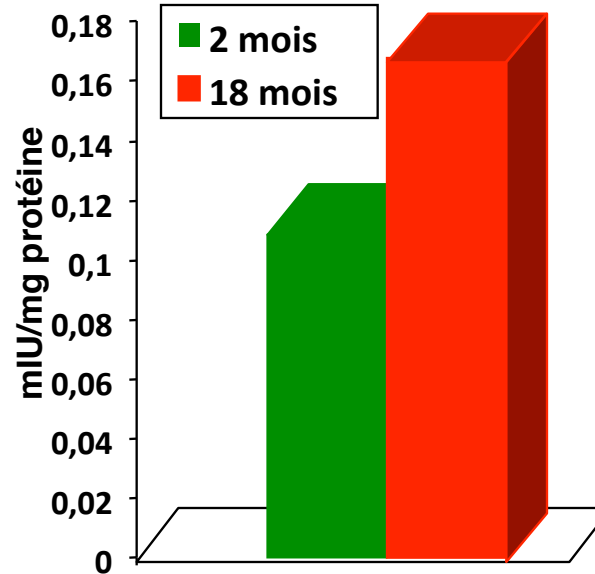
Production H_2O_2

Xanthine oxydase

Activité de la
Monoamine Oxydase A

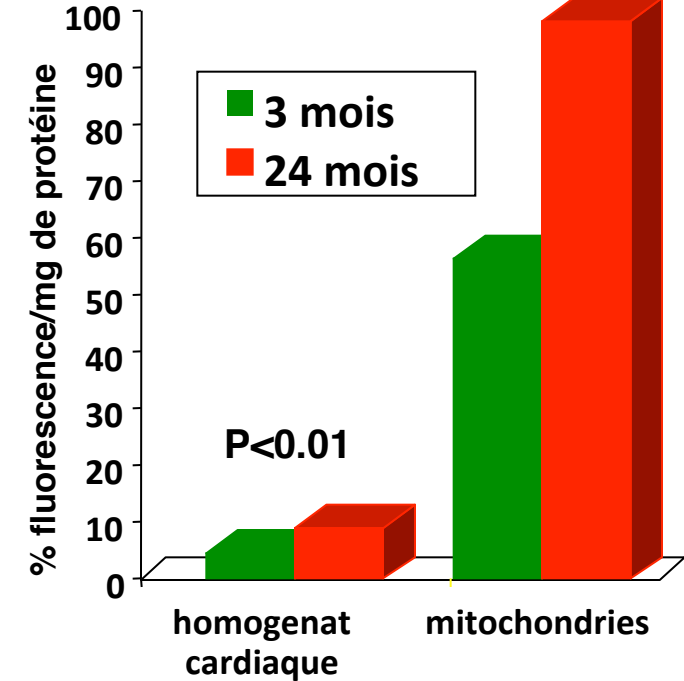


P<0.01



Accumulation de lipofuscine

P<0.01

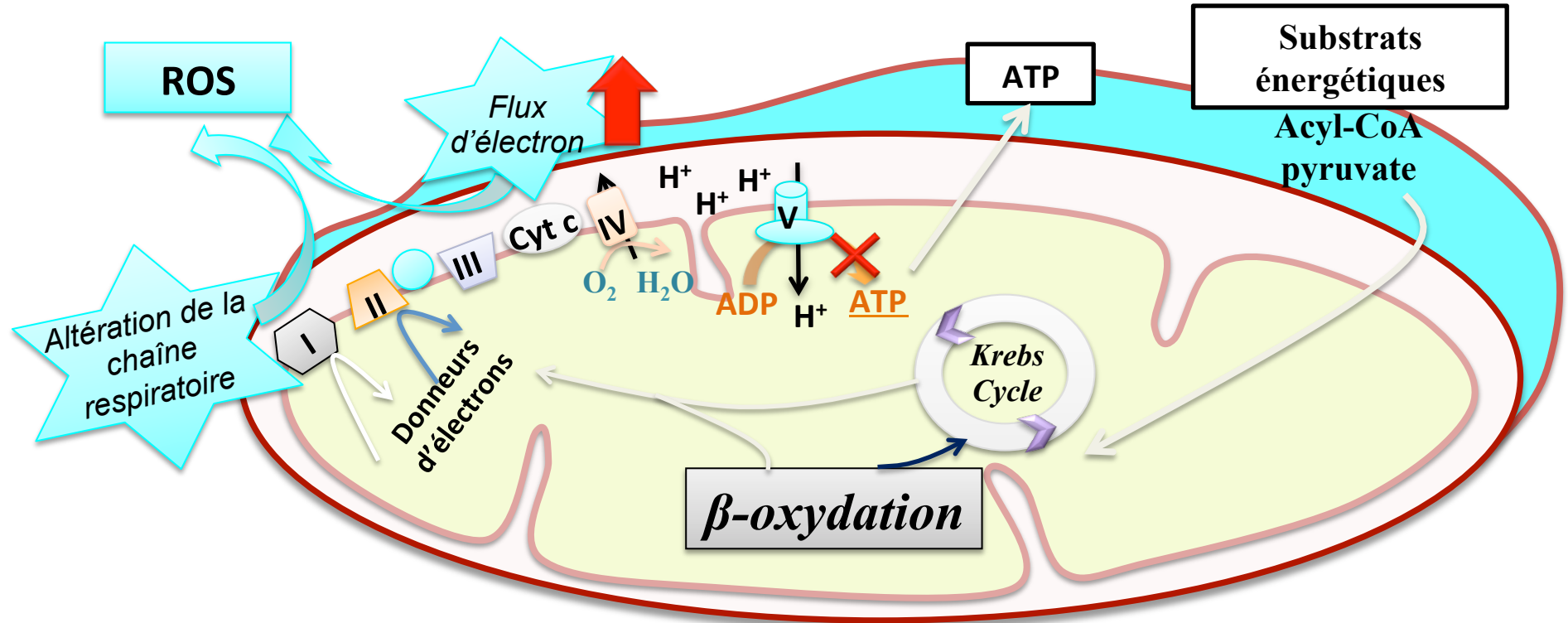


Maurel *et al.*, 2003; Muscari *et al.*, 1996; Shinohara *et al.*, 2000

➡ augmentation du stress oxydant avec l'âge

Comment expliquer toutes ces observations ?

Hypothèse sur l'importance des mitochondries dans le vieillissement du coeur



- Le cœur est très consommateur d'ATP
- Des radicaux libres sont constamment produits par la respiration mitochondriale (physiologiquement 0,2 à 2% de l'O₂ consommé est converti en anion superoxide O₂⁻)
- Nombreux systèmes antioxydants (mCAT, GPx, SOD, etc...)

Hypothèse sur importance de l'axe:

Télomère



P53




PGC

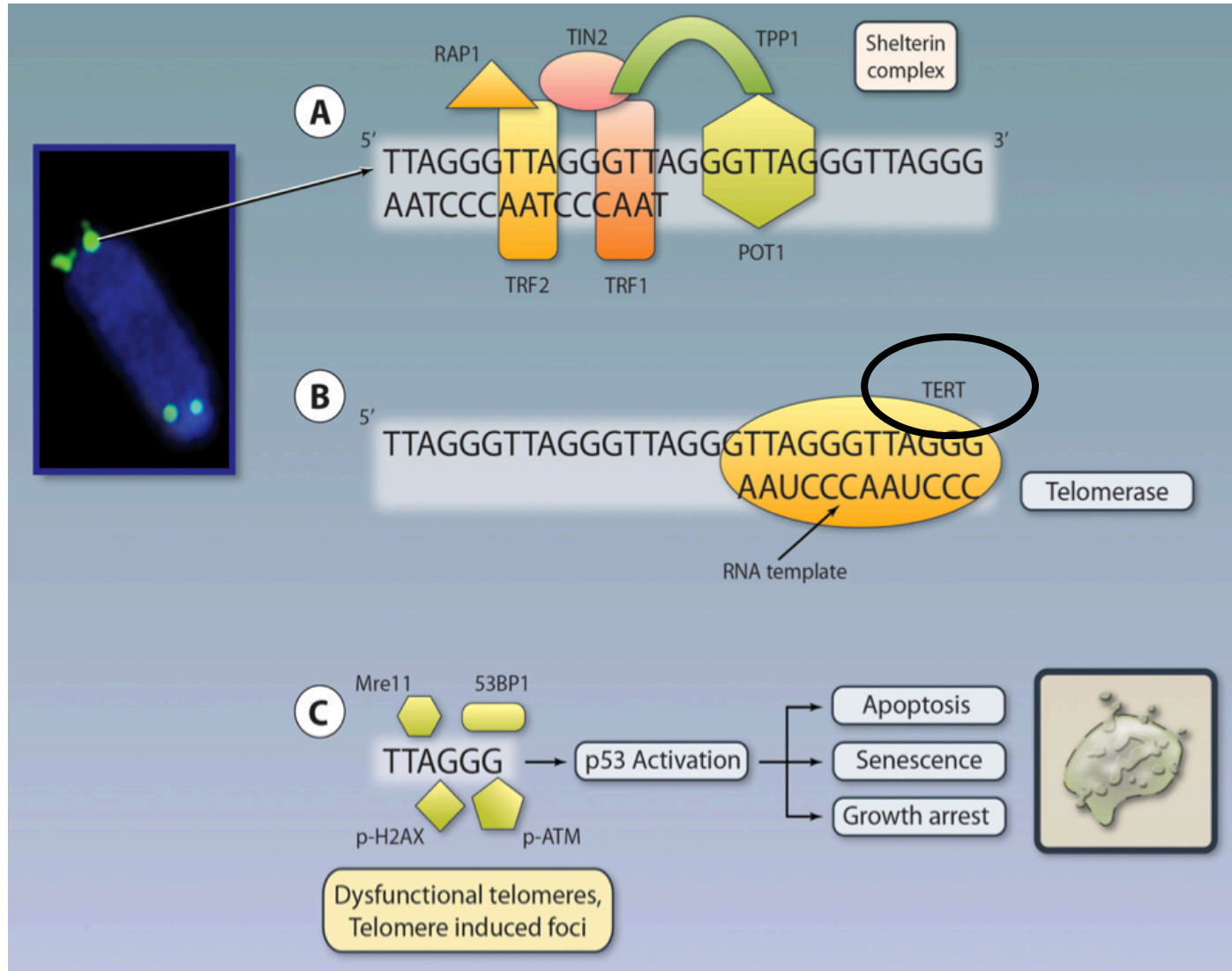
(Peroxisome proliferator-activated receptor Gamma Coactivator 1 α et 1 β)



Dysfonction mitochondriale

- La dérégulation mitochondriale peut générer 10 fois plus d' H_2O_2 qu'un organe normal !!
- En présence de métaux réducteurs comme le fer et le cuivre (qui augmentent avec l'âge, au-moins chez les rongeurs), l' H_2O_2 se transforme en radical hydroxyl ($\cdot\text{OH}$) très actif (réaction de Fenton et Haber-Weiss).
- L'ADN mitochondrial est plus sensible à l'oxydation car pas protégé par les histones et un système de réparation de l'ADN moins efficace que dans le noyau  beaucoup plus de mutations sont observées dans l'ADNm que dans l'ADNn.
- Pas d'intron dans l'ADNm donc risque accru que les mutations touchent un gène et donc que la phosphorylation oxydative soit moins efficace avec diminution de la production d'ATP et augmentation de la production de ROS.

Bref rappel sur les télomérase :



Moslehi et al., 2012

TERT= telomerase reverse transcriptase qui permet le maintien de la longueur du télomère.

Télomère et dysfonction mitochondriale: preuve du concept

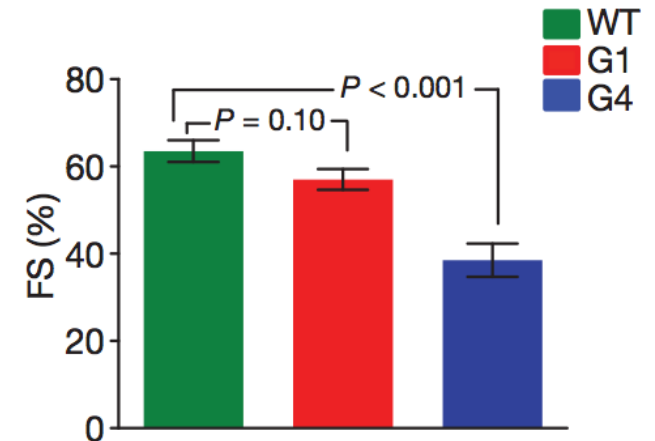
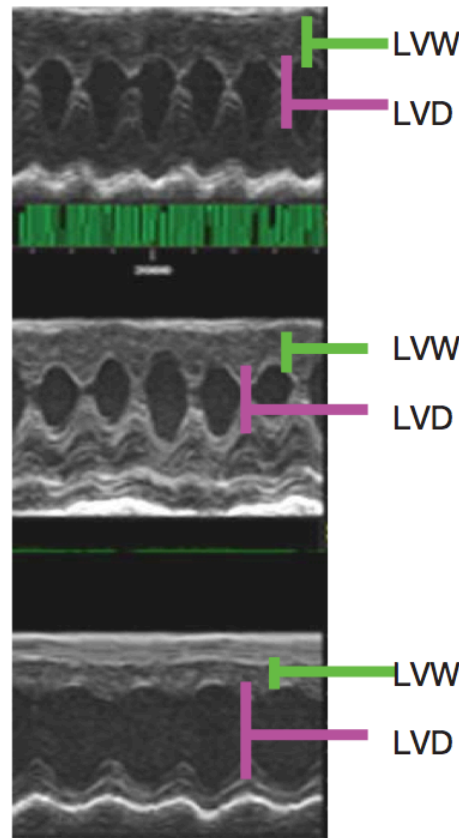
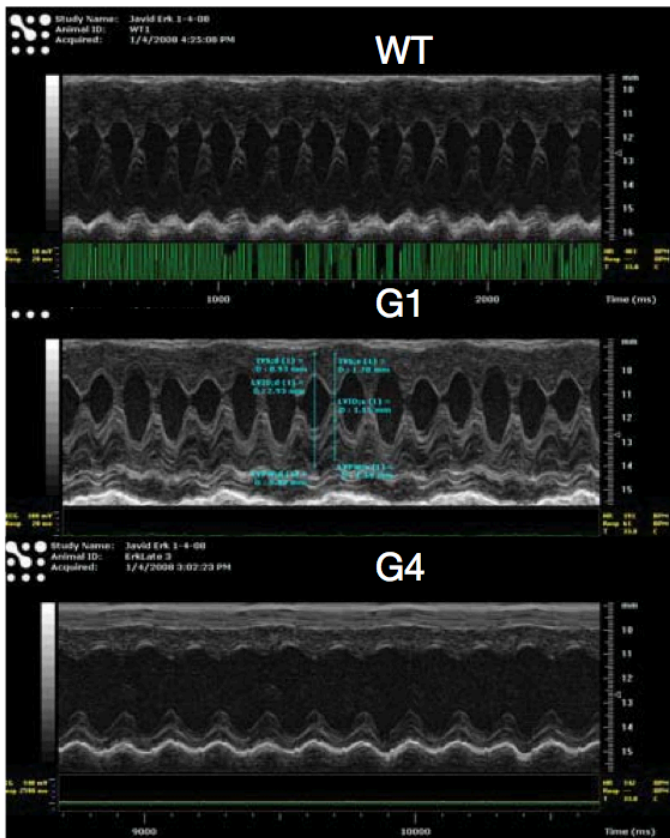
Souris *tert*^{-/-} = télomérase non fonctionnelle



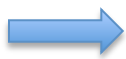
G1 = télomères globalement intacts



G4 = forte dysfonction des télomères



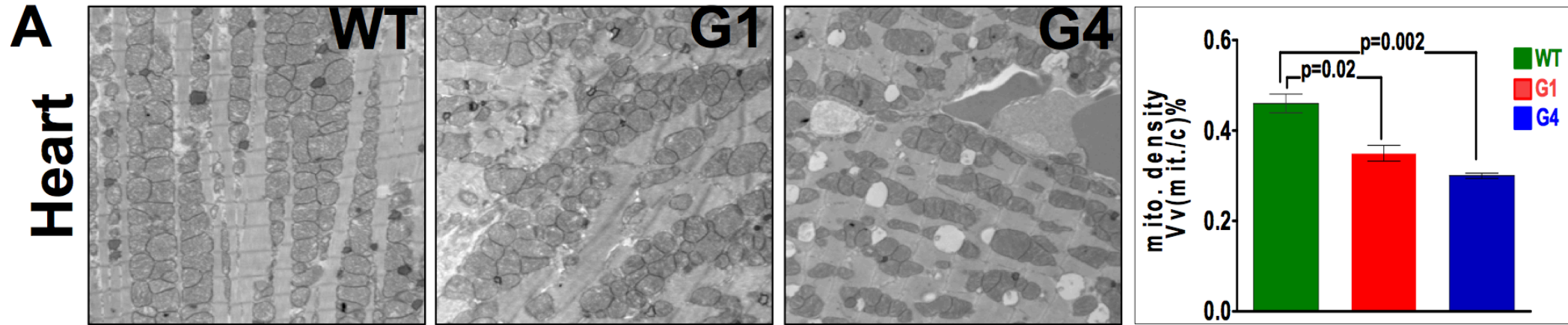
Sahin *et al.*, 2011



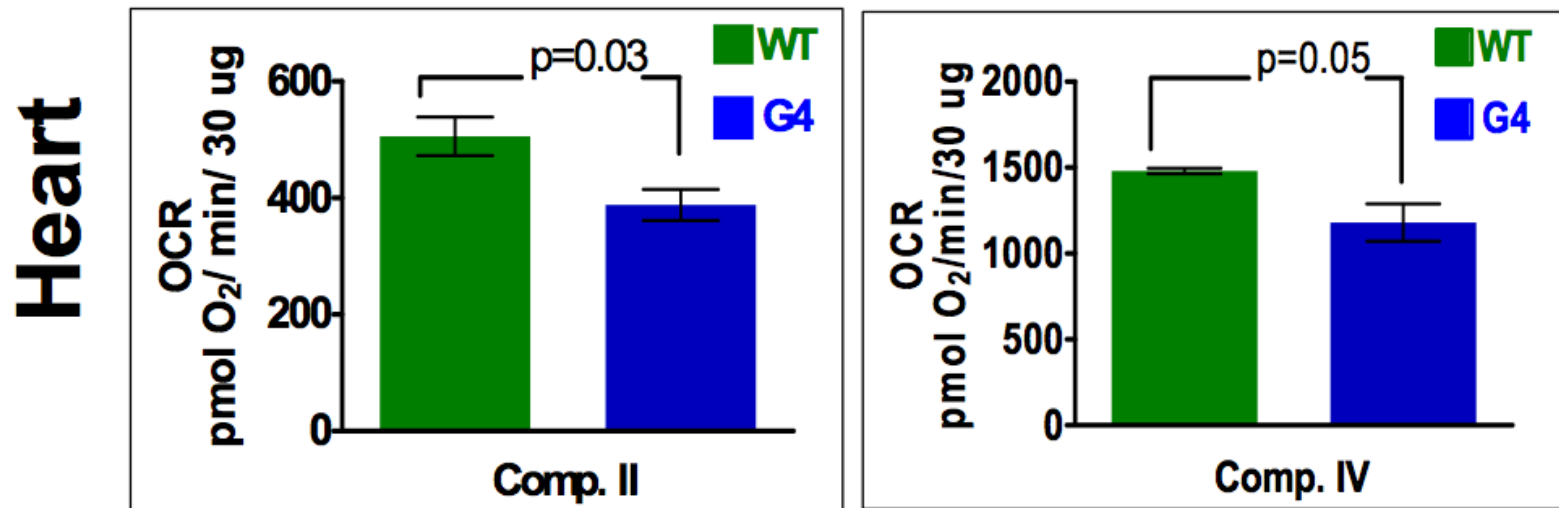
Les souris G4 présentent une cardiopathie dilatée avec diminution de la fonction contractile

Téломères et mitochondries

Sahin et al., 2011

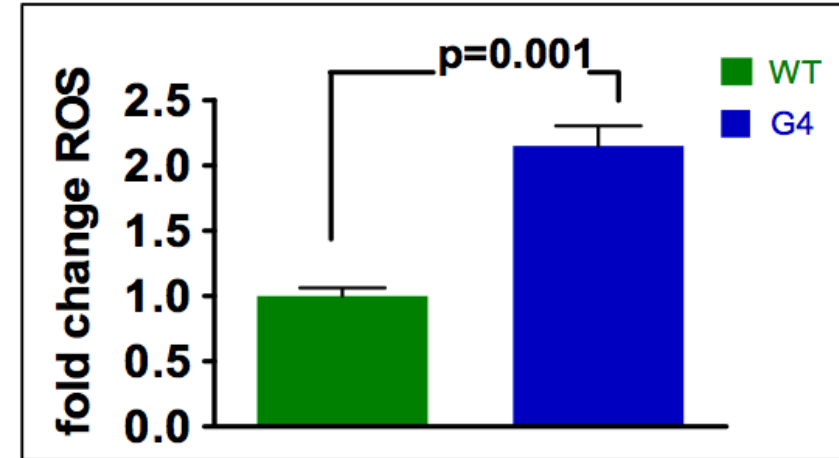
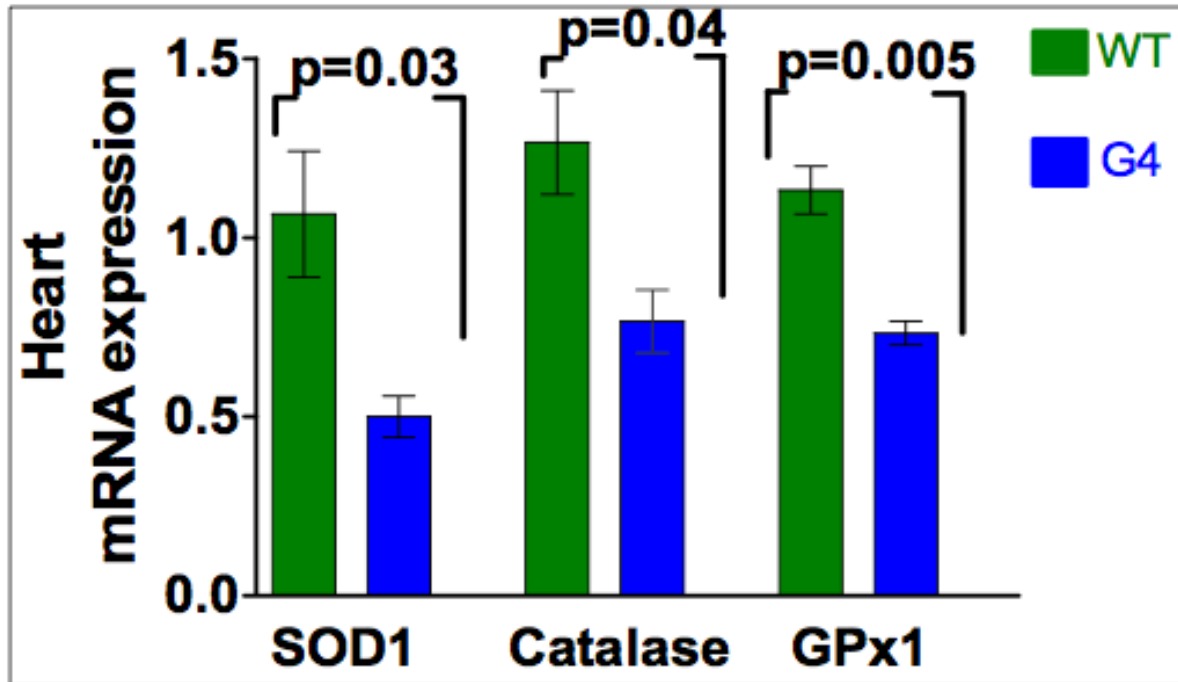


Le raccourcissement des télomères est associé à une diminution de la densité mitochondriale



La respiration des mitochondries isolées est réduite chez les G4

Télomères et ROS mitochondriaux



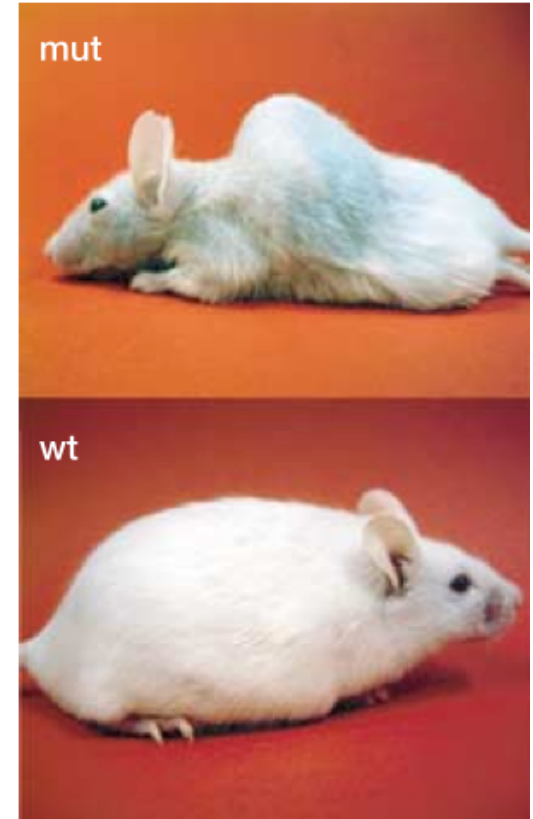
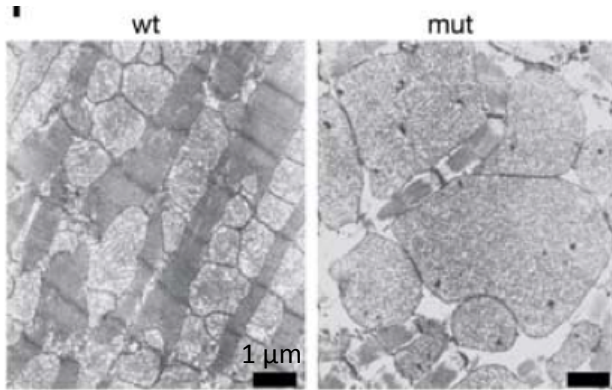
Sahin *et al.*, 2011

Les capacités anti-oxydantes enzymatiques diminuent et la production de ROS mitochondriaux augmentent chez les

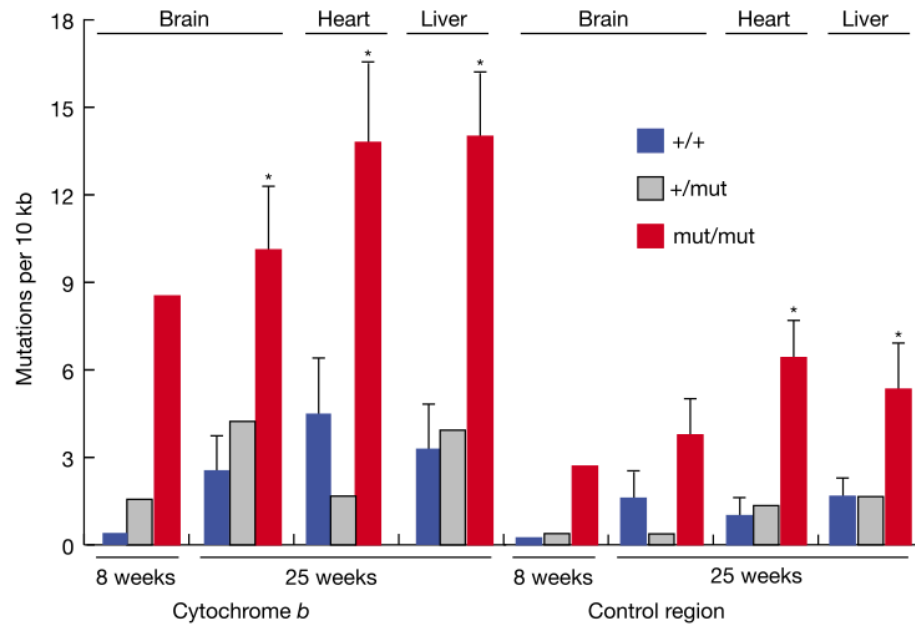
G4

Les ROS augmentent les mutations de l'ADNm. Lien avec l'âge ?

Souris mut: souris ayant perdu la capacité de réparer les mutations de l'ADNm

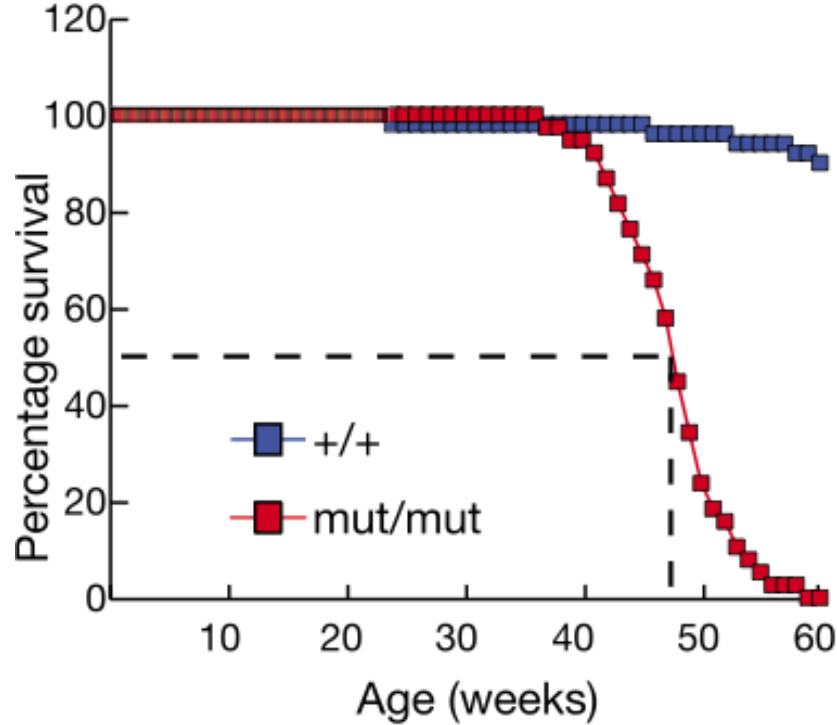


Trifunovic et al., 2004



Les souris mutées accumulent des mutations dans l'ADNm et possèdent des caractéristiques phénotypiques du vieillissement

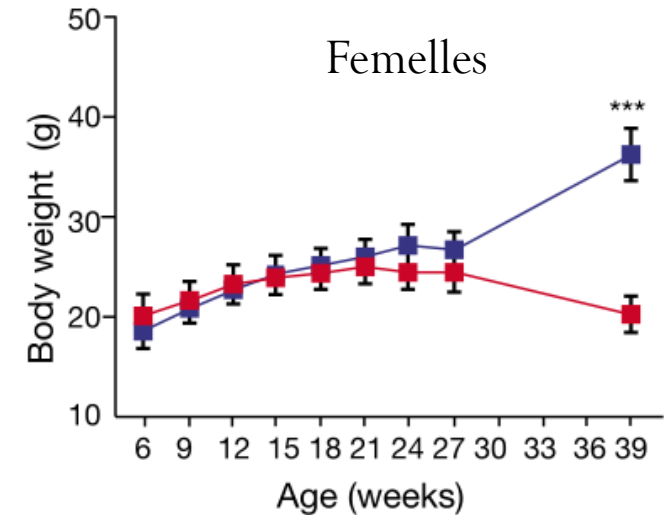
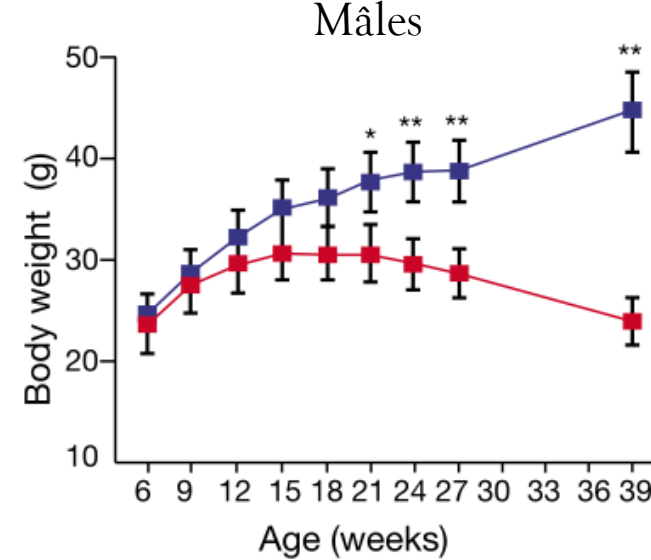
Les ROS augmentent les mutations de l'ADNm. Lien avec l'âge ?



Trifunovic et al., 2004

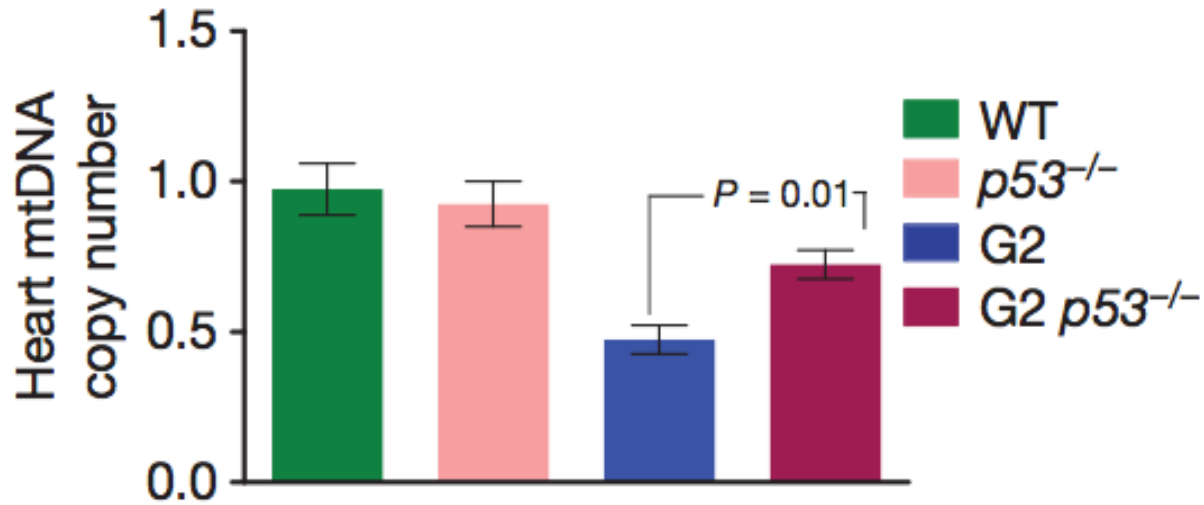
L'espérance de vie des souris mut est réduite.

L'effet sur le poids de mut est genre-dépendant.

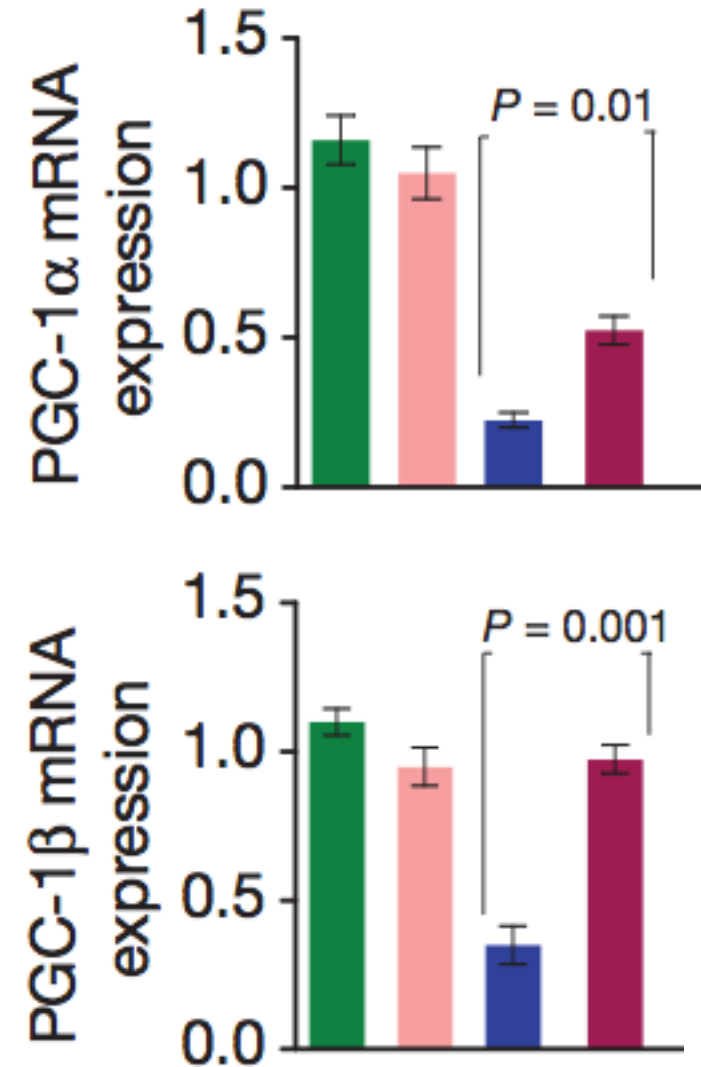


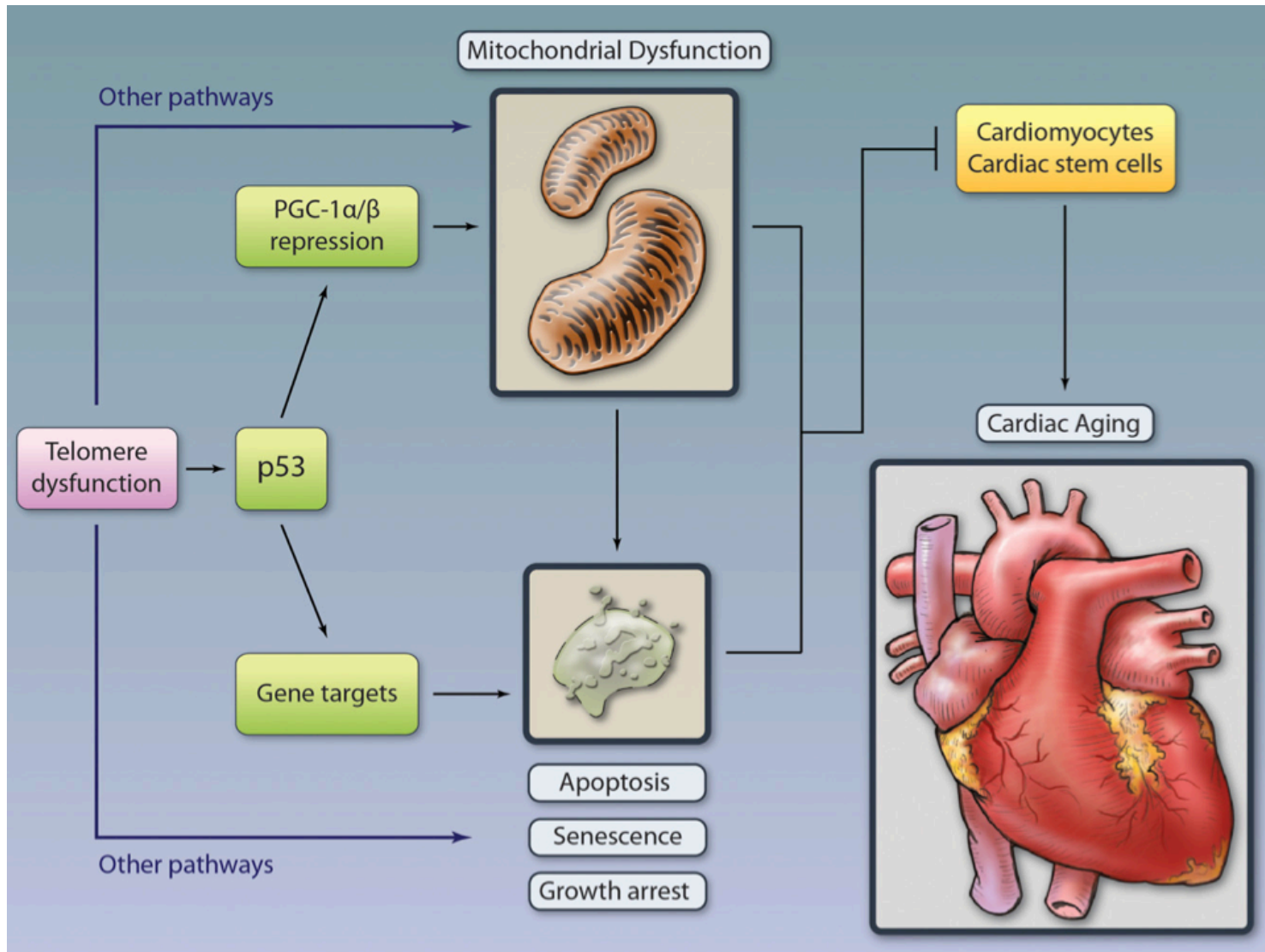
L'axe télomère - p53 - PGC

Souris *Terc*^{-/-} G2: mêmes dysfonctions des télomères que *Terc*^{-/-} G4



P53 est directement responsable de la diminution de PGC-1 α et PGC-1 β ce qui expliquerait la diminution du nombre de mitochondries



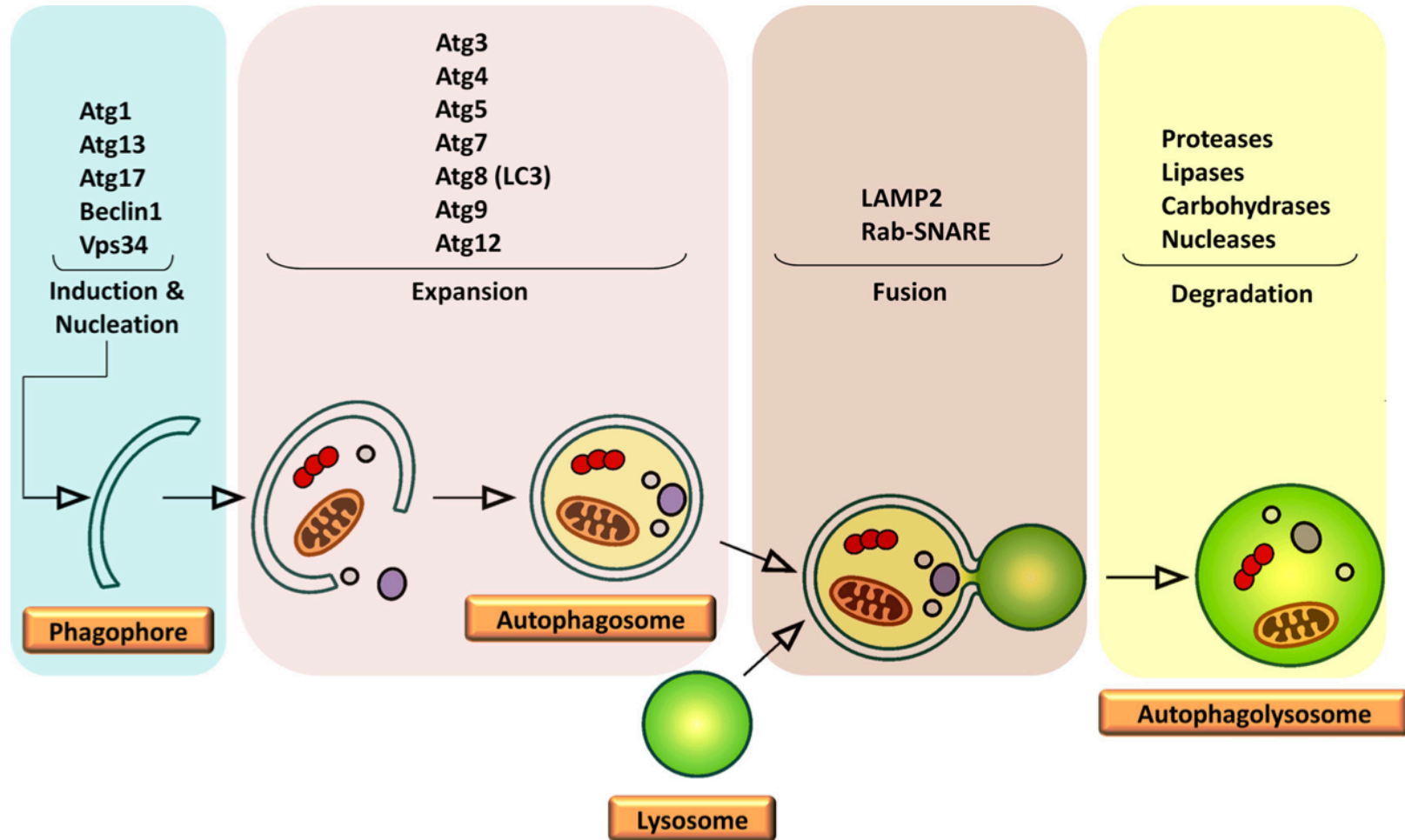


Moslehi et al., 2012

Cependant, la preuve du rôle primordial des mitochondries dans le vieillissement cardiaque ne sera apportée que lorsqu'on pourra prévenir les mutations de l'ADNm et observer un allongement de l'espérance de vie en bonne santé (Dutta *et al.*, 2012).

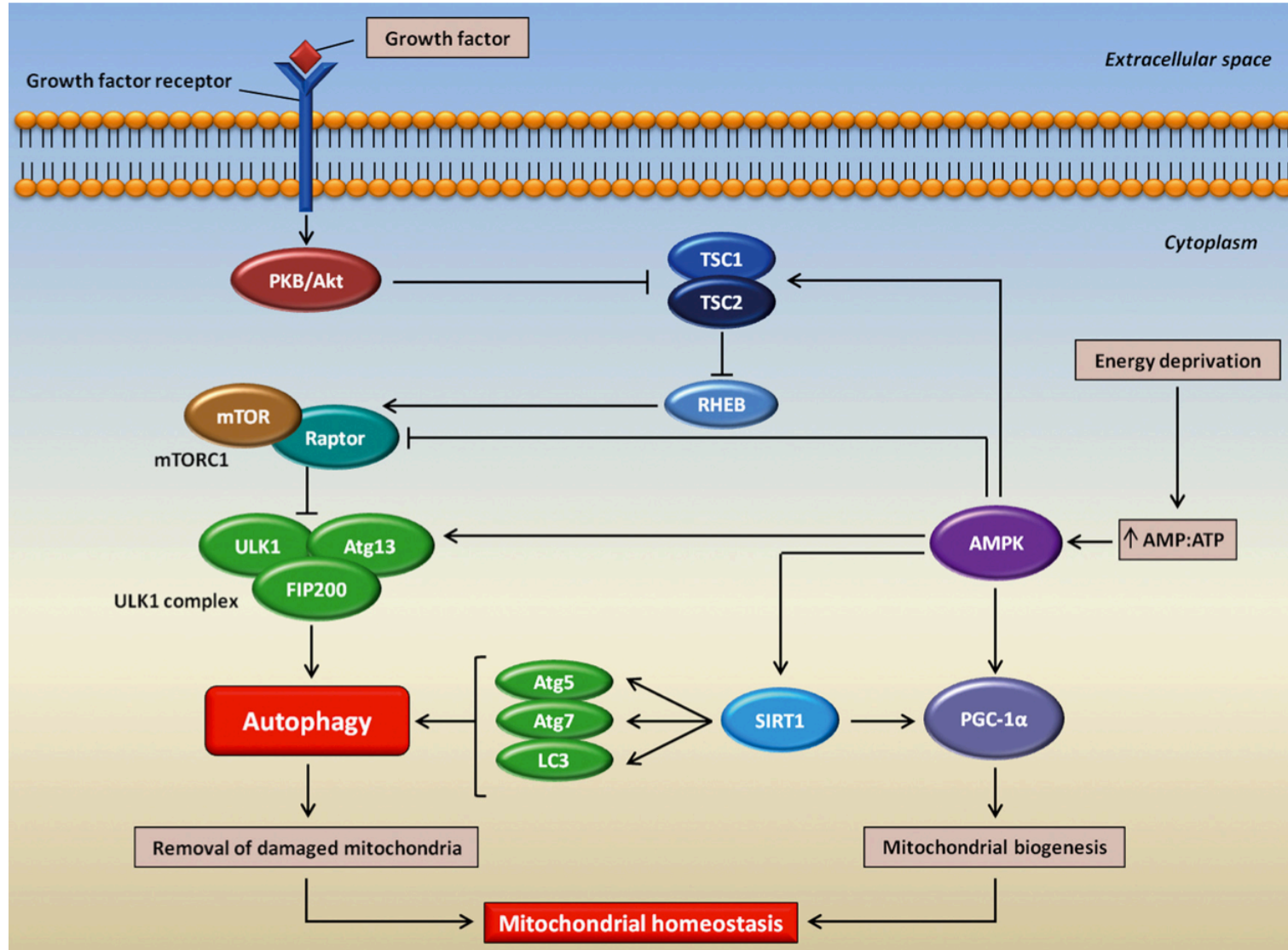
Autre dérégulation mitochondriale: l'autophagie

Autophagie: recyclage des molécules et organites intracellulaires défectueux



Des facteurs de stress sont inducteurs de l'autophagie (infection, hypoxie, ROS, ...).
Le jeûne est le stimulus le plus fort pour induire l'autophagie.

L'autophagie participe à la régulation de l'homéostasie mitochondriale en fonction des apports alimentaires



Quelles sont les mitochondries éliminées par autophagie (mitophagie) ?

Les cellules cardiaques sont des cellules qui peuvent vivre des dizaines d'années (peu de renouvellement postmitotiques) et qui sont très actives métaboliquement



Importance de maintenir un pool de mitochondries fonctionnelles et d'éliminer celles potentiellement toxiques

La mitophagie est un phénomène très sélectif qui vise à éliminer les mitochondries qui fonctionnent mal ou les mitochondries surnuméraires

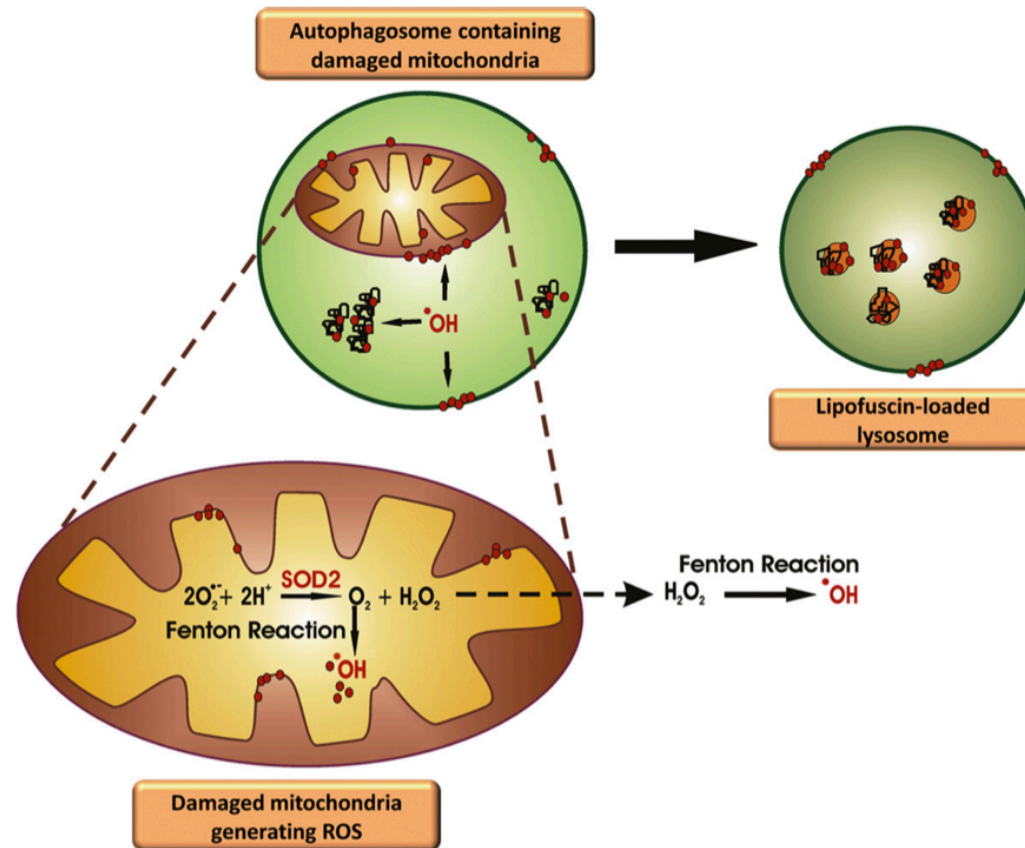


La perte du potentiel mitochondrial ($\Delta \Psi_m$) semble être un facteur d'induction

Cependant, ces données viennent d'expériences faites sur des cellules hépatocytaires. On ne sait rien pour le cœur.

Comment l'autophagie est-elle dérégulée avec l'âge ?

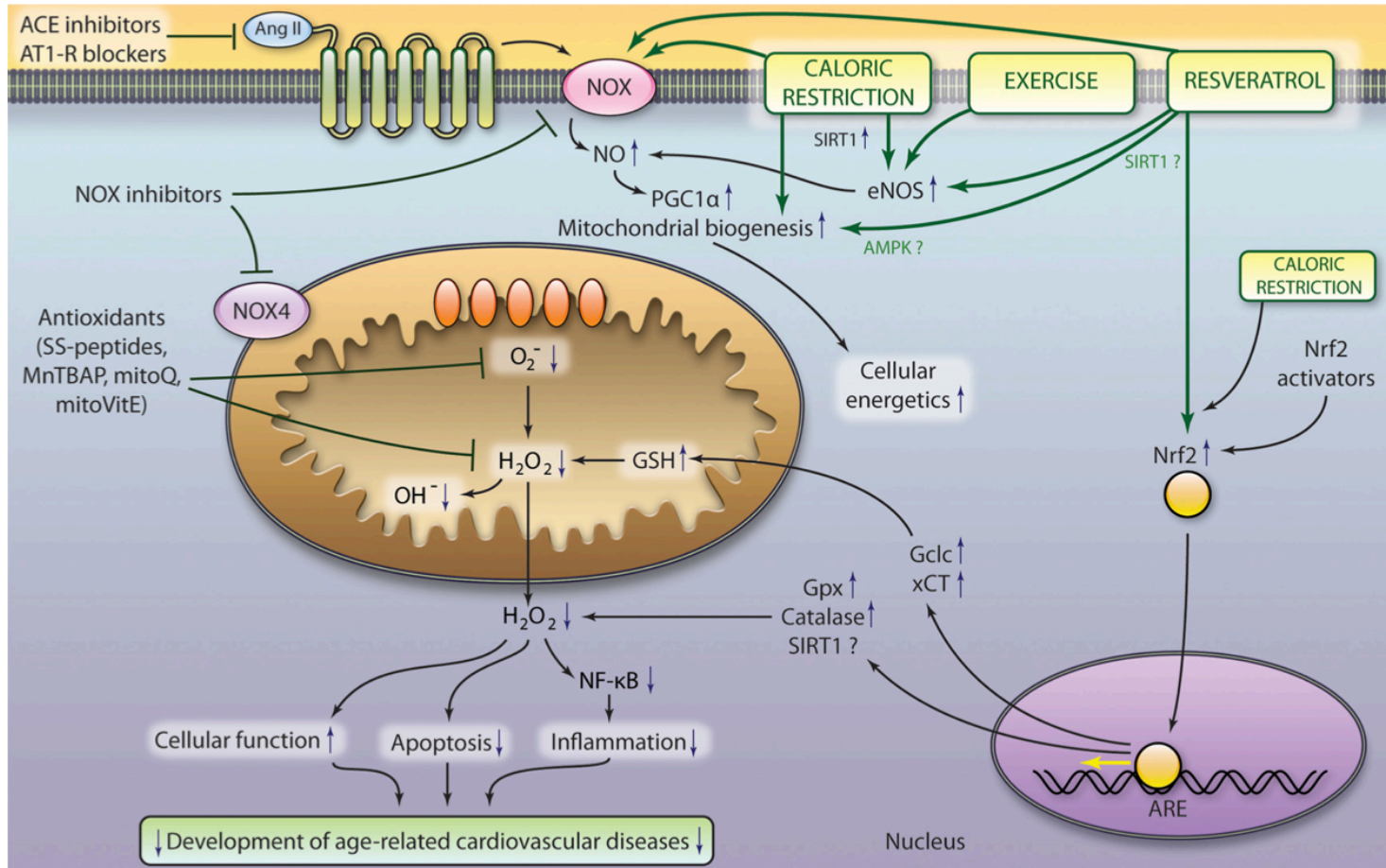
Hypothèse actuelle: l'axe mitochondrie - lysosome ou la théorie de l'accumulation des déchets



➔ L'autophagie devient déficiente avec l'âge

➔ Diminution du nombre de mitochondries efficaces donc diminution de l'ATP et augmentation du stress oxydant ➔ dysfonctionnement cellulaire

Peut-on « soigner » le vieillissement ?

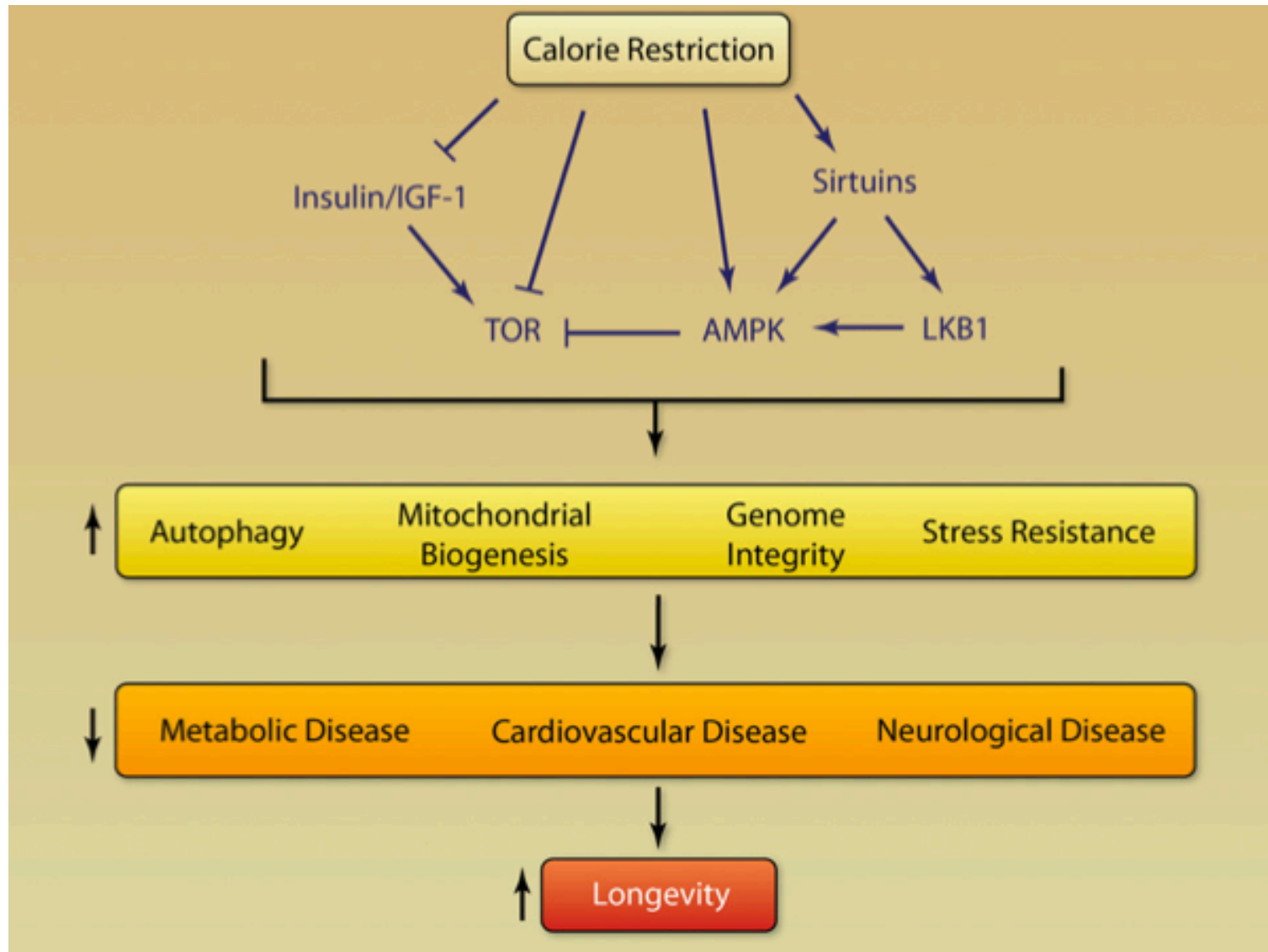


Dai et al., 2012

Hypothèses: les ACE inhibiteurs et antagonistes des récepteurs à l'angiotensine-1 seraient bénéfiques
Le resvératrol à faible dose serait anti-vieillissant (et l'inverse à forte dose)

Certitudes: - la restriction calorique
- l'exercice

Les voies de signalisation impliquées dans la restriction calorique



Les voies de signalisation impliquées dans l'activité physique

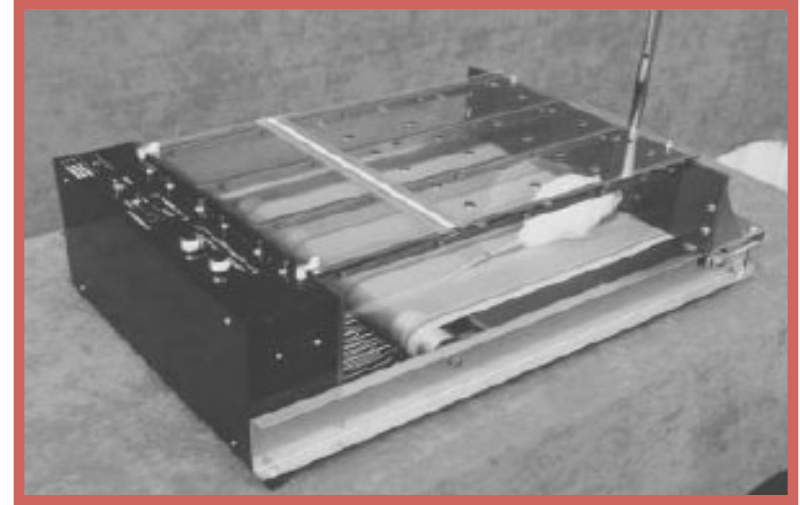
Etudes expérimentales

- Entraînement à la course
- Entraînement à la nage

Exemple de protocole d'entraînement

Tapis roulant pour rongeurs

Pente de 5%



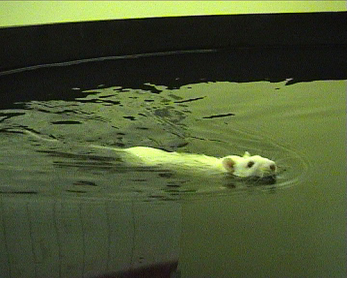
Session de préentraînement

Semaine 1: 5 jours/sem., 5 min/jour, 10 m/min

Sessions d'entraînement

Semaines 2-6: 5 jours/sem., augmentation progressive de la durée d'entraînement pour atteindre 60 min/jour, 16 m/min

Semaines 7-12: 5 jours/sem., 60 min/jour, 16 m/min



Echocardiographie

Rats de 2 et 21 mois

Entraînement à la nage de 21 à 23 mois: 5j/sem,
15 à 90 min/j progressivement
8 semaines
température 35-37°C

	Sedentary Young Group	Sedentary Aged Group	Trained Aged Group
Left ventricular			
End-diastolic diameter, mm	7.17±0.13	8.99±0.39*	10.19±0.26*†
End-systolic diameter, mm	4.46±0.12	6.69±0.33*	6.61±0.18*
Fractional shortening, %	37.9±0.8	24.8±1.0*	35.4±0.9†
Ejection fraction, %	75.8±0.9	59.0±1.2*	72.4±1.0*†
Stroke volume, µl	282.7±12.4	466.8±55.1*	722.2±11.4*†
Heart rate, beats/min	275.7±5.7	276.1±8.2	248.3±8.4*†

Values are means ± SE; $n = 7$ rats per group. * $P < 0.05$, significantly different vs. sedentary young rats; † $P < 0.05$, significantly different vs. sedentary-aged rats.

➔ Amélioration de la fonction ventriculaire gauche

Remodelage ?



MHC et entraînement (nage)

mRNA

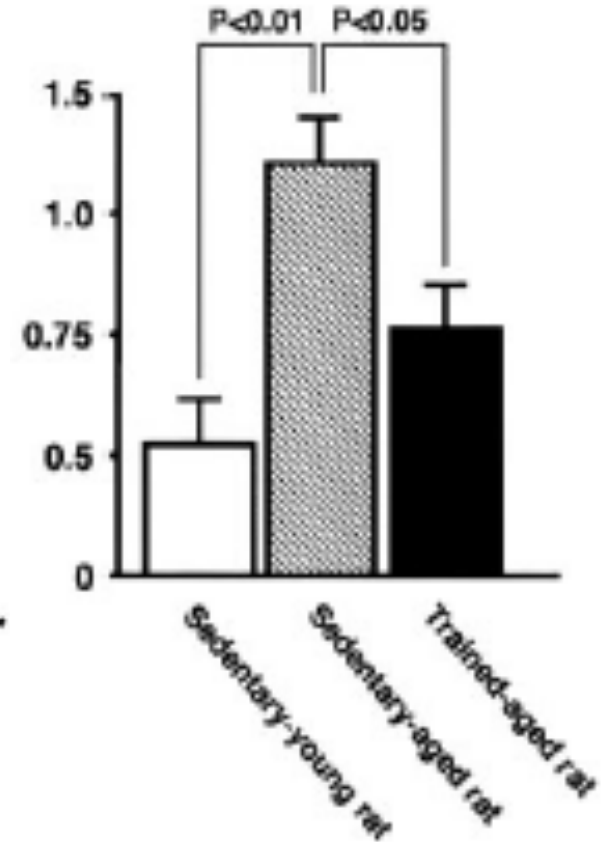
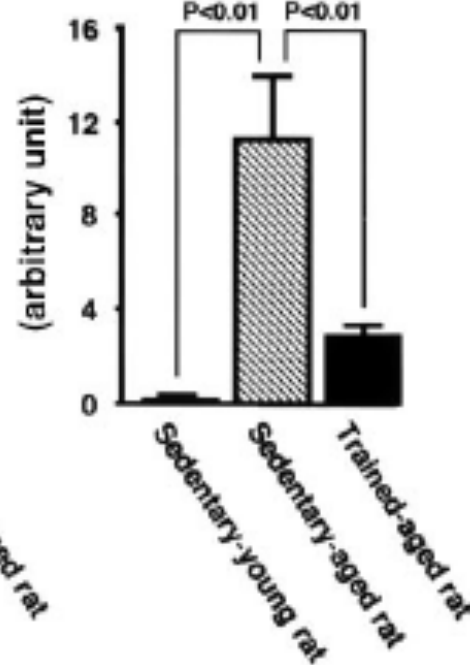
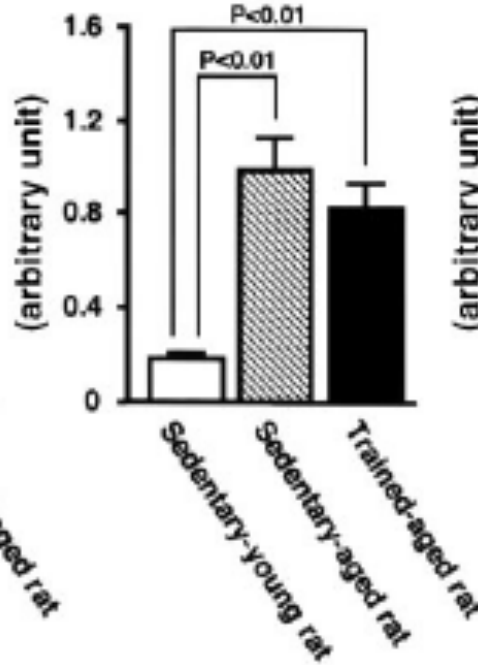
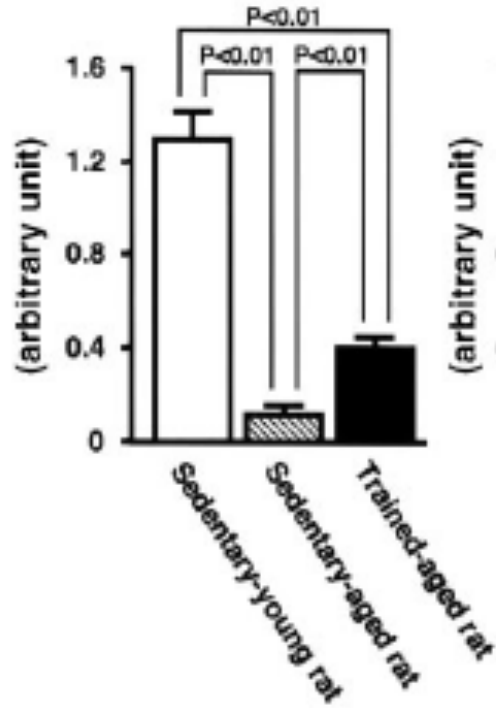
PROTÉINE

α MHC

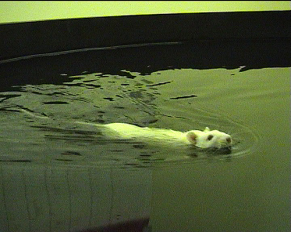
β MHC

β/α MHC

β/α MHC

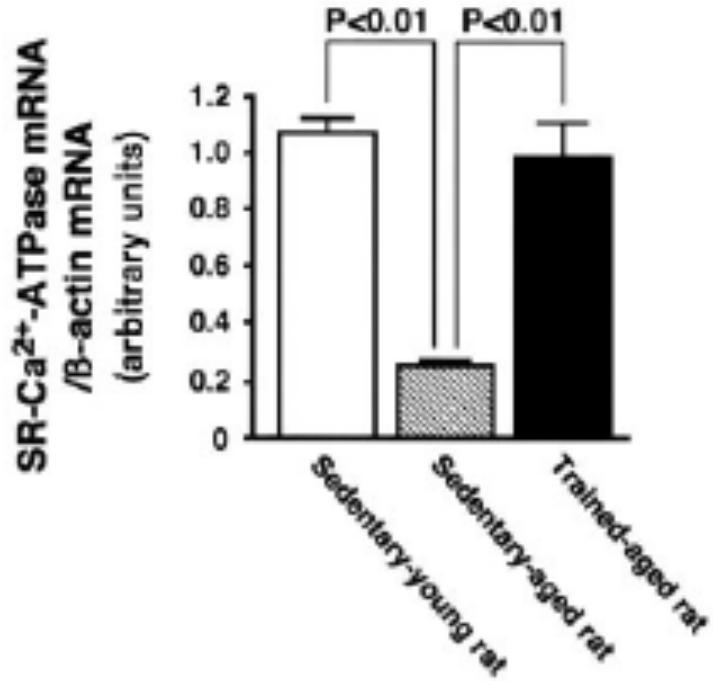


Réexpression (mRNA et protéine)
de l'isoforme α

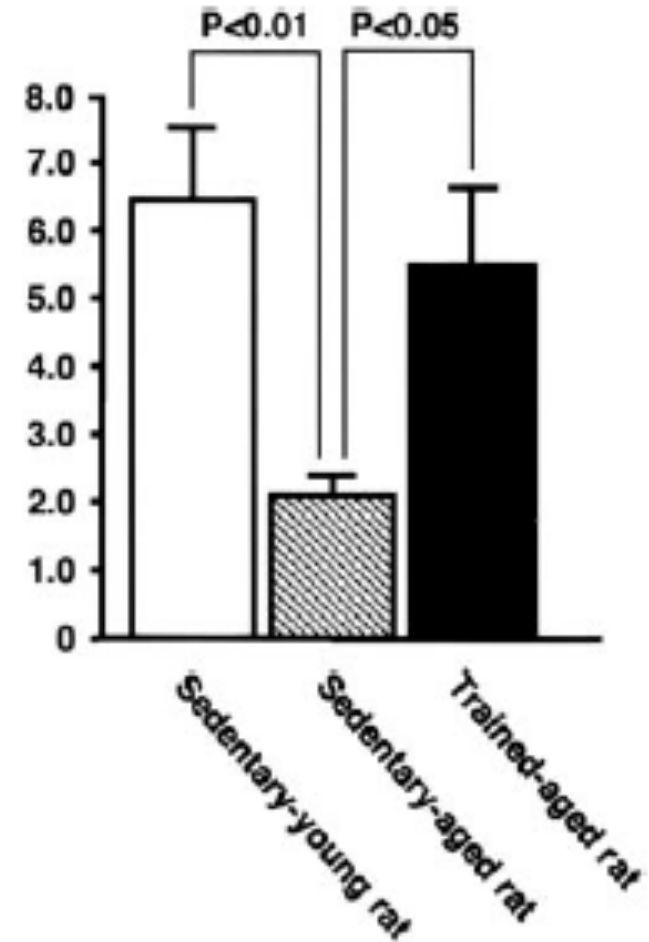


SERCA et entraînement (nage)

mRNA



PROTÉINE

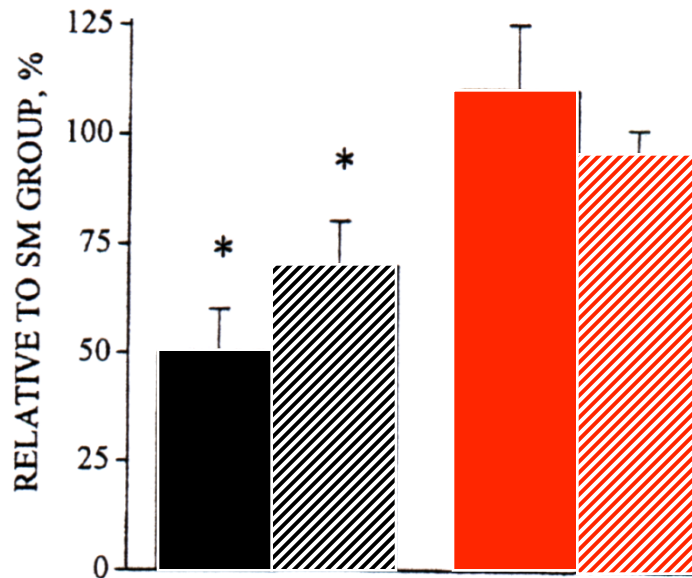


➡ Réexpression (mRNA et protéine) de SERCA

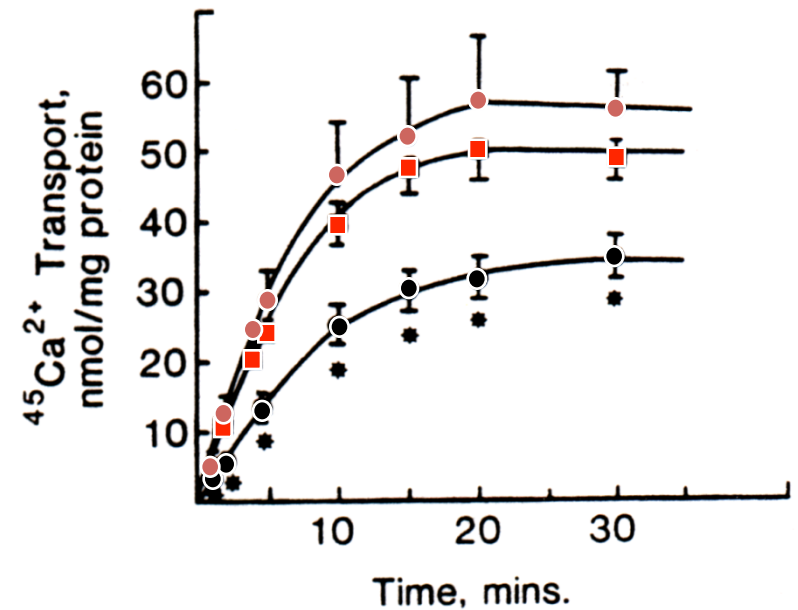


Ca²⁺-ATPase du RS et exercice (course)

Entraînement sur tapis roulant (pente 5%, 16m/min, 60min/j, 5j/sem; 4-6 sem.)



24 mois sédentaires ■ SERCA mRNA ▨ SERCA protéine
24 mois entraînés ■ SERCA mRNA ▨ SERCA protéine



● 11-12 mois sédentaires
● 24 mois sédentaires
■ 24 mois entraînés

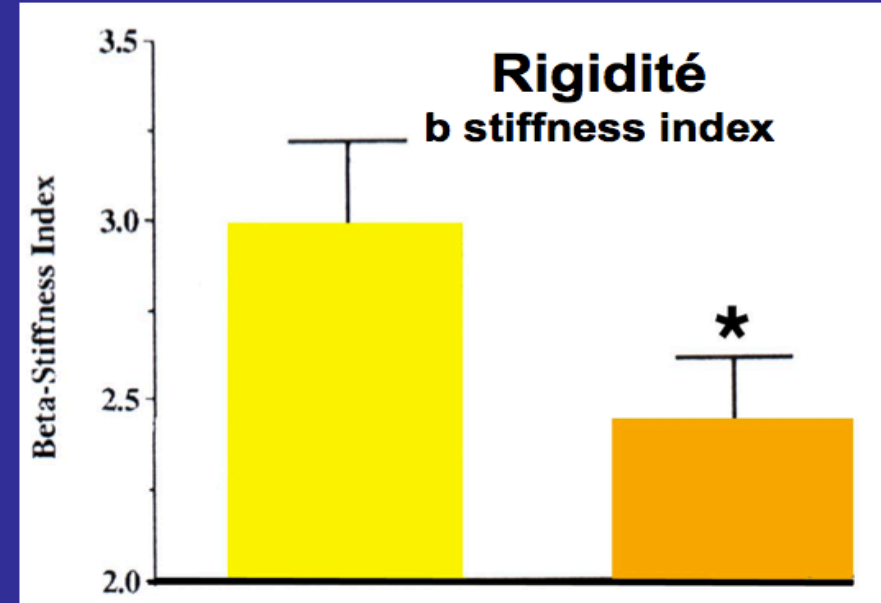
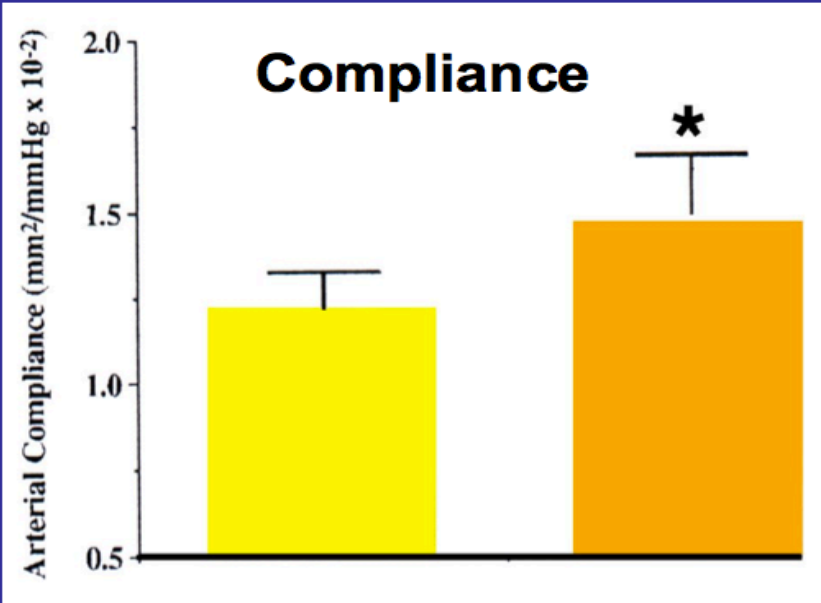


Effets de la course comparable à la nage: exercice physique

Effets de l'exercice sur la fonction cardiovasculaire

Compliance, rigidité artérielle et exercice chez l'homme

Sujets de 53 ± 2 ans



avant

après

avant

après

Entraînement $13,5 \pm 1$ semaines

$5,3 \pm 0,2$ j/sem.

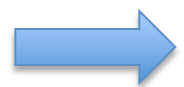
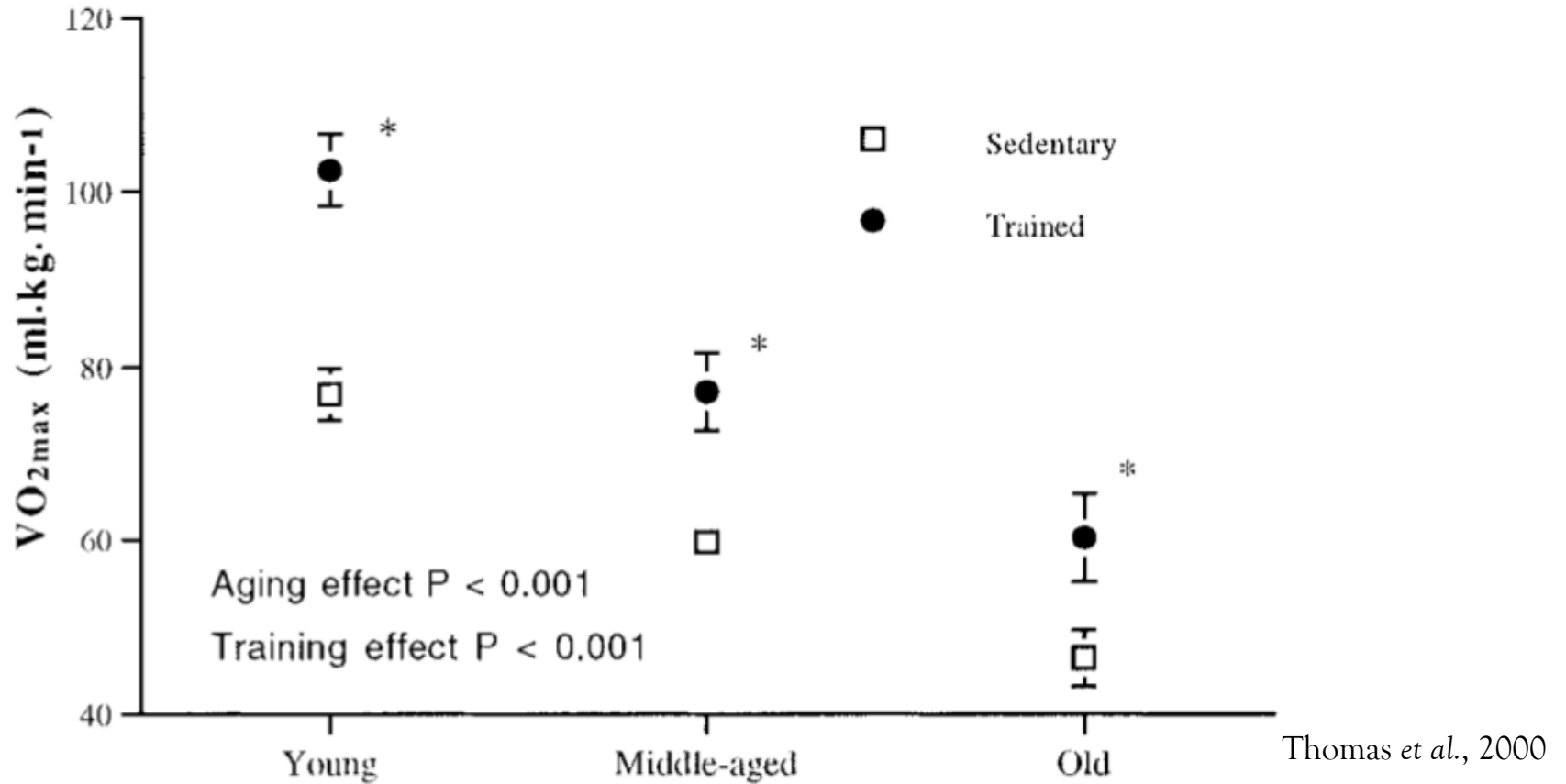
42 ± 1 min/j

$73 \pm 1\%$ de la FC max

Tanaka et al., Circulation, 102: 1270-1275, 2000

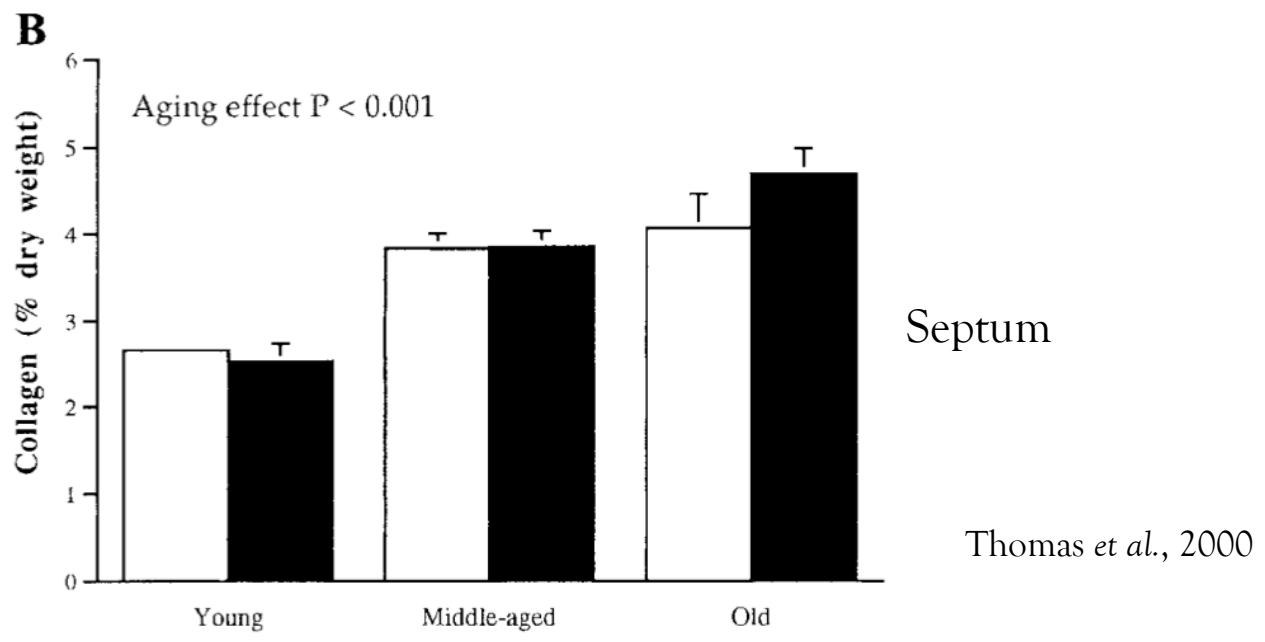
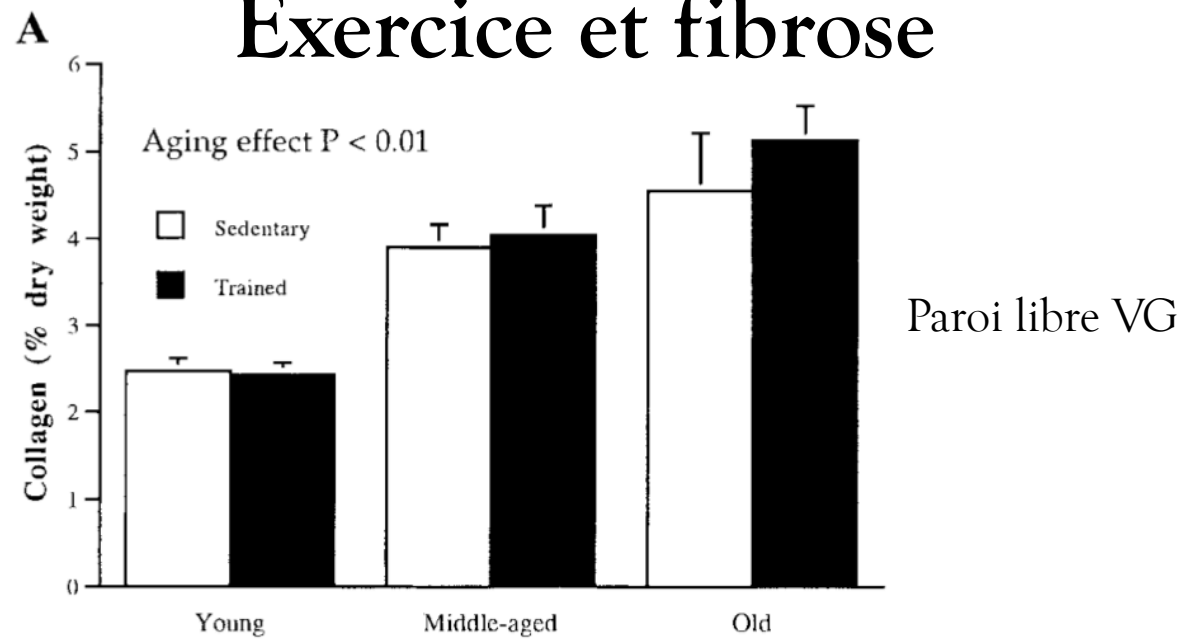
➔ Amélioration du débit cardiaque chez l'homme

Exercice et fibrose



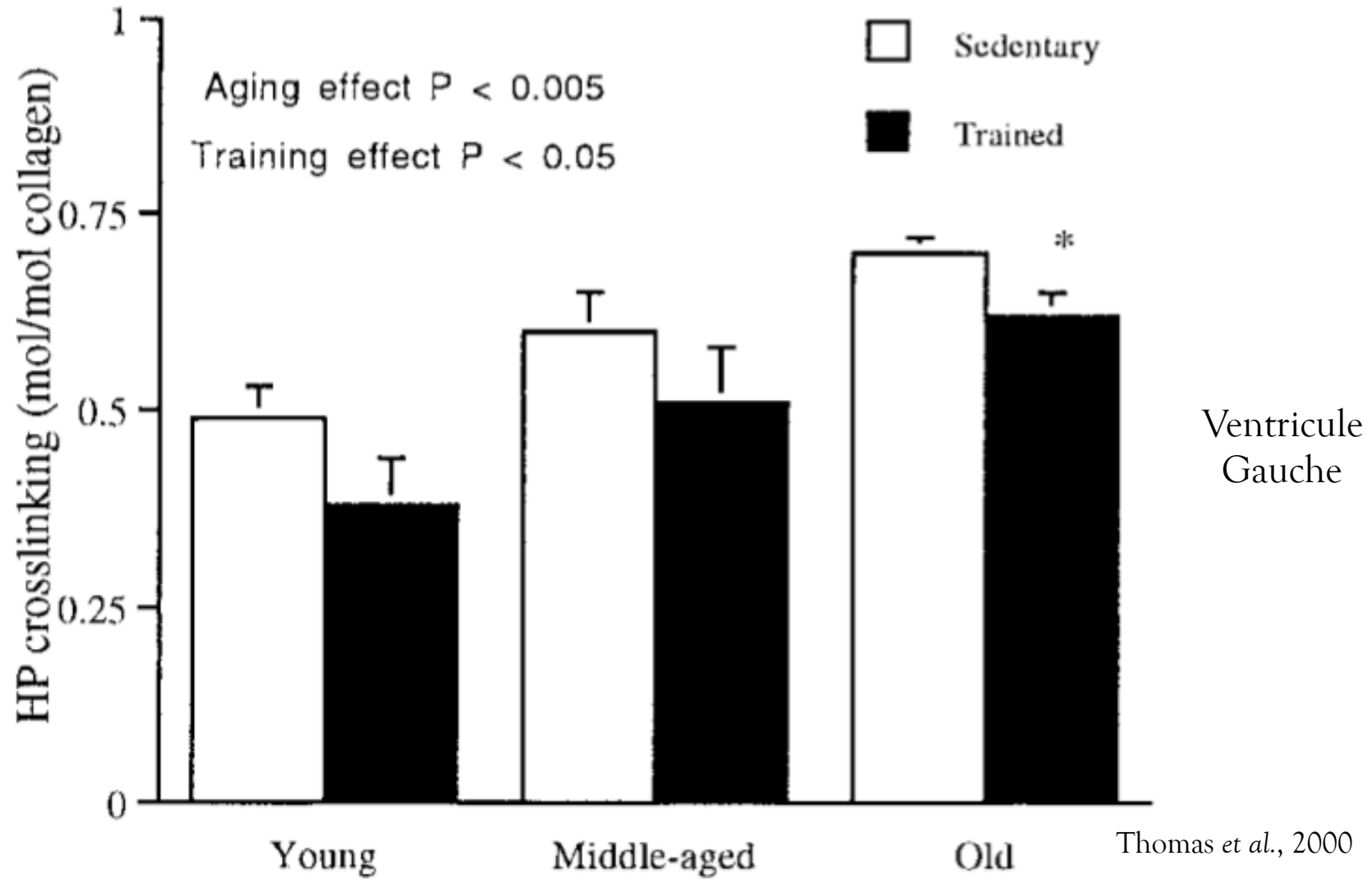
10 semaines de courses améliore la VO₂max à tous les âges chez les rats Fischer 344

Exercice et fibrose



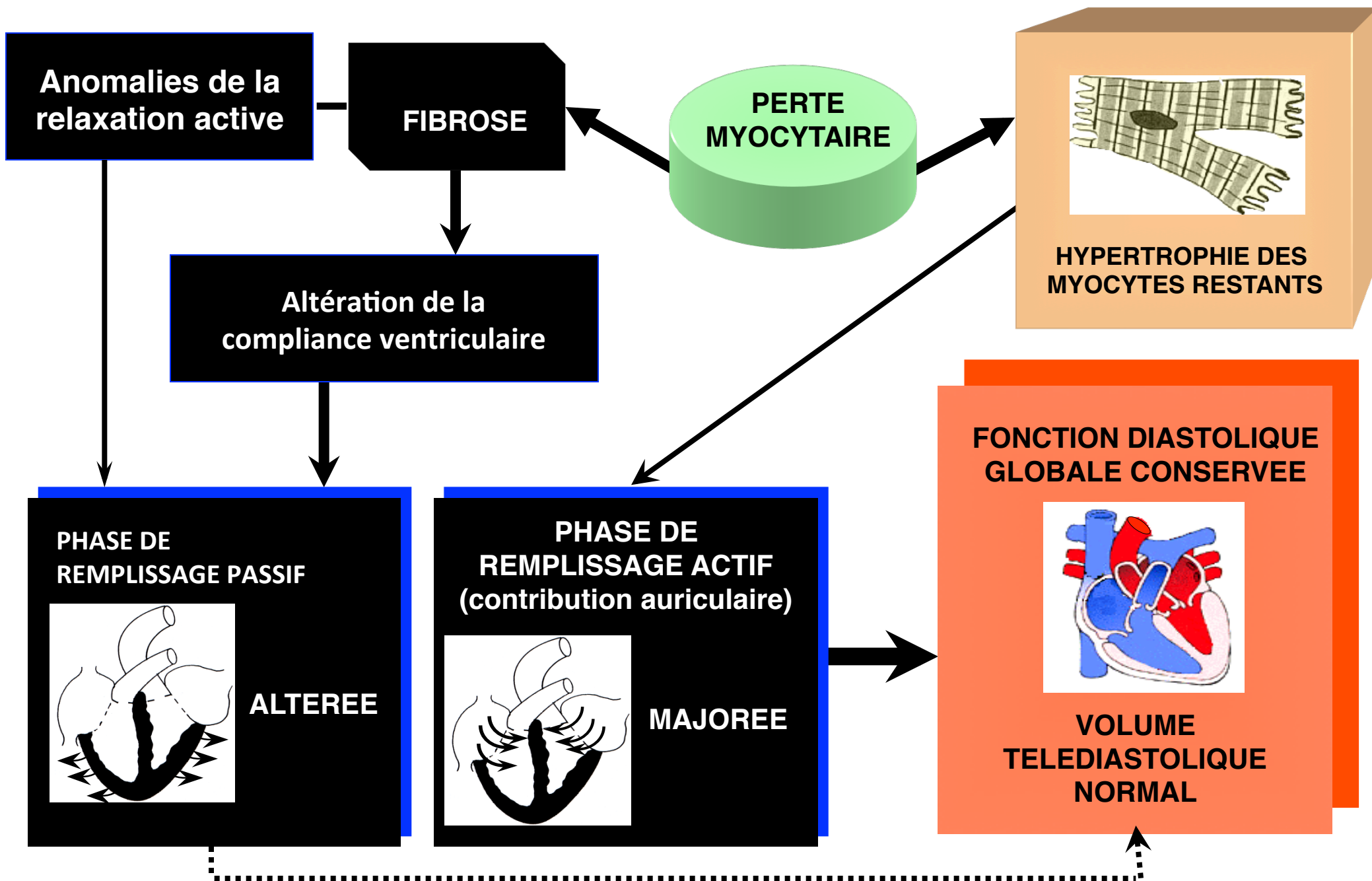
Pas de différence dans la concentration en collagène (I et III) avec l'entraînement

Cross-linking du collagène et exercice



Favorise le remplissage ventriculaire en diastole ?

CONCLUSIONS (1/2)



CONCLUSIONS (2/2)

- Les télomères raccourcissent, déstabilisant les chromosomes
- L'homéostasie mitochondriale est perturbée (genèse et mitophagie)
- Perte de contrôle de la production et de la dégradation des ROS
- Perte myocytaire par nécrose
- Il y a remodelage des protéines intervenant dans le couplage excitation-contraction cardiaque
- Perturbation de l'homéostasie calcique
- Augmentation de la fibrose par augmentation du cross-linking du collagène et diminution de l'activité de MMP
- Conséquences sur la fonction diastolique et l'apparition de troubles du rythme
- La restriction calorique a des effets « anti-âge » probablement via la régulation de l'homéostasie mitochondriale
- L'exercice physique améliore la fonction cardiaque via une prévention du remodelage des protéines du CEC

- Asif *et al.*, PNAS, 97: 2809-13, 2000
- Assayag *et al.*, Hypertension, 29: 15-21, 1997
- Besse *et al.*, Am. J. Physiol., 265: H1440-9, 1993**
- Besse *et al.*, Am. J. Physiol., 267:H2237-44, 1994**
- Boluyt *et al.*, J. Appl. Physiol., 96: 822-8, 2004
- Burt *et al.*, Hypertension, 26: 60-9, 1995
- Carré *et al.*, Cardiovasc. Res., 26: 698-705, 1992
- Dai *et al.*, Circ. Res., 110: 1109-24, 2012**
- Davidov *et al.*, Exp. Gerontol., 2003
- Dibb *et al.*, J. Mol. Cell. Cardiol., 37: 1171-81, 2004**
- Dutta *et al.*, Circ. Res., 110: 1125-38, 2012.**
- Hacker *et al.*, Am. J. Physiol., 290: H304-11, 2006
- Hardouin *et al.*, Mech. Ageing Dev., 71: 169-88, 1993
- Hardouin *et al.*, J. Mol. Cell. Cardiol., 29: 309-19, 1997
- Howlett, Am. J. Physiol., 298: H659-70, 2010
- Husse *et al.*, Am. J. Physiol., 285: H1521-27, 2003
- Iemitsu *et al.*, Am. J. Physiol., 286: H1696-705, 2004
- Kajstura *et al.*, Am. J. Physiol., 271: H1215-28, 1996
- Lim *et al.*, J. Mol. Cell. Cardiol., 32: 2075-82, 2000
- Liu *et al.*, Am. J. Physiol., 279: H889-900, 2000
- Maurel *et al.*, Am. J. Physiol., 284: H1460-7, 2003
- Moslehi *et al.*, Circ. Res., 110: 1226-37, 2012**
- Muscari *et al.*, Aging, 8: 429-33, 1996
- North & Sinclair, Circ. Res., 110: 1097-108, 2012
- Olivetti *et al.*, Circ. Res., 68: 1560-8, 1991
- Robert *et al.*, Lab. Invest., 76: 729-38, 1997
- Rozenberg *et al.*, Exp. Gerontol., 41: 289-95, 2006
- Sahin *et al.*, Nature, 470: 359-65, 2011**
- Schmidt *et al.*, Circulation, 101: 790-6, 2000**
- Shinohara *et al.*, J. Endocrinol., 164: 97-102, 2000
- Tate *et al.*, Am. J. Physiol., 258: H431-5, 1990
- Tate *et al.*, Am. J. Physiol., 271: H68-72, 1996
- Thomas *et al.*, J. Appl. Physiol., 89: 1462-8, 2000
- Thomas *et al.*, Eur. J. Appl. Physiol., 85: 164-9, 2001
- Trifunovic *et al.*, Nature, 429: 417-23, 2004
- Van der Loo *et al.*, Biogerontol., 6: 325-34, 2005
- Xia *et al.*, J. Biol. Chem., 270: 18797-803, 1995
- Xiao *et al.*, J. Clin. Invest, 94: 2051-9, 1994

Faites de l'exercice!

