

Exercice physique et état de santé général – sport et seniors

De la biologie moléculaire à la salle de sport

Avec l'âge, les capacités fonctionnelles diminuent progressivement mais de manière significative. Toutefois, c'est surtout la sédentarité, allant souvent de pair avec le vieillissement, qui est à l'origine de cette perte. Il est bien démontré qu'il existe une corrélation entre la perte fonctionnelle, la qualité de vie et la mortalité (1). La quantité de muscle et surtout la qualité de la musculature, ainsi que la capacité cardiorespiratoire sont positivement corrélées à un meilleur état de santé global (1).

Les études récentes montrent clairement que le manque d'une activité physique suffisante entraîne un catabolisme musculaire, une dysfonction mitochondriale, la réduction de la capacité aérobie et une augmentation du stress oxydatif. Ces phénomènes vont générer un cercle vicieux (2). La sédentarité est sans ambiguïté associée à un certain nombre de pathologies chroniques, telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, les maladies neurodégénératives et la dépression. Le risque de développer certains cancers comme le cancer du sein post ménopausique ou le cancer du côlon est également influencé par le style vie (3). La sédentarité entraîne une utilisation insuffisante de l'appareil musculaire et induit des phénomènes inflammatoires avec les conséquences délétères sur l'état de santé qui sont bien connues (3).

En dehors de son rôle mécanique, le muscle a également un rôle d'organe endocrinien en produisant des myokines dont la liste ne fait que croître ces dernières années. Ces messagers interviennent favorablement dans différents processus comme la plasticité neuronale, le métabolisme osseux, le métabolisme du tissu adipeux ou l'angiogenèse et dans certains cas la réduction de l'oncogenèse (3). La pratique régulière d'exercices physiques d'intensité suffisante permet de moduler la synthèse et la libération de ces myokines.

Dans ce sens, l'«American College of Sports Medicine», à l'instar d'autres organisations comme l'Organisation Mondiale de la Santé, recommande pour les seniors des exercices en endurance d'intensité modérée à forte durant 20–30 minutes 3 fois par semaine et des exercices de force 1–2 fois par semaine (4).

Cet article revoit brièvement les mécanismes moléculaires induits par le sport au niveau musculaire qui sont à l'origine des bénéfices liés à un entraînement régulier. Une alimentation adaptée à l'exercice est indispensable, en particulier en ce qui concerne les apports protéiques (4); toutefois, cet aspect ne sera pas abordé ici.

Impacts épigénétiques de l'exercice physique

L'épigénétique désigne les processus moléculaires, comme par exemple la méthylation de l'ADN, qui permettent de moduler l'expression des gènes, sans altérer la séquence nucléotidique. La chromatine est compactée, bloquant ainsi l'accès à des facteurs de transcription ou relâchée permettant l'accès à ces derniers. Cette régulation est caractérisée par une grande plasticité et peut être



Dr André Laszlo, MEC
Riaz

également transmissible. Elle est liée à l'environnement au sens large et permet aussi de s'y adapter (5).

Les études interventionnelles montrent une modification de la méthylation, sous forme d'une hypo méthylation de certains gènes impliqués au niveau métabolique, se produisant aussi bien après des exercices aigus que chroniques. Ces changements concernent également les gènes intervenant dans le développement musculaire. Une métaanalyse très récente confirme ces données, y compris chez les sujets plus âgés (6). En revanche, la corrélation avec l'expression des gènes est moins bien établie (7). Celle-ci pourrait être secondaire à d'autres modifications épigénétiques qui se produiraient au niveau des histones et de l'expression du micro ARN. Pour mémoire, le micro ARN est une courte séquence d'ARN non codant qui joue un rôle important dans la régulation de la transcription et dans l'expression des gènes. Il est impliqué dans la biogenèse mitochondriale et le métabolisme des acides gras et du glucose. Une augmentation de certains types de micro ARN, intervenant dans les processus moléculaires qui jouent un rôle dans la prolifération et la différenciation des myocytes, est observée dans les heures qui suivent un exercice physique (8, 9).

Les mécanismes modifiant la méthylation de l'ADN peuvent être dépendants ou non d'hormones spécifiques et peuvent différer si l'exercice est aigu ou chronique (7). Sont concernés essentiellement les gènes impliqués dans le développement musculaire, l'hématopoïèse et l'inflammation. Il faut cependant rappeler que les voies moléculaires régulant la méthylation lors de l'exercice ne sont, pour l'heure, pas tout à fait clairement identifiées.

Influence de l'activité physique au niveau mitochondrial

La mitochondrie joue un rôle central dans le métabolisme cellulaire : par des processus de fusion et de fission, l'ADN mitochondrial est redistribué et les régions endommagées sont éliminées. Le vieillissement affecte ces mécanismes de régulation ainsi que la fonction respiratoire et la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) à la base du stress oxydatif. De façon très résumée, la mitochondrie est à la fois une cible et une cause du stress oxydatif. En effet, les ERO génèrent des lésions structurales, créant ainsi un cercle vicieux qui a pour conséquences des modifications métaboliques délétères (2). Lors du vieillissement sont observés des mutations de l'ADN mito-

chondrial, des modifications épigénétiques, une réduction de l'activité enzymatique et des changements structuraux. Il existe donc une plus grande proportion de mitochondries non fonctionnelles (2) et une diminution de la densité mitochondriale musculaire. L'association entre la sédentarité et le dysfonctionnement des mitochondries devient de plus en plus évidente (2). Cette dysfonction mitochondriale est en relation avec la voie IGF-mTOR qui est au centre de nombreux processus biochimiques impliqués dans le métabolisme énergétique et la synthèse protéique, voie qui est donc directement impliquée dans les mécanismes conduisant à la sarcopénie.

La biogenèse mitochondriale est intimement liée aux principaux signaux moléculaires, comme celui du PGC-1 α (proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α), un co-activateur de facteurs de transcription ou l'AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase) dont l'ARNm est augmenté suite à la contraction musculaire. L'exercice active également la voie de signalisation mTOR qui a un rôle-clé dans la synthèse protéique. Ainsi le sport, qu'il soit de type endurance ou de force (musclature), améliore la fonction mitochondriale, augmente le taux d'enzymes antioxydants et diminue le stress oxydatif (2). L'exercice d'endurance permet également une dérive de l'ADN mitochondriale (mt DNA shifting), soit le mélange de l'ADN des cellules satellites avec celui des mitochondries, permettant ainsi la dilution de la charge mutationnelle (10). Toutefois, l'importance de ce mécanisme n'est pas encore clairement définie et nécessite des études supplémentaires.

Quel(s) type(s) d'exercices et quelles quantités ?

Selon le type d'exercices réalisés (force ou endurance), l'action est prédominante sur les différents types de fibres musculaires, rapides ou lentes. C'est donc la combinaison des deux qui apporte le plus de bénéfices. En effet, l'endurance améliore la VO₂max et la musclature, la force et la qualité musculaire (11). En revanche, la séquence de réalisation de l'entraînement «endurance-force» ne semble pas jouer de rôle (11). Les deux types d'activités vont toutes actionner le rôle métabolique du muscle.

Il faut relever que tous les individus ne répondent pas de la même manière à l'entraînement en termes de bénéfice fonctionnel (12), et il est donc important de trouver quel est le meilleur sport pour une personne donnée. La durée et l'intensité de l'exercice entrent en revanche en ligne de compte. Il semblerait qu'un entraînement d'intensité modérée à élevée apporte le plus de bénéfice en terme de réduction de la morbidité et de la mortalité (13). Toutefois, beaucoup de personnes ne peuvent pas, ou ne veulent, pas s'astreindre à un tel entraînement. Heureusement, des exercices de faible intensité permettent déjà d'obtenir un bénéfice par rapport à un style vie sédentaire (14), ainsi une séance hebdomadaire d'exercices de musclature serait déjà utile pour prévenir et limiter le développement de la sarcopénie (15). A noter que les bienfaits issus de l'exercice physique sont aussi présents chez des sujets âgés fragiles.

Conclusion

Ces dernières années ont apporté beaucoup d'informations sur les effets de la contraction musculaire au niveau moléculaire. Ces effets se manifestent non seulement sur le plan local, donc du muscle, mais aussi sur le plan systémique, soit de l'organisme entier. Le muscle est «devenu» un organe polyvalent avec à la fois un rôle mécanique et endocrinien.

Les connaissances acquises permettent de mieux expliquer le bénéfice global, physique et psychique, de la pratique régulière de sport. Elles sont indispensables pour conseiller au mieux le choix d'une activité physique adaptée à la situation de chacun. Le médecin, comme d'autres professionnels de la santé, peut ainsi prodiguer des conseils généraux judicieux à celui qui vient le consulter, sans pour autant se substituer aux spécialistes bien formés des différentes disciplines.

Dr André Laszlo

Service de gériatrie aiguë et réadaptation gériatrique
Hôpital Fribourgeois/Freiburger Spital
Site 1632 Riaz
Andre.Laszlo@h-fr.ch

Messages à retenir

- ◆ La sédentarité et le vieillissement ont un effet synergique et délétère sur l'organisme
- ◆ Le sport a un impact épigénétique sur l'ADN, bloquant ou donnant accès à la transcription de certains gènes impliqués dans des mécanismes endocriniens
- ◆ Le sport a un effet bénéfique sur la fonction mitochondriale
- ◆ La pratique d'exercice d'endurance et de musclature est certainement la formule la plus bénéfique, même à faible intensité

Références:

1. Sousa N et al. Effectiveness of combined exercise training to improve functional fitness in older adults : a randomized controlled trial. *Geriatr Gerontol Int* 2014;14:892-8
2. Barbieri E et al. The pleiotropic effect of physical exercise on mitochondrial dynamics in aging skeletal muscle. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:917085
3. Schnyder S, Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1, myokines and exercises. *Bone* 2015;80:115-25
4. Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD002759
5. Scheen AJ, Junien C. Epigénétique, interface entre environnement et gènes: rôle dans les maladies complexes. *Rev Med Liège* 2012;67:250-7
6. Brown WM. Exercise-associated DNA methylation change in skeletal muscle and the importance of imprinted genes: a bioinformatics meta-analysis. *Br J sports Med* 2015;49:1567-78
7. Voisin S et al. Exercise training and DNA methylation in humans. *Acta Physiol* 2015;231:39-59
8. Zhang T. Improved knee extensor strength with resistance training associates with muscle specific miRNAs in older adults. *Exp Gerontol* 2015;62:7-13
9. Kovanda A et al. MicroRNA in skeletal muscle development, growth, atrophy, and disease. *WIREs RNA* 2014;5:509-25
10. Tarnopolsky MA. Mitochondrial DNA shifting in older adults following resistance exercise training. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009;34:348
11. Macneil LG et al. The order of exercise during concurrent training for rehabilitation does not alter acute genetic expression, mitochondrial enzyme activity or improvements in muscle function. *PLoS One* 2014;9:e109189
12. Chmelo EA et al. Heterogeneity of physical function response to exercise training in older adults. *J Am Ger Soc* 2015;63:462-9
13. Gebel K et al. Effects of moderate to vigorous physical activity on all-cause mortality in middle-aged and older Australians. *JAMA Intern Med* 2015;175:970-7
14. Hupin D et al. even low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged \geq 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2015;49:1262-7
15. Sousa N et al. Is once-weekly resistance training enough to prevent sarcopenia? *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1423-4