PARTIE 1

COMPRENDRE

LES MÉCANISMES DE L'OMBRE

CHAPITRE 1



Le muscle : pilier de la longévité

Pendant des décennies, nous avons réduit le muscle à une simple question d'apparence ou de performance athlétique. On l'imaginait comme un moteur passif, utile pour porter des charges ou pour l'esthétique d'une silhouette. **C'était une erreur historique.**

Les découvertes scientifiques les plus récentes sont formelles : le muscle est bien plus qu'un tissu de mouvement. C'est le plus grand **organe métabolique et endocrinien** de votre corps. À chaque contraction, vos fibres musculaires agissent comme une véritable usine chimique, libérant dans votre sang des molécules protectrices appelées **myokines**. Ces « médicaments naturels » voyagent jusqu'à votre cerveau pour protéger vos neurones, jusqu'à votre cœur pour renforcer vos artères, et votre système immunitaire pour combattre l'inflammation.

Dans cette partie, nous allons explorer pourquoi votre force physique est le prédicteur le plus fiable de votre survie, plus encore que votre tension artérielle ou votre taux de cholestérol.

En effet, la science confirme que la force physique et la capacité cardiorespiratoire sont des prédicteurs de survie plus puissants que les facteurs de risque cliniques traditionnels : l'étude PURE (1) a révélé que la force de préhension est un prédicteur de décès cardiovasculaire plus fiable que la tension artérielle systolique, chaque perte de **5 kg** de force étant corrélée à une hausse de **16 %** de la mortalité toutes causes confondues. Enfin, selon une méta-analyse basé sur 2 millions de personnes (2), prouvant que la réserve métabolique et fonctionnelle du muscle est le rempart le plus solide contre la fragilité et les maladies chroniques, une force musculaire élevée réduit globalement le risque de décès de **31 %**, indépendamment des autres marqueurs de santé. Vous découvrirez comment :

- **Votre force dicte votre espérance de vie**, avec des gains allant jusqu'à 7 ans pour les modèles les plus robustes.

- **Vos muscles gèrent votre sucre**, captant jusqu'à 80 % du glucose après vos repas pour vous protéger du diabète.
- **Votre corps produit ses propres remèdes** contre l'Alzheimer, la dépression et le cancer grâce à l'irisine et au BDNF.

Bienvenue dans l'ère de la **médecine musculaire**. Il ne s'agit plus de « faire du sport », mais de bâtir l'armure biologique qui vous permettra de vieillir debout, lucide et indépendant.

1. Une armure de survie

À l'échelle individuelle, garder une masse musculaire, l'entretenir ou la développer est un gage de bien vieillir. À l'échelle nationale, c'est une priorité sanitaire et un enjeu sociétal. En effet, chaque année, les chutes et la perte d'autonomie pèsent lourdement sur les budgets publics. En France, on dénombre environ 400 000 chutes accidentelles par an chez les personnes âgées, entraînant plus de 12 000 décès (Santé publique France, 2023). L'impact financier est abyssal. Le coût des chutes en France est estimé à 2 milliards d'euros par an, dont 1,5 milliard pour l'Assurance Maladie (ministère de la Santé, 2022). À l'échelle mondiale, aux États-Unis, les coûts médicaux liés aux chutes non mortelles s'élèvent à plus de 50 milliards de dollars par an (3). Or, le problème ne vient pas de l'âge, mais de la **vitesse de déclin**. Sans intervention, nous perdons environ **3 à 8 % de notre masse musculaire par décennie** dès l'âge de 30 ans (4). Ce processus s'accélère après 60 ans, créant une population « fragile » qui s'ignore. Les données montrent une accélération nette du déclin après **60 ans**, où la perte peut atteindre **1 à 2 % par an**, soit près de 15 % par décennie.

Si la masse diminue de 3 à 8 %, la **force** musculaire (la capacité nerveuse à utiliser ce muscle) diminue deux fois plus vite : environ **10 à 15 % par décennie (figure 1)**.

L'érosion silencieuse du capital musculaire, loin d'être un simple inconvénient esthétique lié au vieillissement, constitue l'un des prédicteurs les plus précoces et les plus robustes de la mortalité toutes causes confondues. Si la perte de masse musculaire (**sarcopénie**) est préoccupante, les données actuelles révèlent que la perte de force (**dynapénie**) et de puissance sont des indicateurs encore plus critiques de la survie. En effet, un individu affichant une force de préhension située dans le quartile le plus bas de la population voit son risque de décès prématuré bondir de 40 à 70 % (5), un impact comparable, sinon supérieur, à celui du tabagisme ou de l'hypertension. Ce lien s'explique par le fait que le muscle n'est pas seulement un organe de mouvement, mais un réservoir vital d'acides aminés et un régulateur métabolique majeur. Dès lors que ce réservoir s'effondre, la résilience face aux infections, aux chirurgies et aux maladies chroniques, disparaît, précipitant le déclin fonctionnel et le décès.

L'évolution de la sarcopénie représente une menace directe pour la longévité, se manifestant par une dégradation progressive des capacités physiques qui réduit drastiquement l'espérance de vie. Le stade initial, qualifié de **sarcopénie probable**, est identifié par une simple baisse de la force musculaire (force de préhension < 27 kg chez l'homme et < 16 kg chez la femme) et augmente déjà le risque de mortalité de 40 à 70 %, amputant l'existence d'environ 2 à 3 ans. Lorsque ce déclin s'accompagne d'une perte de masse musculaire (**sarcopénie confirmée**), le risque de décès est multiplié par deux ou trois, avec une perte d'espérance de vie atteignant 4 à 5 ans. Enfin, la **sarcopénie sévère**, qui cumule faiblesse, fonte musculaire et ralentissement de la vitesse de marche (≤ 0,8 m/s), place l'individu dans une zone de vulnérabilité critique : le risque de mortalité est alors multiplié par 3 à 4,5, réduisant la vie de 5 à 7 ans (6-8).

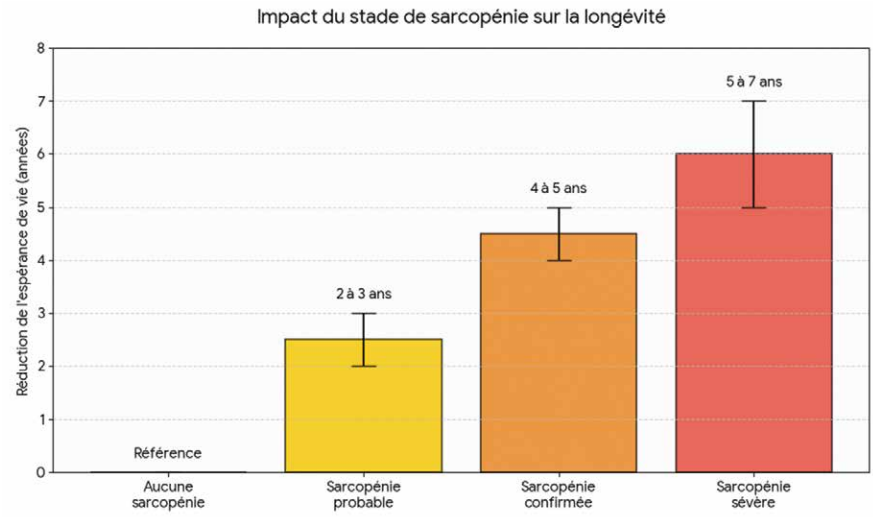


Figure 1. Impact du stade de la sarcopénie sur la longévité. Probable : baisse de force de préhension, confirmé : force faible + baisse de quantité de muscle, sévère : force faible + masse maigre faible + baisse de vitesse de marche.

Au-delà de la simple performance physique, la force de votre poignée de main s'impose aujourd'hui comme un véritable oracle de votre santé future. Une analyse monumentale issue de l'UK Biobank, menée sur un demi-million de participants, a révélé une corrélation implacable entre la puissance musculaire et la survie. Les chiffres sont vertigineux : chaque diminution de seulement 5 kg de force mesurée au dynamomètre est associée à une hausse de 16 % de la mortalité cardiovasculaire et, plus surprenant encore, à une augmentation de 22 % du risque de décès par cancer (6).

Plus la masse musculaire est élevée, plus la **réserve fonctionnelle** est grande, meilleure est la résilience face aux maladies, aux chutes, et à la chirurgie.

À RETENIR

Le muscle est votre **assurance vie** : son déclin (sarcopénie) multiplie le risque de décès par 4 et réduit l'espérance de vie de 5 à 7 ans. La perte de **force** est un indicateur de santé plus critique que celle de la masse, avec un impact sur la mortalité comparable au tabagisme. À l'échelle nationale, préserver ce capital est une urgence sanitaire pour réduire les 400 000 chutes annuelles et leur coût de 2 milliards d'euros.

2. Un régulateur métabolique et endocrinien

Le muscle n'est pas un simple outil destiné à produire du mouvement ni un attribut esthétique réservé aux corps sportifs. Il constitue l'un des organes biologiques les plus déterminants pour la santé humaine et pour la durée de vie en bonne santé. Longtemps négligé par la médecine préventive, le muscle squelettique est aujourd'hui reconnu comme un **organe métabolique et endocrinien majeur**, capable d'influencer la glycémie, l'inflammation, l'immunité, le cerveau et le vieillissement global de l'organisme.

a) Le puits à glucose du corps

Chez l'adulte, le muscle squelettique représente environ **40 % du poids corporel total**, ce qui en fait le principal site de consommation du glucose après les repas. Afin d'éviter que l'excès de glucose circulant ne devienne toxique pour les vaisseaux, les nerfs et les organes, l'organisme doit rapidement le retirer du sang. Ce rôle est assuré en grande majorité par le muscle, qui capte environ **70 à 80 % du glucose postprandial** (9).

Cette capacité repose sur un système de transport hautement spécialisé impliquant les transporteurs GLUT4. Contrairement à d'autres transporteurs de glucose constitutivement actifs, GLUT4 est un transporteur « sous commande » : au repos, il est stocké à l'intérieur de la cellule musculaire dans des vésicules intracellulaires (12), et n'est transloqué vers la membrane que lorsqu'un signal spécifique est reçu.

Deux signaux principaux permettent cette translocation. Le premier est la voie de l'insuline, activée après un repas, qui déclenche une cascade de signalisation intracellulaire conduisant à l'exposition de GLUT4 à la surface cellulaire. Le second, indépendant de l'insuline, est la **contraction musculaire** elle-même. Lors de l'exercice (13), la consommation d'ATP et l'élévation du calcium intracellulaire stimulent directement la migration de GLUT4 vers la membrane, permettant une captation efficace du glucose même en situation d'insulinorésistance.

Cette réponse est renforcée par l'irisine, une myokine libérée par le muscle lors de l'activité physique, qui favorise l'expression et la disponibilité des transporteurs GLUT4 dans la fibre musculaire (11). En agissant comme un amplificateur du signal de la contraction, l'irisine contribue à améliorer la

captation du glucose indépendamment de l'insuline, expliquant en partie l'efficacité métabolique de l'exercice chez les sujets prédiabétiques ou diabétiques de type 2.

Sur le plan clinique, les données issues de la cohorte NHANES III montrent qu'une masse musculaire relative plus élevée est associée à une diminution significative de l'insulinorésistance (10), évaluée par l'indice HOMA-IR, indépendamment de l'âge, du sexe, de l'IMC et de la masse grasse. En pratique, chaque kilogramme de muscle supplémentaire améliore la sensibilité à l'insuline d'environ 2 à 3 %, traduisant l'impact métabolique majeur de variations musculaires pourtant modestes.

L'exercice physique agit donc comme un véritable court-circuit métabolique de la résistance à l'insuline. Une seule séance d'effort d'intensité modérée suffit à augmenter massivement la présence de GLUT4 à la surface des fibres musculaires, un effet qui persiste pendant 24 à 48 heures. L'entraînement en résistance renforce encore ce phénomène en augmentant le contenu total en GLUT4 et en optimisant la signalisation intracellulaire de l'insuline (13), restaurant durablement la fonction du muscle comme régulateur central de la glycémie.

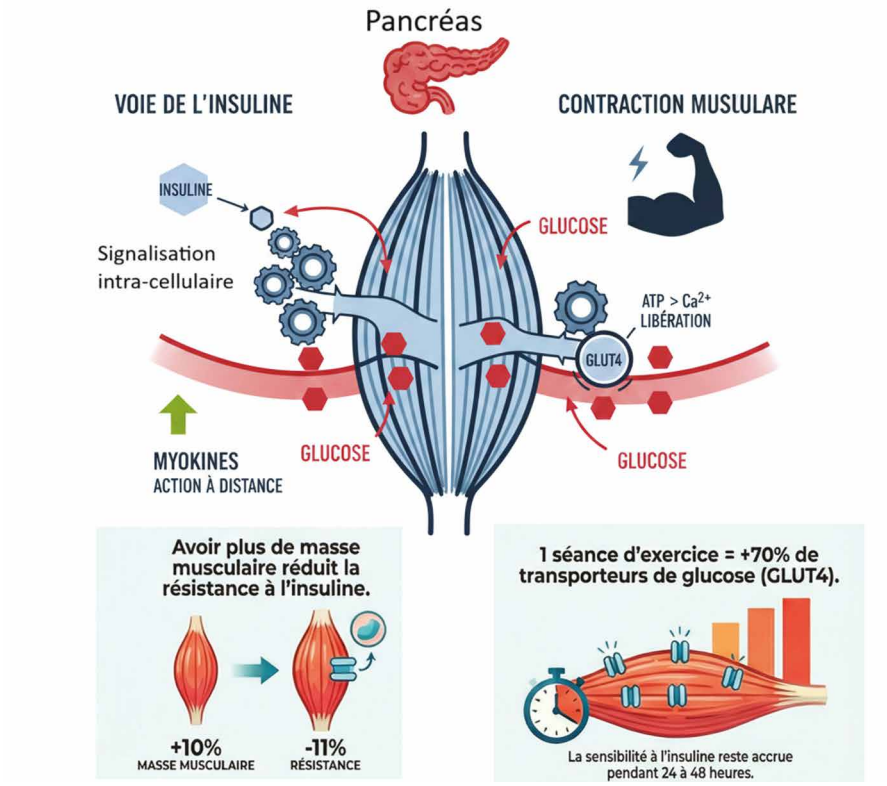


Figure 2. Mécanismes d'action des transporteurs GLUT-4 pendant l'activité physique.

Voilà pour la théorie. Quant à la pratique, l'étude clinique de référence menée par Kennedy *et al.* (14), publiée dans la revue *Diabetes*, a démontré de manière fondamentale que l'exercice physique permet de court-circuiter la résistance à l'insuline chez l'être humain. En analysant des biopsies musculaires, les chercheurs ont établi qu'une seule séance d'exercice d'intensité modérée, telle que 45 à 60 minutes de vélo, provoque une augmentation massive d'environ 70 % de la présence des transporteurs GLUT4 à la surface des cellules musculaires. Ce phénomène est d'autant plus crucial qu'il se produit de façon identique chez les sujets sains et chez les patients souffrant de diabète de type 2, prouvant que la contraction musculaire active une voie de secours pour capter le sucre sanguin même lorsque le mécanisme de l'insuline est défaillant. Par conséquent, la sensibilité à l'insuline demeure accrue pendant une période de 24 à 48 heures après l'effort, entraînant une baisse significative de l'insuline basale ainsi que de l'indice HOMA-IR, qui constitue l'indicateur standard de la résistance à l'insuline.

VIGNETTE CLINIQUE

Homme de 52 ans, en surpoids modéré, glycémie à jeun à 1,08 g/L et HOMA-IR élevé.
Malgré des conseils diététiques répétés, la glycémie postprandiale reste élevée.
L'introduction de séances régulières de marche active et d'exercices de renforcement musculaire améliore rapidement les glycémies après les repas, sans modification majeure de l'alimentation, ainsi que le score de HOMA-IR.
Ce profil illustre le rôle central du muscle squelettique comme principal site de captation du glucose, capable d'améliorer la sensibilité à l'insuline indépendamment de toute perte de poids.

Les exercices de résistance ne sont pas en reste. L'étude de Holten *et al.* (15) démontre l'efficacité thérapeutique de l'entraînement en force chez les patients diabétiques grâce à un protocole original d'exercice unilatéral de trois séances par semaine de 12 répétitions maximales (presse à jambe, extension de jambe et presse à ischios) sur six semaines. Les résultats révèlent une augmentation massive de 40 % du contenu total en GLUT4 dans le muscle entraîné, améliorant directement la capacité de captation du glucose. Au-delà de ce stockage accru, l'exercice optimise la signalisation intracellulaire de l'insuline, rendant les récepteurs musculaires nettement plus sensibles et réactifs. Cette transformation métabolique permet une réduction significative de la glycémie à jeun et de l'insuline plasmatique, indépendamment de la prise de masse musculaire. En améliorant ainsi la qualité métabolique du muscle, l'entraînement en résistance restaure sa fonction de régulateur glycémique et compense durablement les défauts liés au diabète de type 2.

À RETENIR

Le muscle est un **organe métabolique majeur** qui capte 80 % du sucre après un repas. En agissant comme un « puits à glucose », il réduit la résistance à l'insuline de **2 à 3 % pour chaque kilo de muscle gagné**. Grâce aux transporteurs **GLUT4**, la simple contraction musculaire (musculation ou endurance) permet d'éponger le sucre sanguin sans même solliciter l'insuline, offrant une voie de secours vitale contre le diabète et l'inflammation.

b) Un super anti-inflammatoire

Mais le rôle du muscle ne s'arrête pas à la régulation du sucre sanguin. Lorsqu'il se contracte, le muscle se comporte comme une **glande endocrine active.** Il sécrète des molécules appelées **myokines**, capables d'agir à distance sur d'autres organes (16).

À la différence des cytokines pro-inflammatoires issues du tissu adipeux, de nombreuses myokines ont des **effets anti-inflammatoires, métaboliques et trophiques**. Son premier rôle comme médicament de votre corps est d'agir comme un **véritable extincteur de l'inflammation** chronique. Le vieillissement est intimement lié à un phénomène que les scientifiques nomment l'»**inflammaging** » : une inflammation de bas grade, chronique et systémique, qui agit comme un « feu sournois » consumant nos tissus, nos artères et nos neurones (17).

Parmi les myokines les plus étudiées, l'interleukine **IL-6 d'origine musculaire**. Elle stimule la production hépatique de glucose, favorise la lipolyse, améliore la sensibilité à l'insuline et induit la sécrétion d'IL-10 et d'IL-1ra, contribuant à un effet anti-inflammatoire systémique. IL-6 musculaire est un médiateur clé pour améliorer l'absorption du sucre par les muscles. Il s'agit d'un paradoxe comme le corps sait en produire. En effet, l'interleukine IL-6 a deux visages, tel un pompier pyromane : l'IL-6 « grasse » est le pyromane, l'IL-6 musculaire est le pompier. L'interleukine pyromane est produit par le tissu adipeux viscéral, elle est sécrétée en continu. Elle alimente l'inflammation, favorise la résistance à l'insuline et le déclin cardiovasculaire. *A contrario*, l'interleukine pompier est libérée uniquement lors de la contraction musculaire, elle agit de manière transitoire. Elle ne se contente pas de circuler ; elle commande au corps d'éteindre l'incendie. Contrairement à l'inflammation pathologique, l'IL-6 produite par les muscles pendant l'effort déclenche une réponse immunitaire protectrice :

VIGNETTE CLINIQUE

Homme de 59 ans, tour de taille augmenté, fatigue chronique et douleurs diffuses, sans maladie inflammatoire diagnostiquée. Les marqueurs biologiques montrent une élévation modérée et persistante des paramètres inflammatoires. L'introduction progressive d'un entraînement musculaire régulier s'accompagne, en quelques mois, d'une diminution de l'inflammation de bas grade et d'une amélioration de la sensibilité à l'insuline.

Ce profil illustre le rôle du muscle squelettique comme organe endocrine capable de moduler l'inflammation systémique *via* la libération transitoire de myokines anti-inflammatoires.

- **Sécrétion d'IL-10 :** Une cytokine puissamment anti-inflammatoire qui calme le système immunitaire.
- **Production d'IL-1ra :** Un antagoniste qui bloque les récepteurs de l'inflammation pro-pathogène.
- **Inhibition du TNF-alpha :** L'exercice réduit les niveaux de cette molécule clé de l'inflammation systémique, impliquée dans de nombreuses maladies chroniques.

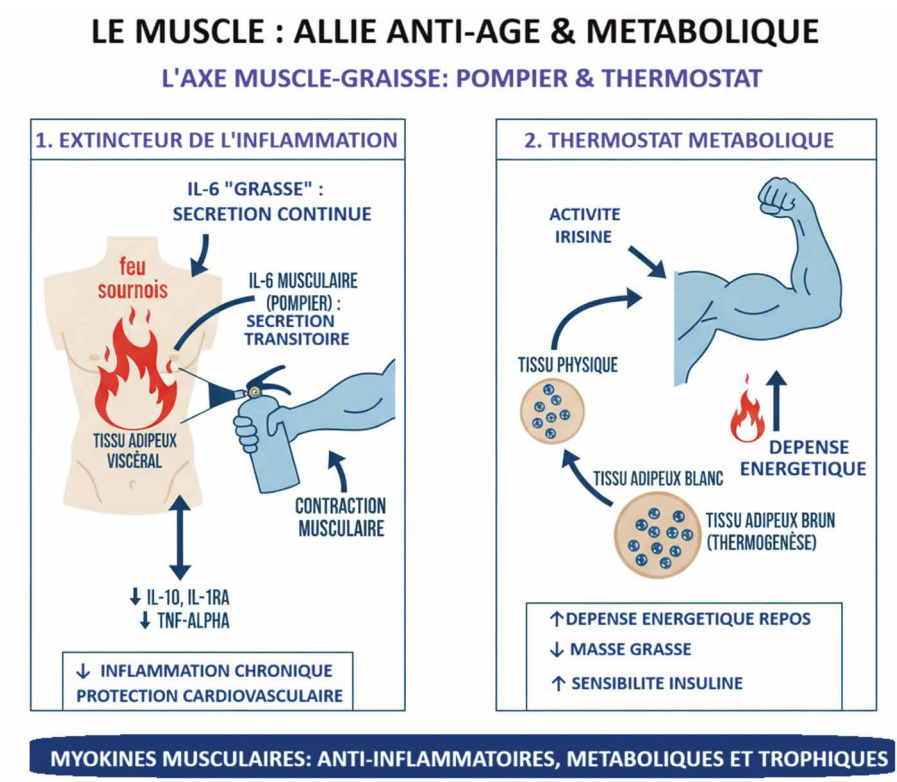


Figure 3. Le double mécanisme d'action du muscle dans l'inflammation.

En pratiquant une activité musculaire régulière, vous ne faites pas que « brûler des calories ». Vous injectez périodiquement dans votre sang des doses d'anti-inflammatoires naturels (18) qui nettoient vos vaisseaux et protègent vos organes du vieillissement accéléré.

Si le gras abdominal est le bois qui alimente le feu de l'inflammation et du vieillissement (voir chapitre « Se tester »), vos muscles sont les pompiers. Chaque séance de renforcement est une intervention qui éteint l'incendie biologique et préserve l'intégrité de vos cellules pour les décennies à venir.

Parmi ces myokines, **l'irisine** occupe une place centrale. La découverte de l'irisine a marqué un tournant dans notre compréhension du métabolisme. Elle a permis d'expliquer pourquoi le muscle agit comme **un véritable thermostat métabolique capable de reprogrammer nos réserves de graisse**. Libérée lors de l'effort, elle favorise la transformation du **tissu adipeux blanc**, spécialisé dans le stockage inerte (qui se stocke en cas de surplus calorique), en un tissu plus métaboliquement actif, le **tissu brun** augmentant la dépense énergétique et améliorant la sensibilité à l'insuline. Sa découverte par Boström dans la prestigieuse revue *Nature* (19) a révolutionné notre manière de penser le muscle. Il agit comme un régulateur du poids et du métabolisme, indépendamment des apports caloriques. La graisse brune (ou beige), riche en mitochondries, brûle des calories pour produire de la chaleur (thermogenèse) au lieu de les stocker. En favorisant cette transition, l'irisine augmente la dépense énergétique de repos, facilitant ainsi la perte de masse grasse même en dehors des heures d'entraînement.

c) Le gardien du cerveau

Le **BDNF** (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) est souvent décrit comme l'engrais naturel de nos neurones. Cette protéine joue un rôle vital dans la **neuroplasticité** : elle permet au cerveau de créer de nouvelles connexions, de réparer les cellules endommagées et de maintenir le volume des zones clés comme l'hippocampe, siège de la mémoire.

Le cerveau, comme le muscle, subit une atrophie avec l'âge, particulièrement dans l'**hippocampe**, la zone responsable de la mémoire et de l'apprentissage. Le BDNF agit à trois niveaux :

- **Neurogenèse :** Il favorise la naissance de nouveaux neurones.
- **Synaptogenèse :** Il renforce les connexions (synapses) entre les neurones existants, améliorant la vitesse de traitement de l'information.
- **Neuroprotection :** Il rend les neurones plus résistants face au stress oxydatif et aux plaques amyloïdes (Alzheimer).

Le problème majeur du vieillissement est la chute libre de la production de BDNF, un déclin qui ouvre la voie à l'atrophie cérébrale et aux maladies neurodégénératives. Cependant, la science a découvert un interrupteur puis-

sant pour relancer cette production : **la contraction musculaire**. En bougeant, vos muscles envoient des signaux chimiques qui forcent le cerveau à sécréter cet « élixir de jouvence », transformant l'exercice physique en une véritable stratégie de survie cognitive.

Des recherches plus récentes montrent que **l'irisine** traverse la barrière hémato-encéphalique. Dans le cerveau, elle stimule l'expression du **BDNF**, (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), une protéine que l'on qualifie souvent d'»**engrais pour neurones**», protégeant ainsi les neurones contre la dégénérescence et l'inflammation, ce qui lie directement la force musculaire à la clarté cognitive (20). Elle améliore donc les fonctions cognitives. Des chercheurs ont observé que les niveaux d'irisine sont significativement réduits dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. En rétablissant ces niveaux par l'exercice, ils ont réussi à inverser les pertes de mémoire et les échecs de communication entre les neurones (plasticité synaptique) dans des modèles animaux. On a longtemps su que le sport était bon pour le cerveau, mais on ignorait « comment » le muscle communiquait avec nos neurones. Une étude majeure publiée dans *Nature Medicine* en 2019 a levé le voile sur ce mystère : l'irisine. Cette molécule, libérée par vos muscles en mouvement, traverse la barrière de protection du cerveau pour agir comme un véritable bouclier anti-Alzheimer. Elle stimule la naissance de nouvelles connexions et « nettoie » les synapses. En clair, chaque séance de renforcement musculaire est une séance de survie pour vos facultés cognitives

L'entraînement musculaire déclenche une cascade hormonale (*via* l'irisine et l'IGF-1) qui force le cerveau à produire son propre BDNF. Le muscle squelettique est le principal « déclencheur » de cette production cérébrale (21).

L'IGF-1, hormone clé dans le vieillissement détaillé dans le chapitre 4, joue un rôle pivot dans l'axe muscle-cerveau, agissant comme un médiateur essentiel de la neuroprotection induite par l'exercice de résistance. Lors de la contraction musculaire intense, le muscle squelettique exprime et libère de l'IGF-1 qui, en traversant la barrière hémato-encéphalique, déclenche une cascade de survie neuronale. Le mécanisme d'action principal repose sur l'activation de la voie de signalisation PI3K/Akt dans l'hippocampe, ce qui stimule la neurogenèse (création de nouveaux neurones), augmente la plasticité synaptique et réduit l'apoptose (mort cellulaire) induite par le stress oxydatif ou les plaques amyloïdes.

VIGNETTE CLINIQUE

Homme de 70 ans, initialement sédentaire, sans trouble cognitif majeur diagnostiqué.
Les tests montrent cependant une baisse de la mémoire épisodique et des fonctions exécutives.