

Faculté des sciences de la motricité

Effet d'une supplémentation en gélatine/collagène sur les blessures tendineuses et ligamentaires chez l'humain

Auteur : GASPARD Théo
Promoteur(s) : DELDICQUE Louise
Année académique 2023-2024
Master en kinésithérapie et réadaptation [60.0] - KINE2M

Remerciements

À la conclusion de ce mémoire, je souhaite exprimer ma profonde gratitude et mes sincères remerciements à tous ceux qui ont, de près ou de loin, contribué à sa réalisation.

Je tiens premièrement à remercier ma promotrice, Louise Deldicque, pour sa grande disponibilité et ses précieux conseils qui m'ont aidé à mener à bien ce travail.

De même, je souhaite exprimer mes plus sincères remerciements à mes amis, à ma famille, et tout particulièrement à ma mère, pour leur soutien et leurs encouragements qui m'ont permis d'accomplir ce mémoire.

Plan du mémoire

Table des matières

1	Introduction	1
1.1	Collagène	1
1.1.1	Synthèse et structure du collagène	2
1.1.2	Types et classes de collagène.....	4
1.1.3	Régulation de la synthèse du collagène	6
1.2	Gélatine	7
1.3	Tendon et ligament	7
1.3.1	Constituants.....	8
1.3.2	Différences entre tendon et ligament	9
1.3.3	Blessures.....	10
1.4	Supplémentation en collagène	12
1.4.1	Extraction du collagène	12
1.4.2	Types de suppléments	14
1.5	Digestion et absorption	14
1.5.1	Digestion et absorption des protéines.....	15
1.5.2	Digestion et absorption du collagène	17
2	Question de recherche	18
3	Méthodologie	18
3.1	Stratégie de recherche	18
3.2	Sélection des études.....	19
4	Résultats	21
4.1	Tendons	21
4.2	Ligaments.....	23
4.3	Gélatine	23
4.4	Synthèse du collagène	24
4.5	Vitamine C.....	25
5	Discussion.....	26
5.1	Collagène ou gélatine	26
5.2	Impact sur des tendons sains.....	27
5.3	Impact sur les tendinopathies	28
5.4	Impact sur les ligaments	29
5.5	Type de supplémentation et traitements utilisés	30
5.6	Risques de la supplémentation en collagène	31

5.7	Vitamine C et collagène	31
5.8	Comparaison à d'autres suppléments	33
5.9	Perspectives.....	34
6	Conclusion	35
7	Bibliographie.....	36
8	Annexes.....	43

1 Introduction

Les blessures tendineuses et ligamentaires sont très fréquentes chez l'homme et sont handicapantes à plus ou moins long terme. Qu'elles soient aiguës suivant un évènement traumatique ou plutôt chroniques, ces lésions vont endommager et/ou changer la structure et la composition du tissu conjonctif. Ces changements peuvent parfois persister après une récupération fonctionnelle complète et ainsi représenter des facteurs de risque de blessure récurrente ou de douleur chronique (Zitnay & Weiss, 2018).

Ce mémoire va se focaliser sur la supplémentation en collagène et/ou gélatine dans le cadre de ces blessures. Au vu de la popularité et publicité grandissante des compléments et suppléments alimentaires, effectuer cette revue de la littérature semble pertinent et pourrait permettre aux professionnels de la santé de donner des informations plus précises et objectives sur l'efficacité et les différents effets de ces produits dans un contexte d'éducation thérapeutique et de potentiels traitements.

Dans un premier temps, ce travail va resituer le contexte théorique autour des tendons et des ligaments ainsi que le métabolisme de la protéine de collagène. Ensuite une équation de recherche sera établie pour passer en revue la littérature afin de tenter de répondre à notre question.

1.1 Collagène

Le collagène est la protéine structurelle la plus abondante chez les animaux et représente environ 30% du total des protéines chez l'humain (Ricard-Blum, 2011). On retrouve le collagène dans la presque totalité des organes et c'est le composant majeur de la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs comme les dents, les os, le cartilage, les vaisseaux sanguins, la peau et bien évidemment les tendons et les ligaments (Wydemans). Il est caractérisé par une forte résistance aux contraintes mécaniques et une élasticité faible. Cette protéine contient tous les acides aminés essentiels sauf le tryptophane et sa remarquable résistance à la traction vient de sa haute teneur en acide aminé hydroxyproline. Cependant, le collagène est très

vulnérable aux acides et à la chaleur et il devient une substance gélatineuse, la colle, lorsqu'il est dénaturé à 60°C (Wydemans).

1.1.1 Synthèse et structure du collagène

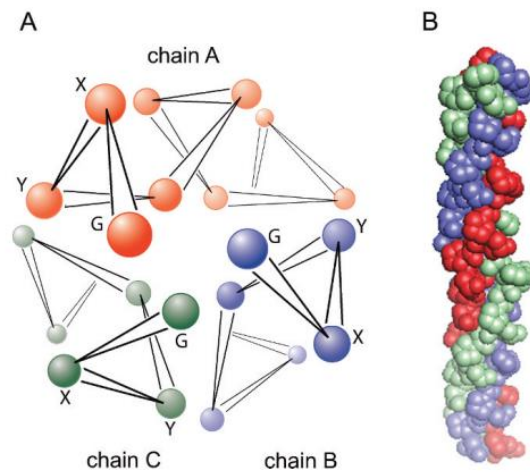
Les fibroblastes sont les cellules qui synthétisent le collagène ainsi que d'autres éléments de la matrice extracellulaire dans les tendons comme l'élastine. Elles sont longues et fusiformes, se retrouvent à différents niveaux de la hiérarchie structurale des tissus collagéniques et disposées parallèlement à la direction principale de tension (Wydemans).

C'est au niveau du réticulum endoplasmique que la chaîne pro-alpha est synthétisée. C'est un précurseur composé de 1050 acides aminés avec une disposition en hélice à pas gauche. Chaque tour mesure 1 nm environ et comporte trois acides aminés dont un sur trois est la glycine (l'acide aminé le plus petit) (Wydemans). La séquence répétée est donc la suivante : Gly-X-Y avec X et Y qui peuvent être n'importe quel acide aminé mais le plus souvent proline et hydroxyproline respectivement pour X et Y (Liu et al., 2015).

Avant de s'assembler entre elles, les chaînes subissent des modifications telles que l'hydroxylation (ajout d'un groupement hydroxyle) de certaines prolines et lysines ainsi que la glycosylation (liaison covalente à un glucide) de résidus hydroxylysines ainsi formés. Ces modifications permettent entre autres d'augmenter la stabilité thermique du collagène qui se dénature déjà partiellement à la température corporelle (Hennet, 2019).

Chaque chaîne pro-alpha est liée à deux autres via des ponts hydrogènes et le tout forme le procollagène. Ce trimère est alors formé d'une superhélice à pas droit dont chaque tour comporte 30 acides aminés et mesure 3 nm (Wydemans). La figure 1 représente la structure de cette superhélice formant le procollagène.

Figure 1_ Structure en triple hélice du procollagène_P. Fratzl (2008)

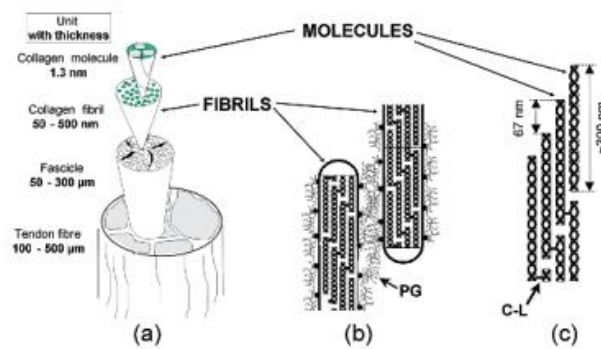


A Vue le long de l'axe moléculaire. **B** Vue de côté.

Le procollagène va ensuite quitter le réticulum endoplasmique pour se retrouver dans le système de Golgi puis va être exocyté via des vésicules vers le milieu extracellulaire (Mienaltowski & Birk, 2014). A ce stade, les extrémités des molécules de procollagène vont être excisées par des protéinases spécifiques afin de permettre la polymérisation et sont alors nommées tropocollagènes ou protofibrilles (Wydemans).

Les molécules de tropocollagène s'assemblent parallèlement via des liaisons covalentes pour former des fibrilles d'une longueur allant de 50 à 500 nm. Ces fibrilles vont ensuite se regrouper en fibres de 10 à 50 mm qui elles-mêmes vont former des fascicules de 100 à 500 mm de long (Zitnay & Weiss, 2018). Le nombre et la taille de ces différents niveaux structurels dépendent du tissu et de sa spécificité. Par exemple, dans les tendons, certains vont présenter des fascicules facilement distinguables à l'œil nu tandis que d'autres ne seront pas observables sans requérir à une transformation du tissu. A chaque niveau hiérarchique entre les fibres, fibrilles et fascicules se trouvent différentes cellules et protéines importantes pour la fonction du tissu comme les fibroblastes (Zitnay & Weiss, 2018). La figure 2 reprend l'organisation hiérarchique et structurale d'un tendon :

Figure 2_ Structure hiérarchique du tendon_P. Fratzl (2008)



(a) Montre les fibres, fascicules, fibrilles et molécules de collagène. (b) et (c) représentent respectivement les interactions entre les fibrilles et les molécules.

1.1.2 Types et classes de collagène

Dans les chaînes peptidiques, la séquence des acides aminés peut varier et dès lors donner des types de collagène distincts dont 28 sont connus à ce jour et sont codés par au moins 45 gènes (Mienaltowski & Birk, 2014). Ceux-ci ont reçu un nombre romain suivant la chronologie de leur découverte. Les différents types de collagène possèdent une fonction et une structure propre et sont répartis de manière variées dans les différents tissus (Liu et al., 2015).

Chacun des différents collagènes est composé d'au moins un domaine COL (collagèneux) ainsi qu'un domaine NC (non-collagèneux) et leur classification dépend du nombre et de la structure de ces domaines ainsi que l'organisation supra structurelle de chaque protéine. Chacune des chaînes alpha d'un certain type de collagène est unique, codée par un gène différent et avec une structure propre. Par exemple, la chaîne $\alpha 1$ est codée par le gène COL1A1 chez l'humain tandis que la chaîne $\alpha 1$ chez la souris est codée par le gène COL2A1 (Mienaltowski & Birk, 2014). Les collagènes peuvent être homotrimériques ou hétérotrimériques, c'est-à-dire que les trois chaînes alpha qui les composent sont identiques ou non (Liu et al., 2015). Certaines protéines possèdent la même structure avec une triple hélice mais ne font pas partie de la famille des collagènes principalement car elles ont été nommées par rapport à leur fonction biologique spécifique plutôt que leur structure (Fratzl).

Voici quelques exemples de types de collagènes :

Le collagène le plus répandu est celui de type I qui apporte beaucoup de stabilité ainsi qu'une grande résistance à la tension. On le trouve dans de nombreux tissus dont les tendons et les ligaments et il représente plus de 80% du collagène total chez l'humain (Wydemans). Deux de ses trois chaînes alpha sont identiques et les faisceaux qu'il forme sont de longueur indéfinie avec un diamètre entre 0.5 et 20 μm (Fratzl).

Le collagène de type II est homotrimérique et il ne forme pas de fibres mais plutôt une couche de fines fibrilles. On le retrouve dans les disques intervertébraux, le corps vitré de l'œil et surtout dans le cartilage hyalin (Wydemans).

Le collagène de type III est également homotrimérique mais forme des fines fibres avec beaucoup de ramifications et qui s'anastomosent en fin réseaux. On le retrouve entre autres dans le stroma de diverses glandes, dans les vaisseaux sanguins et le derme (Wydemans).

Certains collagènes sont cruciaux pour l'intégrité des tissus malgré leur présence en faible quantité comme le collagène IX qui représente seulement 1% du collagène total dans le cartilage articulaire ou encore le collagène VII avec 0.001% du collagène formant la peau mais qui reste absolument essentiel (Ricard-Blum, 2011).

En fonction de leur organisation supra structurelle, les collagènes appartiennent également à différentes classes avec une fonction spécifique par rapport au tissu d'ordre supérieur dans lequel ils se trouvent. Ce sont les liens et proportions entre le collagène et les autres macromolécules non-collagèneuses qui vont déterminer la structure du tissu et influencer sur sa croissance, son remodelage ou sa régénération (Mienaltowski & Birk, 2014). On y retrouve par exemple la classe de collagène formant des fibrilles dont fait partie le collagène de type I, II et III. Les protéines de cette classe forment la structure hiérarchique classique et détaillée précédemment. Un autre exemple est la classe FACIT (fibril associated collagen with interrupted triple helixes) avec le collagène IX, XII et XIV (Mienaltowski & Birk, 2014). Toutes les classes sont reprises dans la figure 3.

Figure 3_table de classification du collagène_ Mienaltowski et al. (2014)

Classification	Collagen types	Supramolecular structure
Fibril-forming collagen	I, II, III	Striated fibrils
	V, XI	Striated fibrils, retain N-terminal regulatory domains
	XXIV, XXVII	Unknown
FACIT ^a collagens	IX, XII, XIV	Associated with fibrils, other interactions
FACIT-like collagens	XVI, XIX, XXI, XXII	Interfacial regions, basement membrane zones
Network-forming collagens		
Basement membrane	IV	Chicken wire network with lateral association
Beaded filament-forming	VI	Beaded filaments, networks
Anchoring fibrils	VII	Laterally associated anti-parallel dimers
Hexagonal networks	VIII, X	Hexagonal lattices
Transmembrane collagens	XIII, XVII, XXIII, XXV	Transmembrane and shed soluble ecto-domains
	Gliomedins, ectodysplasin	
Multiplexin collagens (Endostatin-XV and -XVIII)	XV, XVIII	Basement membranes, cleaved C-terminal domains influence angiogenesis
Other molecules with collagenous domains	XXVI, XXVIII	Collagenous domains in primarily non-collagenous molecules
	Acetylcholinesterase, adiponectin, C1q, collectins, surfactant protein, others	

^aFibril-associated collagen with interrupted triple helix

1.1.3 Régulation de la synthèse du collagène

Il existe malheureusement trop peu d'études qui traitent du métabolisme du collagène. Les différents paramètres qui influencent sa synthèse, sa sécrétion, sa localisation cible de dépôt et son renouvellement restent assez flous et les premières pistes explorées doivent encore être confirmées (Musayeva et al., 2022).

Parmi ces premières hypothèses, on retrouve tout d'abord le fait que le changement environnemental de la cellule peut faire varier le type de collagène. On mentionne également le fait qu'une augmentation de la concentration en ions potassium mène à la prolifération cellulaire ainsi qu'à la synthèse de la matrice extracellulaire (Kosher et al., 1973). L'ascorbate, un sel minéral issu de l'acide ascorbique (vitamine C), augmenterait la synthèse du collagène (Kao et al., 1975) et les prostaglandines E1 et F1 produites par des lésions inflammatoires en feraient de même (Musayeva et al., 2022).

Pour les facteurs plutôt extracorporels, les évidences sont relativement plus claires. Les expériences de Kovanen de 1989 montrent que la charge mécanique appliquée sur les tendons augmente la quantité d'enzymes responsables de la synthèse du collagène et, à l'inverse, qu'une diminution de la charge réduit le

nombre de ces enzymes (Kovanen, 1989). Il a donc été indirectement prouvé par ces expériences que l'augmentation et la diminution de charge sur les tendons sont directement liées à la synthèse de collagène dans ceux-ci (Kjær et al., 2009). En 2004, Kjær a mis en avant des résultats relativement similaires. Il en ressort que l'inactivité diminue le renouvellement du collagène et que la charge répétée sur les tendons via l'activité physique augmente le renouvellement du collagène ainsi que, dans une moindre mesure, la synthèse nette de nouveau collagène (Kjær, 2004).

1.2 Gélatine

Le nom « gélatine » vient du latin « gelatus » qui signifie « gelé » ou « ferme ». La gélatine est un polypeptide avec une masse moléculaire élevée obtenu par hydrolyse partielle du collagène. L'hydrolyse cause la destruction de certains liens dans la protéine de collagène comme les liaisons polypeptidiques ainsi que les liaisons transversales entre les chaînes polypeptidiques (Liu et al., 2015). La gélatine est une protéine totalement digeste principalement utilisée dans l'industrie alimentaire pour ses propriétés gélifiantes, stabilisatrices et épaississantes. Sa production mondiale annuelle s'élève à environ 150 000 tonnes et augmente chaque année. Tout comme le collagène, elle contient tous les acides aminés essentiels à l'exception du tryptophane (Poppe, 1992). La gélatine étant dérivée du collagène, il est pertinent de se demander si cette protéine présente dans de nombreux aliments transformés reproduit les mêmes effets potentiels que le collagène dans un contexte de blessure ligamentaire et tendineuse chez l'humain.

1.3 Tendon et ligament

Tandis que les tendons relient les muscles aux os, les ligaments relient les os entre eux. Leurs rôles, bien que légèrement différents, sont de guider le mouvement, d'empêcher les déplacements anormaux ainsi que de partager et distribuer les contraintes mécaniques. Ces deux types de tissus conjonctifs sont composés d'une

matrice extracellulaire remplie majoritairement d'eau et de protéines dans laquelle baignent des cellules. Les tendons et les ligaments sont définis par l'organisation structurelle de leurs constituants ainsi que leurs proportions (Mienaltowski & Birk, 2014). Ces constituants vont également varier en fonction du type de tendon ainsi que la partie du tendon dans laquelle ils se trouvent. Par exemple, la structure et les constituants vont être différents pour les tendons des muscles axiaux et ceux des muscles des membres. Il en est de même de même pour la partie centrale du tendon en comparaison avec la partie proche de son insertion (Mienaltowski & Birk, 2014).

1.3.1 Constituants

L'eau est le constituant le plus lourd car il représente plus de la moitié du poids des tendons et des ligaments (Mienaltowski & Birk, 2014). La fonction mécanique est principalement assurée par les composants protéiques tandis que les autres composants, non-protéiques et cellulaires, ont un rôle de réparation, croissance et développement (Zitnay & Weiss, 2018).

En moyenne, plus de 70% du poids sec des tendons et des ligaments est constitué de protéines de collagène qui en assurent la structure et on y retrouve plus spécifiquement les collagènes de type I (le plus abondant), II, III, V et XI (Mienaltowski & Birk, 2014). Spécifiquement dans les tendons, on trouve, à la base de la hiérarchie structurelle, les fibrilles de collagène qui, ensemble, vont former des fibres de collagène. Ces fibres se regroupent en fascicules entourés individuellement par l'endoténon qui est un tissu conjonctif cellulaire lâche. Les fascicules mis ensemble sont entourés par un tissu conjonctif appelé l'épiténon qui permet le glissement avec les structures adjacentes et qui délimite alors les tendons (Rieu et al., 2017). Cette structure hiérarchique détaillée dans le chapitre dédié au collagène permet d'avoir une grande compliance sous faible contrainte mais également d'augmenter sa rigidité sous l'augmentation de contrainte (Mienaltowski & Birk, 2014).

La protéine non-collagèneuse principale est l'élastine dont la proportion varie selon les différents tissus. A la base de l'élastine se trouve la molécule tropoélastine qui est une chaîne peptidique linéaire possédant une haute

extensibilité (Wydemans). Cette protéine forme un réseau fortement réticulé qu'on retrouve entre et le long des fibres de collagène (Zitnay & Weiss, 2018). Le développement de ce réseau est assisté par la fibrilline, une protéine de structure qui ne possède pas de fonction mécanique dans les tendons et ligaments.

L'élastine permet entre autres de stocker de l'énergie élastique dans certains tendons lors de leur étirement pendant la mise en charge (Zitnay & Weiss, 2018).

L'assemblage des fibrilles, fibres et fascicules de collagène est régulé par des protéines appelées SLRP (small leucine rich proteoglycans). Elles constituent 0.1 à 5% du poids sec des tendons et ligaments et sont au nombre de quatre : décorine (la plus abondante), biglycane, fibromoduline et lumican. Ces protéines régulent principalement la croissance linéaire et latérale des fibrilles de collagène (Zitnay & Weiss, 2018). Les collagènes FACIT (fibril associated collagen with interrupted triple helix) jouent également un rôle de régulation relativement similaire à celui des small leucine rich proteoglycans. Ils vont réguler l'assemblage des protofibrilles et la transition au stade de fibrilles. Les protéines de régulation varient dans l'espace et la temporalité selon les tissus dans lesquels ils se trouvent ce qui induit leurs différences de structure et de fonction (Mienaltowski & Birk, 2014).

Les fibroblastes et les ténocytes sont les cellules présentes respectivement dans les ligaments et les tendons qui représentent les derniers constituants majeurs avec l'eau, le collagène et l'élastine. Elles servent à la fabrication des autres composants ainsi qu'au remodelage, à l'entretien et à la réparation tissulaire. Il n'y a pas d'évidence quant à leur rôle dans la mécanique des tissus mais ces cellules semblent réagir à la charge appliquée à leur environnement (Zitnay & Weiss, 2018).

1.3.2 Différences entre tendon et ligament

Les tendons et les ligaments sont des tissus relativement similaires par leurs constituants majeurs ainsi que leur haut ratio entre la matrice extracellulaire et les différentes cellules. Cependant, leur rôle est différent et de légères variations dans leurs constituants permettent d'obtenir une fonction propre. Le rôle principal d'un tendon est de transmettre la force générée par un muscle à l'os auquel il s'attache.

Celui d'un ligament est plus passif car il guide les mouvements des articulations et empêche les mouvements anormaux des os (Mienaltowski & Birk, 2014). Le ligament a aussi un rôle sensoriel et proprioceptif (Frank, 2004).

Le tableau 1 reprend les principales différences entre les tendons et les ligaments selon Mienaltowski. Les valeurs utilisées sont des moyennes.

Tableau 1_Différences entre tendons et ligaments selon Mienaltowski et al. (2014)

	Tendon	Ligament
Eau	50-60% du poids	60-70% du poids
Collagène	70-80% du poids sec, fibres parallèles à l'axe de tension	60-70% du poids sec, fibres parallèles à l'axe de tension et en oblique de 20-30° par rapport à celui-ci
Elastine	1-4% du poids sec	4-9% du poids sec (peut monter jusqu'à 70%)
Rigidité	430N/mm (tendon d'Achilles)	182N/mm (ligament croisé antérieur)
Résistance à la traction	50-150 N/m ²	26-39 N/m ²

Les différences entre les valeurs de rigidité et de résistance à la traction montrent que les tendons sont capables d'absorber et de transmettre plus d'énergie. Ils peuvent également stocker plus d'énergie élastique et possèdent une plus grande viscoélasticité. Les ligaments restent relativement plus flexibles et permettent alors une certaine amplitude de mouvement dans les articulations tout en empêchant les déplacements anormaux (Mienaltowski & Birk, 2014).

1.3.3 Blessures

Le terme tendinopathie englobe la plupart des pathologies qui affectent les tendons et leur impact ainsi que leur fréquence sont très importants. Avant l'âge de 45 ans, une personne sur dix et un coureur sur deux présente une tendinopathie d'Achilles (Voletti et al., 2012). Ces blessures sont associées à un changement de

la matrice qui compose les tendons et à une fonction compromise. Elles peuvent causer des douleurs chroniques dans un premier temps et potentiellement des déchirures ou ruptures. Les causes sont souvent multifactorielles et réparties en facteurs intrinsèques comme l'âge ou un déséquilibre biomécanique et en facteurs extrinsèques comme la pratique d'activité physique ou la prise de médicaments (Lewis & Cook, 2014). De manière générale, il y a toujours une notion de surcharge ou d'usure dans les tendinopathies (Rieu et al., 2017).

La guérison d'un tendon est divisée en trois étapes qui vont se chevaucher. Tout d'abord, dans les premiers jours, on retrouve la phase inflammatoire. Le site lésé se remplit de globules rouges et blancs et de plaquettes. Des macrophages vont digérer des débris de cellules mortes, des ténocytes vont être amenés sur site et proliférer et un caillot de fibrine est formé pour offrir une certaine rigidité (Voleti et al., 2012). La phase de réparation suit la phase inflammatoire et commence environ 48 heures après la blessure. Cette phase est dirigée par les macrophages et les ténocytes qui vont respectivement stimuler le recrutement cellulaire et créer une matrice temporaire composée principalement de collagène de type III (Voleti et al., 2012, Rieu, 2017 #24). La dernière phase est la phase de remodelage qui commence environ 4 à 8 semaines après la blessure et peut durer plus d'un an (Rieu et al., 2017). La matrice temporaire est progressivement remplacée par une matrice de collagène de type I plus solide et mieux organisée. Le tendon ne va jamais récupérer totalement les propriétés biomécaniques qu'il possédait avant la blessure (Voleti et al., 2012).

En fonction du type et de la sévérité de la blessure, différents traitements sont possibles. Certaines blessures conséquentes peuvent nécessiter des sutures ou des greffes. Après une intervention chirurgicale ou lors d'un traitement plutôt conservateur, il y aura toujours une notion de gestion de charge pour moduler la régénération du tendon. Le but est de trouver l'équilibre entre l'immobilisation (plutôt dans un premier temps) et la mise en charge progressive pour optimiser la guérison (Rieu et al., 2017). La modalité de renforcement excentrique du tendon a montré de très bons résultats cliniques ces dernières années bien que le mécanisme exact derrière ceux-ci reste très flou (Kjær et al., 2009).

Pour les ligaments, ce sont plutôt des blessures par cisaillement qui vont principalement les endommager (Mienaltowski & Birk, 2014). Ces blessures sont

généralement la conséquence d'un trauma articulaire qui va déchirer partiellement ou totalement le ligament. Les trois différentes phases qui constituent la guérison des ligaments sont similaires à celles des tendons détaillées antérieurement. Les traitements sont également relativement similaires à l'exception du renforcement excentrique qui n'est pas cliniquement efficace pour les ligaments. Les exercices de contrôle articulaire (exercices de proprioception) sont mis en avant pour un retour vers la fonction optimale des ligaments (Frank, 2004).

1.4 Supplémentation en collagène

Les produits à base de collagène sont énormément utilisés par les industries cosmétiques, alimentaires et pharmaceutiques en raison de leurs qualités de biocompatibilité, de biodégradabilité et leur grand potentiel commercial (Liu et al., 2015). En effet, ces industries ont intégré le collagène en améliorant des produits existants et créé de nouveaux produits en mettant en avant les nombreuses vertus de cette protéine telles que les propriétés antioxydantes, antihypertensives ainsi que les effets bénéfiques sur le vieillissement de la peau (Musayeva et al., 2022). Ces qualités prônées restent tout de même dépendantes de la digestion et de l'assimilation de ce collagène à savoir s'il est disponible et utilisable après ingestion. Aucun effet secondaire néfaste n'a été reporté après des années d'utilisation de ces produits issus du collagène et la toxicité est fréquemment contrôlée dans l'industrie pharmaceutique (Myllyharju & Kivirikko, 2001). Vu qu'il s'agit d'une protéine naturelle aux propriétés très intéressantes, la tendance attendue est une augmentation du développement et de la consommation des produits dérivés du collagène (Musayeva et al., 2022).

1.4.1 Extraction du collagène

La plupart des produits de collagène ou dérivés du collagène proviennent des peaux de vaches et de cochons mais les peaux de buffles, moutons, poulets ou chèvres sont aussi utilisées. Les variations de composition et structure de la peau entre les divers animaux et les différentes races sont majeures. Ainsi, le contenu en graisse et le taux d'alignement des fibrilles de collagène peuvent fortement

varier (Sizeland et al., 2013). Ces différences vont influencer sur la difficulté d'extraction du collagène ainsi que sur les méthodes utilisées (Matinong et al., 2022).

Le but du processus d'extraction est de traiter la peau afin de retirer tous les composants non collagèneux tout en minimisant la perte de collagène pur à collecter. En général, trois phases sont nécessaires au processus global d'extraction : le prétraitement, l'extraction et la purification (H. Lin, 2015). En amont de ces phases, les peaux sont lavées et immergées plusieurs jours dans l'eau avant d'être coupées en morceaux d'environ 1 cm² (Omar el Blidi, 2021).

Prétraitement

L'objectif de cette première phase est de casser les liaisons covalentes entre les molécules de collagène tout en gardant les chaînes intactes (Cheng Tang, 2022). Plusieurs méthodes chimiques sont utilisées dont des acides ou bases dilués afin d'hydrolyser partiellement le collagène (Matinong et al., 2022).

Extraction

Les techniques d'extraction utilisées en majorité sont, tout comme pour le prétraitement, l'hydrolyse chimique avec une solubilisation acide, basique ou salée associée ou non à une aide via des ultrasons, des micro-ondes ou des enzymes (Senadheera et al., 2020). Les paramètres de la méthode d'extraction sont variables et contrôlés en fonction du produit final désiré. On peut par exemple jouer sur la stabilité thermique, la solubilité ou la longueur moyenne des chaînes de collagène (Zhang et al., 2020). Une fois la méthode d'extraction appliquée, il faut encore précipiter le collagène de la solution. Cela se fait généralement grâce à l'utilisation de sels (Matinong et al., 2022).

Purification

Le collagène précipité en fin d'extraction contient encore certaines protéines non-souhaitées ainsi que des sels (H. Lin, 2015). Différents procédés sont alors mis en place afin de s'en débarrasser tels que la filtration ou la centrifugation (Matinong et al., 2022).

Une alternative plus récente au collagène provenant d'animaux terrestres est le collagène d'origine marine. Il est alors extrait des nageoires, des écailles, de la

peau et des os des poissons (Gaikwad & Kim, 2024). Les procédés d'extraction du collagène d'origine marine se rapprochent fortement de ceux détaillés pour le collagène provenant d'animaux terrestres (Jafari et al., 2020). Ils ne seront donc pas exposés à nouveau.

1.4.2 Types de suppléments

Les différents types de suppléments en collagène vont influencer sur la qualité et le temps de digestion, sa disponibilité dans le sang et s'il est couplé à d'autres produits ou non.

Les suppléments en poudre contiennent du collagène hydrolysé et ont une très bonne efficacité car le collagène atteint directement le système digestif pour une absorption aisée (Musayeva et al., 2022). La poudre est facile d'utilisation car il faut juste la mélanger à une boisson comme de l'eau ou du café par exemple. Cependant, si la boisson de mélange a une température trop élevée ($>150^{\circ}\text{C}$), cela peut dénaturer les protéines et les rendre inefficaces (Bozec & Odlyha, 2011). Le collagène en supplément sous forme liquide se rapproche de la poudre dans ses propriétés et le mélange est déjà fait, donc son utilisation est très pratique. Ces deux types de suppléments sont favorisés en raison de leur haute et rapide biodisponibilité (Musayeva et al., 2022).

Le collagène en pilule ou cachet contient moins de collagène hydrolysé comparé aux formes en poudre et liquides. Il est dès lors plus difficile à digérer et donc logiquement moins disponible dans le sang (Musayeva et al., 2022). Les autres désavantages de ces types de suppléments sont le faible taux de collagène total présent dans ces pilules ainsi que les autres ingrédients présents nécessaires à leur production tels que des épaississants et des émulsifiants (Moskowitz, 2000).

1.5 Digestion et absorption

A ce stade, il est important de se pencher sur le devenir de ce collagène une fois qu'il est avalé. Il faut avant tout savoir sous quelle forme et en quelle quantité cette protéine va être assimilée grâce au système digestif et ensuite se retrouver

dans le sang afin d'être acheminé vers des cellules spécifiques et être utilisé par notre corps.

1.5.1 Digestion et absorption des protéines

La quantité quotidienne de protéine digérée est d'environ 70 à 100g d'origine exogène (provenant de la nourriture) et 35 à 200g d'origine endogène (produite par le corps) comme les protéines provenant du recyclage des cellules mortes ou du recyclage des enzymes digestives (Devlin, 2006). Afin de permettre leur assimilation, les protéines sont clivées par des enzymes pour être réduites en plus petits polypeptides ou en acide aminés (AA). Les enzymes endopeptidases vont cliver des liens à l'intérieur des protéines et ainsi les réduire en plusieurs polypeptides tandis que les enzymes exopeptidases s'attaquent aux extrémités afin de libérer un AA à la fois (Goodman, 2010). L'enzyme principale de la digestion présente dans notre estomac est la pepsine. Son précurseur est le pepsinogène qui est une forme inactive et plus volumineuse de l'enzyme et sécrété par les cellules principales de l'estomac. Le pepsinogène est activé en pepsine grâce à l'acide gastrique (HCl) sécrété par les cellules pariétales de l'estomac. L'enzyme pepsine est une endopeptidase et hydrolyse donc les protéines en plus petits polypeptides (Devlin, 2006). L'acide gastrique dénature également partiellement les protéines dans l'estomac permettant un accès facilité aux liens peptidiques par la pepsine (Goodman, 2010).

La nourriture partiellement digérée par l'estomac porte le nom de chyme et se dirige ensuite vers l'intestin grêle. Le pancréas sécrète dans l'intestin des protéases pancréatiques ainsi que du bicarbonate via le sphincter hépatopancréatique. Le bicarbonate permet de tamponner l'acide gastrique présent dans le chyme et faire remonter le pH pour faciliter l'action des protéases (Goodman, 2010). Ces enzymes arrivent sous forme inactives et c'est l'entéropeptidase sécrétée par le jéjunum qui va activer le trypsinogène en tripsine. La tripsine active ensuite les autres protéases (chymotrypsine, élastase et carboxypeptidases) qui vont agir comme endopeptidases (Marks, 2009).

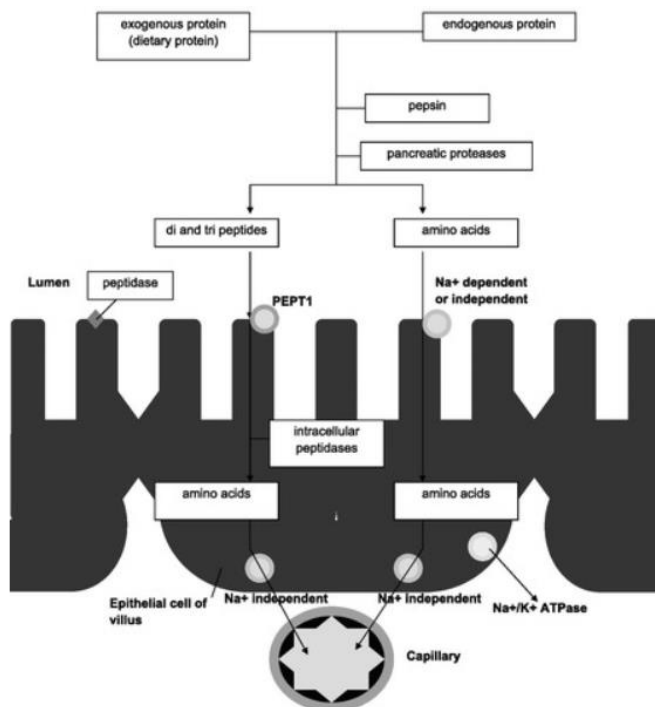
Suite à l'action de ces endopeptidases ce sont des exopeptidases sécrétées par l'intestin ou le pancréas comme les carboxypeptidases qui vont attaquer les

polypeptides. Le résultat, après le travail de toutes ces enzymes, est d'environ 30% d'AA et 70% de polypeptides comprenant 2 à 8 AA (Binder HJ, 2009). Certains de ces polypeptides peuvent encore être hydrolysés par des aminopeptidases juste avant leur assimilation (Goodman, 2010).

Les AA, di- et tripeptides vont être assimilés dans des cellules appelées entérocytes via des transporteurs le long des parois de l'intestin grêle. Ces transporteurs sont nombreux et diffèrent principalement par leur mécanisme de transport et le type d'AA qu'ils transportent. Par exemple certains vont faire de la diffusion facilitée et d'autres du cotransport et certains vont préférer transporter des AA ou di-/tripeptides plutôt acides tandis que d'autres transporteurs seront plus spécifiques pour des AA basiques (Binder HJ, 2009).

Certains di- et tripeptides sont hydrolysés dans la cellule par des peptidases intracellulaires pour en faire des AA individuels. Les AA assimilés ainsi que les nouveaux, relâchés grâce aux peptidases intracellulaires, vont quitter les entérocytes pour aller dans le sang. Le transport a lieu grâce à différents transporteurs non Calcium-dépendants (Goodman, 2010). La figure 4 résume les étapes de la digestion et de l'absorption des protéines.

Figure 4_Digestion et absorption des protéines_Goodman (2010)



1.5.2 Digestion et absorption du collagène

En se basant sur la théorie pure de la digestion des protéines de manière générale, il semblerait évident de questionner la biodisponibilité du collagène dans le sang après ingestion. Normalement le collagène devrait entrer dans le sang seulement sous forme d'AA et ne pourrait alors pas jouer un rôle différent de celui de toutes les autres protéines que nous mangeons. Il existe tout de même certaines études qui vont à l'encontre de ce concept et qui suggèrent que certains polypeptides peuvent être assimilés directement (Liu et al., 2015). D'autres expériences parlent même de protéines entières assimilées qui maintiennent leur fonction biologique (Musayeva et al., 2022).

Tout d'abord, les expériences réalisées en 1999 (Oesser et al., 1999) et en 2010 (Watanabe-Kamiyama et al., 2010) ont montré respectivement chez la souris et chez le rat que des polypeptides de poids moléculaire relativement élevé issus de collagène traversent l'intestin et peuvent se retrouver dans le sang. Dans la première expérience, ces polypeptides se sont ensuite retrouvés majoritairement dans le cartilage des souris.

Chez l'homme, l'expérience de Iwai et al. (2005) montre que de l'hydroxyproline issue de gélatine peut se retrouver dans le sang sous forme de différents peptides. Des humains sains ont ingéré des hydrolysats de gélatine de sources différentes. Les hydrolysats de protéines permettent une digestion et absorption accélérées en comparaison avec l'ingestion de protéines intactes (Kleinnijenhuis et al., 2020). Le ratio dans le sang entre les peptides d'hydroxyproline et les AA libres était de 1:3. Pour la gélatine provenant de collagène de type I, plus de 90% des peptides dans le sang étaient Pro-Hyp tandis que pour le type II ils ont trouvé 70% de Pro-Hyp et 19% de Pro-Hyp-Gly. Aucun polypeptide composé de plus de trois AA n'a été retrouvé dans le sang. Ces résultats montrent que les AA libres ne sont pas la seule forme provenant des protéines qui peut passer dans le sang lorsqu'on parle de l'ingestion de collagène ou de sa forme hydrolysée, la gélatine. On remarque aussi que la structure, la séquence et la quantité de ces peptides dépendent de la source ainsi que du type de collagène ingéré (Liu et al., 2015).

Il paraît difficile d'affirmer que l'absorption de ces tripeptides (au mieux), permettrait d'augmenter la synthèse de collagène dans différents tissus comparé à d'autres sources de protéines. En effet, si toutes les protéines ingérées sont

absorbées sous la forme d'AA, di- ou tripeptides, il semblerait plus efficace de se supplémenter avec de la whey par exemple qui est une protéine complète (Hamarsland et al., 2017). Elle contient donc tous les AA essentiels, dont le tryptophane qui n'est pas présent dans le collagène.

Pourtant, certaines études (sur des animaux) suggèrent que des tripeptides issus d'hydrolysats de collagène peuvent passer dans le sang et ensuite dans différentes cellules en gardant leur forme intacte ainsi qu'une certaine fonction biologique (Musayeva et al., 2022). Ceci pourrait alors justifier une augmentation de la synthèse de collagène comparé à l'ingestion de protéines de sources différentes.

2 Question de recherche

Ce mémoire a pour objectif, au travers d'une revue de la littérature, d'évaluer les effets de la supplémentation en collagène et/ou en gélatine sur les blessures tendineuses ou ligamentaires chez l'humain.

La question posée est alors la suivante : « *La supplémentation en collagène/gélatine est-elle bénéfique lors de blessures ligamentaires ou tendineuses chez l'homme ?* » .

3 Méthodologie

3.1 Stratégie de recherche

Suite à la question de recherche « *La supplémentation en collagène/gélatine est-elle bénéfique lors de blessures ligamentaires ou tendineuses chez l'homme ?* », un ensemble de mots clés (en anglais) pertinents a été choisi à introduire dans différentes bases de données. Ces mots-clés sont « ligament* », « tendon* », « collagen* », « gelatin », « supplement* ». Les différentes bases de données en ligne choisies pour cette revue de la littérature sont les suivantes : PubMed, Embase et Scopus.

Les mots-clés « ligament* » et « tendon* » sont liés par l'opérateur booléen *OR* dans les outils de recherche des bases de données. Il en est de même pour la paire de mots-clés « collagen* » et « gelatin ». Voici donc la première équation de recherche introduite dans la base de données PubMed :

(ligament* OR tendon*) AND (collagen* OR gelatin) AND supplement*

Cette équation donne 279 résultats à la date du 24/05/2024. Cette même équation a mené à 1461 articles dans Embase et 13338 dans Scopus. Afin de réduire le nombre et d'augmenter la pertinence des articles, les recherches dans ces deux bases de données ont été limitées aux titres, abstracts et mots-clés des auteurs. Cela a permis de réduire le nombre de résultats à 357 pour Embase et 375 pour Scopus.

Les références des articles sélectionnés (voir section 3.2 *Sélection des études*) seront également passés en revue afin de potentiellement étoffer le nombre d'articles pertinents à la question de recherche.

Différents sites de vente de collagène tels que des marques de nutrition sportive ou de pharmacie en ligne feront aussi partie de la recherche car certains peuvent contenir des articles intéressants justifiant les bénéfices de leurs produits.

La recherche d'articles a été effectuée par un seul examinateur.

3.2 Sélection des études

Afin de sélectionner les articles pertinents par rapport à ma question de recherche, des critères d'inclusion et d'exclusion ont été établis pour filtrer le grand nombre d'articles trouvés grâce aux mots-clés. Voici les critères utilisés :

Critères d'inclusion :

- Tous les types d'études (études de cas, essais contrôlés randomisés, revues systématiques, etc...)
- Les études couplant la supplémentation en collagène/gélatine avec un autre traitement (exemple : renforcement musculaire)

- Tous les modes d'administration de la supplémentation (par voie orale, par injection,...)

Critères d'exclusion :

- Les études sur les animaux
- Les études rédigées dans d'autres langues que l'anglais ou le français
- Les études pour lesquelles le texte complet n'est pas disponible

Pour tous les articles qui conviennent aux critères d'inclusion et d'exclusion mentionnés ci-dessus, un deuxième filtre est appliqué grâce à la méthode PICO afin de confirmer ou non la pertinence de chaque article retenu.

Voici les critères PICO déterminés :

1. *Population* : Ligament ou tendon chez l'être humain
2. *Intervention* : Supplémentation en collagène ou gélatine
3. *Comparaison* : Placebo, pré vs post-intervention
4. *Outcome* : Effets rencontrés

Seuls les articles correspondant à ces critères seront alors retenus dans le cadre de cette revue de la littérature.

Parmi les 279 résultats sur PubMed, 86 études portant sur les animaux ont été écartées, 5 sont pertinentes mais le texte complet n'est pas disponible et 174 ne correspondent pas aux critères PICO. Il reste donc 14 articles retenus pour cette base de données.

Des 375 résultats de la base de données Scopus, 99 articles se basent sur des animaux, 1 est rédigé en espagnol, 5 ne donnent pas accès au texte en complet et 254 ne rentrent pas dans les critères PICO. Ce qui laisse 16 articles à examiner.

Sur les 357 résultats venant d'Embase, 91 articles ont été écartés car ils portent sur des animaux, 1 article est rédigé en espagnol, l'accès complet à 10 articles n'est pas disponible et 242 ne rentrent pas dans les critères PICO. Ceci résulte donc à 13 articles retenus.

Tableau 2_ Résumé de la sélection des articles

	Total	Animaux	Autres langues	Texte incomplet	Hors PICO	Gardés
PubMed	279	86	0	5	174	14
Scopus	375	99	1	5	254	16
Embase	357	91	1	10	242	13

La mise en commun de tous les articles gardés en éliminant les doublons nous laisse avec 17 articles pertinents à notre question de recherche.

La liste des références de chacun de ces 17 articles a également été passé en revue afin de potentiellement trouver d'autres articles correspondants aux critères établis. Un nouvel article pertinent en est ressorti.

La recherche d'articles via les sites de marques vendant du collagène tels que 6Dsportsnutrition ou Nutrimuscle n'ont pas découlé sur de nouveaux articles à garder.

Au total, le nombre d'articles retenus pour cette revue de la littérature s'élève à 18. La sélection des articles a été effectué par un seul examinateur.

4 Résultats

Parmi les dix-huit études sélectionnées, les treize études reprises dans le tableau 3 (voir annexes) sont des expériences cliniques : il y a une étude de cas, une étude contrôlée non-randomisée et les autres sont des études contrôlées randomisées. Dans les cinq études figurant dans le deuxième tableau de résultats (tableau 4), il y a trois revues systématiques, un commentaire clinique et une revue narrative.

4.1 Tendons

Les études portant sur les tendons sont plus nombreuses que celles sur les ligaments. Quatre études cliniques expérimentent l'impact de la supplémentation en collagène (ou gélatine) chez des participants sains et les paramètres mesurés

sont les propriétés mécaniques et morphologiques des tendons avant et après les différentes interventions (Balshaw et al., 2023; Jerger et al., 2023; Jerger et al., 2022; Lee, Bridge, et al., 2023). Deux études de 14 semaines montrent une augmentation significative de la surface de la section transversale du tendon ciblé grâce à une supplémentation quotidienne de 5g de collagène (Tendoforte) couplée à des exercices trois fois par semaine par rapport au groupe contrôle effectuant les exercices et recevant un placebo. La première des deux résulte à une augmentation de 10.7% de la surface de la section transversale du tendon patellaire dans le groupe supplémenté et 6.5% dans le groupe placebo (Jerger et al., 2023). La seconde montre une augmentation similaire de 11% pour le tendon d'Achille pour 4.7% dans le groupe placebo (Jerger et al., 2022). L'étude de Balshaw et al. (2023), avec 15g de collagène quotidiennement pendant 15 semaines couplé à des exercices comparé à un placebo et des exercices, n'a pas donné de différence significative entre les groupes (Balshaw et al., 2023). Celle de Lee et al. (2023) montre une augmentation de la rigidité (+17%) et de l'élasticité (+18%) du tendon avec 90ml de supplémentation en collagène après chaque entraînement pendant dix semaines mais pas de changement au niveau de son diamètre (Lee, Bridge, et al., 2023).

Il y a neuf études qui reprennent des participants atteints de tendinopathie. Quatre sont des études cliniques tandis que les cinq autres proviennent des trois revues systématiques sélectionnées (Fusini et al., 2016; Hijlkema et al., 2022; Qiu et al., 2022). Ces revues systématiques mentionnent également certaines des études cliniques sélectionnées lors de la recherche. Sept études évaluent la douleur comme paramètre et montrent une diminution significative de celle-ci dans les groupes ayant reçu le supplément en comparaison aux groupes contrôles. Les études de Balaji et al. (2022) et de Vitali et al. (2019) rapportent une diminution de cinq sur l'échelle visuelle de la douleur respectivement à six et deux mois. La première donnait une dose quotidienne d'Orthoboon (collagène + vitamine C) pendant 90 jours en comparaison à un groupe contrôle (Balaji et al., 2022). La seconde compare l'impact d'une dose quotidienne de Tendisulfur Forte (glucosamines, arginine, lysine, collagène I et II, vitamine C, curcumine) par rapport à un placebo pendant un mois en traitement adjuvant à neuf séances d'ondes de choc sur trois semaines (Vitali et al., 2019). L'expérience de Praet et al. (2019) ne rapporte pas de changement significatif avec la prise de 2.5g de

Tendoforte (peptides de collagène) ou de placebo quotidiennement couplée avec des exercices mais la douleur n'est pas un paramètre mesuré dans l'étude (Praet et al., 2019). La revue systématique de Qiu et al. (2022) a pour conclusion que, malgré les résultats prometteurs de certaines des études sur la douleur, il est nécessaire de faire de nouvelles expériences à plus grande échelle pour valider l'hypothèse de la diminution de douleur grâce au collagène dans les tendinopathies.

4.2 Ligaments

Il y a quatre études qui portent plus particulièrement sur les ligaments : trois sont des expériences cliniques et la dernière est un commentaire clinique. L'étude de Dressler et al. (2018) montre une amélioration de la fonction subjective chez des athlètes qui présente une instabilité chronique de la cheville avec une supplémentation en collagène (Dressler et al., 2018). Chez Lopez et al. (2019), le collagène permet une meilleure efficacité et tolérance au traitement ainsi qu'une amélioration de fonction et de la maturation de la greffe après une chirurgie du ligament croisé antérieur (López-Vidriero et al., 2019). Les résultats dans l'étude de Shaw et al. (2019) ne sont pas comparés à un groupe contrôle. Il est donc difficile d'en tirer des conclusions objectives mais la théorie mise en avant voudrait qu'une supplémentation en collagène permette une augmentation du retour à la fonction du genou après une chirurgie du ligament croisé antérieur (Shaw et al., 2019). Le commentaire clinique de Nyland et al. (2022) montre qu'il est possible de réduire la fréquence des traumatismes et ruptures du ligament croisé antérieur chez les jeunes athlètes grâce à une prise de collagène (ou gélatine avec vitamine C) associée à un bon sommeil et un entraînement adapté (Nyland et al., 2022). Cette étude se base principalement sur la littérature scientifique théorique et des expériences in vitro.

4.3 Gélatine

Certaines études utilisent la gélatine comme supplémentation à la place du collagène ou d'hydrolysats de collagène. C'est le cas pour l'étude de Shaw et al. (2017) qui mesure la synthèse du collagène de manière indirecte via le PINP et la biodisponibilité des acides aminés dans le sang après l'ingestion de gélatine suivie par de l'exercice physique. Le groupe prenant des doses élevées de gélatine couplées à la vitamine C a significativement augmenté sa concentration en PINP

et en acides aminés dans le sang en comparaison aux groupes contrôles (Shaw et al., 2017). L'étude de Shaw et al. (2019) utilise la gélatine comme supplémentation après une chirurgie du ligament croisé antérieur chez des rugbymans professionnels. Cette expérience reprend seulement deux participants qui reçoivent la même intervention : 10g de gélatine + 250mg vitamine C avant chaque séance de revalidation pendant 24 semaines. Il n'y a donc pas de groupe contrôle. Dès lors, la conclusion de cette expérience se base plus sur des théories et des hypothèses et mentionne que l'addition de gélatine en parallèle à la revalidation pourrait permettre un retour plus rapide à la fonction et au sport dans le cas présenté (Shaw et al., 2019). La revue systématique de Hijlkema et al. (2022) mentionne l'étude de cas de Baar et al. (2019) qui teste 15g de gélatine avec 225mg de vitamine C deux fois par semaine pendant dix-huit mois pour améliorer les symptômes de tendinopathies patellaires chez un basketteur professionnel. Les résultats mentionnent une amélioration de la force des membres inférieurs de plus de 150% ainsi qu'une augmentation de l'épaisseur de la partie centrale du tendon patellaire de 10% (Hijlkema et al., 2022). Il n'y a pas de groupe contrôle dans cette étude. La revue narrative d'Holwerda et al. (2022) mentionne que la gélatine devrait avoir les mêmes propriétés que le collagène pour le remodelage des tissu (Holwerda & van Loon, 2022). Ces hypothèses viennent de la littérature scientifique théorique et d'expériences in vitro. Nyland et al. (2022) met également en avant, dans son commentaire clinique, que la gélatine couplée à la vitamine C devrait avoir les mêmes effets bénéfiques pour les ligaments croisés antérieurs chez les jeunes athlètes (Nyland et al., 2022).

4.4 Synthèse du collagène

Deux expériences cliniques ainsi qu'une revue narrative étudient l'impact de la supplémentation en collagène sur la synthèse de collagène. Tout d'abord les études de Shaw et al. (2017) et Lee et al. (2023) montrent que, dans une population saine, une supplémentation de 15g de gélatine avec 48mg de vitamine C et 30g de collagène avec 50mg de vitamine C respectivement permet d'augmenter la concentration en PINP (+ 94 à 100% par rapport aux autres groupes chez Shaw et al. (2017)) ainsi que la biodisponibilité en acides aminés dans le sang (Lee, Tang, et al., 2023; Shaw et al., 2017). Ensuite Holwerda et al. (2022) met en avant grâce à la littérature scientifique et des expériences in vitro

qu'une telle supplémentation augmente la synthèse du collagène dans les tissus mais qu'il manque encore de preuve in vivo pour le confirmer (Holwerda & van Loon, 2022). Par exemple, une étude sur des rongeurs a démontré qu'un apport de glycine et de proline stimule la synthèse de collagène (Vieira et al., 2015). Ces deux acides aminés se retrouvent en grande quantité dans le collagène et la gélatine (Holwerda & van Loon, 2022).

4.5 Vitamine C

Beaucoup de suppléments utilisés dans les études contiennent différents composants en plus que le collagène. Un composant s'y retrouve particulièrement souvent : la vitamine C. Trois études cliniques ainsi que deux autres mentionnées dans les revues systématiques de Fusini et al. (2016), Hijlkema et al. (2022) et Qiu et al. (2022) montrent toutes une diminution de la douleur par la supplémentation de collagène et de vitamine C dans le cas de tendinopathies. La quantité de vitamine C varie entre 35 et 60mg et les traitements adjuvants sont soit des exercices, soit des étirements passifs, soit des ondes de chocs ou rien du tout. Deux expériences mesurent une augmentation significative de la synthèse de collagène (PINP et concentration en acides aminés dans le sang) grâce à la supplémentation et utilisent également la vitamine C (Lee, Tang, et al., 2023; Shaw et al., 2017). La première couple 50mg de vitamine C avec 15g ou 30g de collagène et la seconde lie 48mg de vitamine C avec 5g ou 15g de gélatine. L'étude de Shaw et al. (2019) sur deux rugbymans après une chirurgie du ligament croisé antérieur supplémente les athlètes avec 250mg de vitamine C couplé à 10g de gélatine précédant chaque séance de revalidation. Cette vitamine C fait partie d'un plan de nutrition qui devrait accéléré le retour au sport chez les athlètes après cette chirurgie (Shaw et al., 2019). Le commentaire clinique de Nyland et al. (2022) mentionne que la gélatine couplée à la vitamine C devrait avoir les mêmes effets qu'une supplémentation en collagène bien qu'aucune étude ou article sur lequel l'étude se base met explicitement en avant cette hypothèse.

5 Discussion

Le but de ce mémoire est d'évaluer l'impact de la supplémentation en collagène ou gélatine pour les blessures ligamentaires ou tendineuses chez l'homme. Parmi toutes les études sélectionnées, la plus ancienne est la revue systématique de Fusini et al. qui date de 2016. Les études traitant du collagène reprises dans cette revue ont été réalisées entre 2012 et 2015 et n'ont pas été sélectionnées dans ce mémoire car les textes complets ne sont pas disponibles. En ce qui concerne les tendons et les ligaments, la supplémentation en collagène ou gélatine chez l'humain in vivo reste un domaine de recherche très récent.

5.1 Collagène ou gélatine

Parmi les études sélectionnées dans ce mémoire, il est difficile de comparer l'impact du collagène par rapport à sa forme hydrolysée : la gélatine. En effet, seulement deux expériences cliniques utilisent la gélatine dont une qui se base sur deux rugbymans sans groupe contrôle (Shaw et al., 2019) ainsi qu'une étude de cas provenant de la revue systématique de Hijlkema et al. (2022). Deux expériences peuvent être comparées car elles mesurent toutes les deux la concentration en PINP et en acides aminés dans le sang après l'ingestion de suppléments ainsi qu'une activité physique (Lee, Tang, et al., 2023; Shaw et al., 2017). Les suppléments utilisés dans les groupe donnant des résultats significatifs sont respectivement 30g de collagène avec 50mg de vitamine C et 15g de gélatine avec 48mg de vitamine C. La population est également très similaire : des jeunes hommes actifs. Dès lors, au vu des résultats qui se rejoignent avec une augmentation du PINP et des acides aminés dans le sang, il ne semble pas y avoir de différence majeure entre le collagène et la gélatine dans ces conditions d'expérience bien que 30g de collagène sont comparés une quantité deux fois plus petite de gélatine. Le PINP est un peptide libéré lors de la maturation du procollagène en collagène (Heinemeier et al., 2016). Ces deux paramètres mesurés restent des marqueurs indirects de la synthèse du collagène et il est donc difficile d'affirmer via ces études que la supplémentation permet réellement d'augmenter la synthèse du collagène dans les tissus conjonctifs. La dernière expérience clinique est celle de Baar et al. (2019) mentionnée dans la revue systématique de Hijlkema et al. (2022) mais elle est difficilement comparable à

une autre étude similaire utilisant le collagène à la place de la gélatine et mesurant les mêmes paramètres. La différence d'influence entre le collagène et la gélatine sur les tendons et ligaments chez l'homme ne peut être établie au travers des études sélectionnées dans ce mémoire.

Dans la littérature selon Holwerda et al. (2022), l'augmentation de la biodisponibilité en proline et glycine in vitro permet d'améliorer la synthèse de collagène et le remodelage des tissus conjonctifs (Vieira et al., 2015). Or une supplémentation contenant des grandes quantités de ces deux acides aminés est le collagène ou la gélatine (Holwerda & van Loon, 2022). Comme mentionné dans l'introduction, la digestion et l'absorption de ces suppléments restent peu décrits dans la littérature. Chen et al. (1962) montre que l'ingestion de gélatine donne des résidus peptidiques longs de six acides aminés dans un intestin de rat (Chen et al., 1962). Ainsi, s'ils sont absorbés, ils devraient être plus utiles que des di- ou tripeptides. Une étude chez les souris suggère que la digestion et l'absorption du collagène sont améliorées si l'ingestion est sous forme de gélatine (Oesser et al., 1999) mais deux autres études vont à l'encontre de ces résultats et ne donnent pas d'avantage à la supplémentation en gélatine par rapport au collagène (Alcock et al., 2019; Lis & Baar, 2019). Une étude mesurant la digestion et l'absorption de collagène de même source et de même type après différents protocoles d'hydrolyse (collagène « normal », hydrolysats de collagène, gélatine,...) serait très intéressante.

5.2 Impact sur des tendons sains

Pour les études qui mesurent différents paramètres sur les tendons, quatre se basent sur des population saines. Trois d'entre elles ont comme participants des hommes dont le niveau d'activité physique est faible ou modéré. La surface de la section transversale des tendons étudiés a significativement augmenté dans le groupe supplémenté comparé au groupe placebo dans deux études (Jerger et al., 2023; Jerger et al., 2022). La troisième ne montre pas de différence morphologique entre les deux groupes (Balshaw et al., 2023). Tous les participants réalisaient des exercices en plus du supplément ou du placebo. La quatrième étude sur des jeunes footballeuses de haut niveau a montré des améliorations significatives au niveau de l'élasticité et de la rigidité des tendons mais pas de changement pour son diamètre (Lee, Bridge, et al., 2023). L'auteur

met également en avant que la rigidité des tendons peut être influencée par les cycles menstruels (Shultz et al., 2006). Pour une population de jeunes hommes sains, les résultats des articles ne sont pas unanimes et ne permettent pas d'avancer qu'une supplémentation en collagène ou gélatine serait efficace pour améliorer les tendons et donc potentiellement un moyen de prévention pour les blessures. Pour une population de jeunes athlètes femmes saines, une étude isolée avec un échantillon de 17 participantes ne permet pas d'affirmer un impact sur les tendons grâce à une telle supplémentation.

5.3 Impact sur les tendinopathies

Les tendinopathies sont des blessures au niveau des tendons qui sont la cible de plusieurs études présentées précédemment. Au total, sept études cliniques (dont 4 sélectionnées dans les revues systématiques) se rejoignent sur des effets bénéfiques de la supplémentation en collagène pour une diminution de la douleur dans les tendinopathies chez des patients des deux sexes et d'âge variable. L'étude de Praet et al. (2019) n'a pas donné de résultat significatif dans la fonction et n'a pas évalué la douleur. L'expérience de Baar et al. (2019), reprise dans la revue systématique de Hijlkema et al. (2022), montre des effets bénéfiques de la supplémentation chez des basketteurs professionnels atteints de tendinopathie mais n'a pas non plus évalué la douleur chez ces derniers. Fusini et al. (2016) reprend quatre études sur le collagène et conclut que cette supplémentation permet une diminution de la douleur dans le cadre des tendinopathies. Hijlkema et al. (2022) et Qiu et al. (2022) quant à eux, malgré des résultats positifs qui se rejoignent, donnent comme conclusion que des études supplémentaires à plus grandes échelles et plus standardisées sont nécessaires afin de confirmer cette hypothèse sur la douleur. Au total, les résultats sur le ressenti de la douleur dans les tendinopathies semblent indiquer une diminution de celle-ci grâce à une supplémentation en collagène en traitement adjuvant au traitement principal (exercices, ondes de choc, étirements,...). La douleur dans les tendinopathies reste tout de même complexe et les mécanismes permettant une diminution de celle-ci grâce au collagène ne sont pas clairs. In vitro, l'ajout de collagène permet d'augmenter la synthèse de celui-ci et ainsi, c'est cette hypothèse qui est proposée pour les études in vivo malgré le manque de preuve clinique (Holwerda & van Loon, 2022). Pour les tendons, la douleur peut provenir du système nociceptif par

des neurones afférents remontant le signal au système nerveux central ou par des neurones efférents qui modulent la nociception (Ackermann et al., 2014; Rio et al., 2014). Elle peut également provenir de récepteurs mécaniques non-nociceptifs stimulés par la mise en charge du tendon (Rio et al., 2014). En suivant la littérature mentionnée précédemment, il semblerait plus probable que la supplémentation, en augmentant la synthèse de collagène et donc en renforçant la matrice extra-cellulaire des tendons, permettrait d'améliorer leur capacité de charge et donc d'augmenter le stimulus nécessaire à l'activation des récepteurs mécaniques non-nociceptifs. Déterminer le mécanisme d'action exact du collagène reste compliqué à objectiver et confirmer l'hypothèse du bénéfice d'une telle supplémentation dans le traitement des tendinopathies grâce à des futures parait plus facilement réalisable dans un premier temps.

5.4 Impact sur les ligaments

Dans les trois expériences cliniques sur les ligaments, deux décrivent un bénéfice grâce à la supplémentation en collagène tandis que la troisième est difficile à interpréter objectivement. Pour les athlètes atteints d'instabilité chronique de la cheville chez Dressler et al. (2018), la supplémentation en collagène couplé aux exercices a permis une amélioration subjective de la fonction de la cheville. La source de l'instabilité chronique de cheville peut être posturale ou mécanique (Bonnel et al., 2010) et dans les deux cas, l'état des ligaments influence la proprioception et donc la stabilité de la cheville (Freeman et al., 1965).

Indirectement, l'origine de cette amélioration pourrait venir du remodelage des ligaments grâce à une augmentation de la synthèse du collagène via la supplémentation. L'étude de Lopez et al. (2019) montre également une amélioration subjective de la fonction, une maturation plus avancée de la greffe ainsi qu'une diminution de la prise d'anti-douleurs comparé au groupe contrôle pour des patients ayant subi une chirurgie du ligament croisé antérieur. Cette supplémentation servait de traitement adjuvant aux séances de kinésithérapie. Les hypothèses de Shaw et al. (2019) pour la place de la supplémentation en gélatine dans la revalidation d'athlètes professionnels après chirurgie du ligament croisé antérieur rejoignent celles de Nyland et al. (2022) dans son commentaire clinique. Les deux mettent en avant les bénéfices du collagène ou de la gélatine pour des blessures ligamentaires mais leurs hypothèses ne sont pas confirmées par des

études cliniques. En effet pour Shaw et al. (2019) l'échantillon est au nombre de deux et ils ont chacun reçu le même traitement. L'interprétation des résultats obtenus semble donc compliquée à objectiver.

5.5 Type de supplémentation et traitements utilisés

Des treize études cliniques, tous les suppléments donnés sont oraux avec une majorité en sachet (dix études). Ces dosettes de poudre sont à mélanger dans un liquide avant d'être assimilées. Une expérience utilise du collagène liquide : le produit contient déjà le collagène mélangé à un liquide (Lee, Bridge, et al., 2023). Il est compliqué de comparer cette étude car aucune autre n'étudie les mêmes paramètres avec un autre type de supplémentation. L'étude de Balius et al. (2016) a servi des cachets de collagène aux participants. Les résultats obtenus dans cette étude rejoignent les résultats des autres études utilisant des sachets pour les tendinopathies (Balaji et al., 2022; Praet et al., 2019; Vitali et al., 2019). Il ne semble pas y avoir de différence entre la supplémentation en sachet ou en cachet pour les bénéfices sur la douleur lors de tendinopathies malgré les arguments mentionnés dans l'introduction pour une efficacité réduite des cachets comparé à la poudre. La dernière étude ne mentionne pas le type de supplémentation utilisé (Shaw et al., 2019).

Toujours parmi les études cliniques, la plupart des interventions contiennent un traitement principal avec la supplémentation comme adjuvant. Seule une étude utilise la supplémentation comme traitement unique et mène les patients atteints de tendinopathies à une baisse de la douleur comparé à la prise de placebo (Balaji et al., 2022). L'expérience de Vitali et al. (2019) teste le collagène en adjuvant aux ondes de choc dans les tendinopathies et Balius et al. (2016) avec des étirements pour la même pathologie. Dans les deux cas, la supplémentation semble être bénéfique pour la douleur comparée au placebo chez Vitali et al. (2019) et comparé à des exercices quotidiens chez Balius et al. (2016). Les dix études restantes testent la différence d'une supplémentation en gélatine ou collagène comparé à un placebo comme traitement adjuvant à l'exercice dont le type et la modalité varient d'une étude à l'autre. Comme mentionné dans l'introduction, l'exercice répété permet d'augmenter le renouvellement et la synthèse de collagène et donc indirectement de renforcer les tendons (Kjær, 2004). Pour les tendinopathies en particulier, les exercices excentriques à charge élevée sont

bénéfiques dans leur traitement (Kjær et al., 2009). Les résultats de Balius et al. (2016) rejoignent cette affirmation qui donne les exercices excentriques comme le traitement Gold Standard et que la supplémentation en collagène comme adjuvant peut améliorer les symptômes dans les tendinopathies réactives. Des prochaines études intéressantes seraient de comparer la supplémentation en collagène couplée aux exercices excentriques avec la supplémentation de manière isolée chez des patients atteints de tendinopathies.

5.6 Risques de la supplémentation en collagène

Parmi les treize études cliniques, aucun événement indésirable n'a été reporté. Cinq études ont clairement mentionné que leurs interventions n'ont pas eu de conséquence néfaste via la supplémentation ou un autre traitement tandis que les sept autres n'en ont pas parlé. L'étude de Balshaw et al. (2023) recense un taux élevé d'abandon à 25% dans le groupe contrôle ainsi que dans le groupe supplémentation mais les causes de ces abandons ne sont pas reprises dans le rapport. Il semblerait alors que la prise quotidienne de ces compléments dans des quantités raisonnables ne soit pas néfaste pour la santé. La dose recensée la plus élevée dans ces études est de 15g de collagène quotidiennement pendant 15 semaines dans l'expérience de Balshaw et al. (2023).

La gélatine et le collagène sont des polypeptides et se retrouvent donc dans la catégorie des protéines en termes de macronutriments. Les recommandations journalières en protéines chez les adultes sont de 0.8 à 1.6g/kg en fonction de l'activité physique, un athlète aura besoin de plus de protéines qu'une personne sédentaire (Wu, 2016). La limite haute se situe entre 2.5g/kg et 3.5g/kg par jour et peut mener à des complications rénales, vasculaires et digestives pour cette quantité de manière régulière (Bilsborough & Mann, 2006; Wu, 2016). La supplémentation en collagène ou gélatine ne devrait pas présenter de risque lors d'une prise journalière tant que l'apport protéique total quotidien (nutrition et supplémentation) respecte cette limite haute.

5.7 Vitamine C et collagène

La vitamine C est utilisée dans de nombreuses études sélectionnées dans ce mémoire, couplée avec la gélatine ou le collagène. Deux d'entre elles concernent les ligaments et diffèrent dans la supplémentation par la quantité de collagène

ainsi que la présence ou non de vitamine C. Dressler et al. (2018) montre que la prise quotidienne de 5g de collagène couplée aux exercices permet une amélioration de la fonction de la cheville chez des athlètes présentant de l'instabilité chronique de cheville. Chez Lopez et al. (2019), 2.5g de collagène avec 40mg de vitamine C apporte également une amélioration de la fonction du genou chez des patients ayant subi une chirurgie suite à une rupture du ligament croisé antérieur (López-Vidriero et al., 2019). Les résultats se rejoignent avec une amélioration de la fonction des différentes articulations dans des blessures ligamentaires mais les pathologies restent tout de même différentes (Dressler et al., 2018; López-Vidriero et al., 2019). La quantité de collagène utilisée est également deux fois plus petite dans l'étude qui la couple avec la vitamine C (López-Vidriero et al., 2019), il n'est alors pas possible de tirer des conclusions quant au rôle de cette vitamine pour les pathologies ligamentaires. Au niveau des tendinopathies, cinq études cliniques, dont une provenant des revues systématiques, supplémentent les patients avec de la vitamine C en plus du collagène. Elles mènent toutes les cinq à une diminution significative de la douleur comparé aux groupes contrôles. La seule expérience partiellement comparable est celle de Praet et al. (2019) qui supplémente les patients seulement avec du collagène. Il n'y a pas de résultats significatifs dans cette étude comparé au groupe placebo mais la douleur en tant que telle n'a malheureusement pas été mesurée. Tout comme les blessures ligamentaires, le potentiel bénéfique de l'ajout de la vitamine C à la supplémentation en collagène ne sait pas être déterminé à travers les études retenues. Dans la littérature scientifique, l'importance de l'action de la vitamine C sur la synthèse du collagène reste débattue. In vitro, Blanck et al. démontrent que la vitamine C permet de stimuler la sécrétion du collagène et également augmenter l'hydroxylation de la proline ce qui améliore la stabilité du collagène (Blanck & Peterkofsky, 1975). Deux articles scientifiques plus récents rejoignent ces propos sur l'augmentation de la synthèse du collagène grâce à cette vitamine (Carità et al., 2020; Noriega-González et al., 2022). Noriega et al. (2022) mentionne qu'à l'inverse, une carence en vitamine C mène à une baisse de la synthèse du collagène et que la dose optimale pour le traitement des tendinopathies est de 60mg quotidiennement (Noriega-González et al., 2022). D'autres auteurs sont plus prudents et mettent en avant le manque de preuve clinique malgré les résultats prometteurs des expériences in vitro (Close et al.,

2019; Dephillipo et al., 2018). Bien qu'atteindre le niveau minimum de vitamine C pour la synthèse de collagène soit essentiel, le fait de dépasser cette quantité afin d'augmenter cette synthèse n'est pas encore confirmé (Close et al., 2019). Finalement, il semble que des études futures seront nécessaires afin de confirmer ou infirmer le bénéfice de la vitamine C isolée ou avec du collagène dans différentes pathologies tendineuses ou ligamentaires.

5.8 Comparaison à d'autres suppléments

Une autre supplémentation est la protéine whey qui est fortement utilisée par les athlètes afin d'augmenter leur masse maigre ainsi que la synthèse des protéines (Vasconcelos et al., 2021). Elle provient de la partie aqueuse du lait de vache (Walzem et al., 2002). Une étude compare cette protéine avec le collagène pour déterminer leur influence sur la synthèse protéique musculaire chez des femmes entre 60 et 80 ans. Les résultats montrent que, couplés à des exercices de résistance, les protéines whey augmentent significativement plus la synthèse protéique musculaire comparé au collagène (Oikawa et al., 2020). La différence entre la whey et le collagène, c'est leur composition en acides aminés. En effet, la whey contient quatre fois plus de leucine qui est un acide aminé très important dans les protéines musculaires (Norton & Layman, 2006; Smith et al., 1992). De son côté, la supplémentation en collagène contient seize fois plus de glycine que la whey et cet acide aminé est le constituant principal du procollagène (Oikawa et al., 2020). Il semble donc que, concernant les suppléments de protéines, c'est la composition de celles-ci qui va en déterminer l'efficacité. Dès lors, pour des objectifs de masse et de protéines musculaires, la whey est recommandée tandis que pour des atteintes ligamentaires ou tendineuses, il semblerait que le collagène soit plus intéressant. Ceci reste une hypothèse théorique qui nécessite des preuves cliniques afin d'être confirmée ou infirmée.

L'hormone de croissance est également citée dans la littérature pour son influence sur le métabolisme du collagène. Cette hormone est sécrétée par l'hypophyse et agit tout d'abord sur la croissance lors de l'enfance et l'adolescence et agit également sur différents métabolismes chez les adultes (Bidlemaier & Strasburger, 2009). L'injection de cette hormone permet d'augmenter la synthèse de collagène dans le site injecté (Bidlemaier & Strasburger, 2009). Dans l'expérience de Baumgarten et al. (2024), l'injection d'hormone de croissance

dans des tissus de ligaments et de tendons in vitro n'a pas eu d'effet sur la synthèse de collagène (Baumgarten et al., 2024). In vivo, trois études randomisées contrôlées montrent une augmentation de la synthèse de collagène dans les tendons chez des hommes sains grâce à l'injection de cette hormone (Boesen et al., 2014; Doessing et al., 2010; Vestergaard et al., 2012). Aucune étude comparant l'hormone de croissance à la supplémentation en collagène n'a été trouvée et il serait intéressant de les comparer chez des sujets sains ainsi que chez des patients avec différentes pathologies ligamentaires ou tendineuses.

L'administration par injection de cette hormone reste moins facile d'utilisation comparée à une supplémentation orale, mais elle reste tout de même prometteuse pour les pathologies des tissus abordés dans ce mémoire.

5.9 Perspectives

Afin que les professionnels de la santé puissent, avec certitude, conseiller ou non la supplémentation en collagène ou gélatine, il faudrait encore de nombreuses études futures. Ces études devront être bien standardisées dans les quantités et les compositions des suppléments ainsi qu'avec des échantillons plus grands. Par exemple pour les tendinopathies, on pourrait comparer l'effet du collagène couplé aux exercices en comparaison au collagène isolé. Une autre possibilité serait de déterminer la différence entre la supplémentation en collagène et le collagène lié à la vitamine C. Evidemment, en suivant ce schéma, le nombre d'étude possible est presque infini et il semble prioritaire de déterminer si le collagène a bien sa place comme traitement, adjuvant ou non, de différentes pathologies ligamentaires ou tendineuses.

Une étude en cours prometteuse qui devrait se terminer fin 2025 est l'étude JUMPFOD de van Dam et al. (2023). C'est une étude randomisée contrôlée de 76 athlètes atteints de tendinopathie patellaire qui compare le traitement par des exercices (remise en charge progressive du tendon) couplés à 10g de collagène hydrolysé et 40mg de vitamine C avec les mêmes exercices liés à un placebo, à savoir 10g de maltodextrine. Les paramètres principaux étudiés sont la douleur, la fonction du genou et la participation au sport via le questionnaire VISA-P (Victorian Institute of Sports Assessment-Patellar) (van Dam et al., 2023). Si la supplémentation se montre efficace grâce à cette étude, les auteurs mentionne

qu'il serait alors intéressant de l'implémenter chez les patients atteints de tendinopathie patellaire afin d'améliorer leurs symptômes.

6 Conclusion

En conclusion, l'efficacité d'une supplémentation en gélatine/collagène chez l'humain pour des blessures tendineuses ou ligamentaires ne peut pas être validée avec la littérature scientifique actuelle. Les expériences in vitro ainsi que la littérature scientifique théorique montrent des bénéfices pour une telle supplémentation mais des études futures seront nécessaires afin de confirmer ces hypothèses chez l'homme. Les résultats les plus prometteurs concernent les tendinopathies et le collagène semble diminuer la douleur dans cette pathologies. Pour les blessures ligamentaires, les résultats se dirigent vers une amélioration de la fonction de l'articulation lésée mais le niveau de preuve clinique reste faible. La supplémentation, selon des mesures de marqueurs sanguins, pourrait également stimuler la synthèse de collagène chez l'humain. Il existe encore des nombreuses inconnues dans ce domaine comme par exemple la quantité optimale, le type de supplémentation, le potentiel traitement adjuvant et la combinaison avec d'autres éléments comme la vitamine. C'est grâce à des études futures traitant de ces différents questionnement qu'il sera possible de déterminer l'efficacité de cette supplémentation et potentiellement l'implanter dans des traitements au quotidien.

7 Bibliographie

- Ackermann, P. W., Franklin, S. L., Dean, B. J., Carr, A. J., Salo, P. T., & Hart, D. A. (2014). Neuronal pathways in tendon healing and tendinopathy--update. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 19(8), 1251-1278. <https://doi.org/10.2741/4280>
- Alcock, R. D., Shaw, G. C., Tee, N., & Burke, L. M. (2019). Plasma Amino Acid Concentrations After the Ingestion of Dairy and Collagen Proteins, in Healthy Active Males. *Front Nutr*, 6, 163. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00163>
- Balaji, M., Ranganath, K. V., Pugazhendhi, G., Mayasa, V., Barathiraja, K., Manimaran, R., & Chandran, M. P. (2022). Management of tendinopathies among south Indians using collagen II peptide, glucosamine and vitamin C. *Bioinformation*, 18(6), 558-561. <https://doi.org/10.6026/97320630018558>
- Balius, R., Álvarez, G., Baró, F., Jiménez, F., Pedret, C., Costa, E., & Martínez-Puig, D. (2016). A 3-Arm Randomized Trial for Achilles Tendinopathy: Eccentric Training, Eccentric Training Plus a Dietary Supplement Containing Mucopolysaccharides, or Passive Stretching Plus a Dietary Supplement Containing Mucopolysaccharides [Article]. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*, 78, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2016.11.001>
- Balshaw, T. G., Funnell, M. P., McDermott, E. J., Maden-Wilkinson, T. M., Massey, G. J., Abela, S., Quteishat, B., Edsey, M., James, L. J., & Folland, J. P. (2023). The Effect of Specific Bioactive Collagen Peptides on Tendon Remodeling during 15 wk of Lower Body Resistance Training [Article]. *Medicine and science in sports and exercise*, 55(11), 2083-2095. <https://doi.org/10.1249/MSS.00000000000003242>
- Baumgarten, K. M., Sandhurst, E. S., & Sun, H. (2024). Can Human Growth Hormone Accelerate Tendon and Ligament Injury Recovery? *Sports Health*, 19417381241245938. <https://doi.org/10.1177/19417381241245938>
- Bidlingmaier, M., & Strasburger, C. J. (2009). Growth Hormone. In (pp. 187-200). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-79088-4_8
- Bilsborough, S., & Mann, N. (2006). A Review of Issues of Dietary Protein Intake in Humans. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 16(2), 129-152. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.16.2.129>
- Binder HJ, R. A. (2009). Medical Physiology: a Cellular and Molecular Approach. In.
- Blanck, T. J. J., & Peterkofsky, B. (1975). The stimulation of collagen secretion by ascorbate as a result of increased proline hydroxylation in chick embryo fibroblasts. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 171(1), 259-267. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(75\)90031-4](https://doi.org/10.1016/0003-9861(75)90031-4)
- Boesen, A. P., Dideriksen, K., Couppe, C., Magnusson, S. P., Schjerling, P., Boesen, M., Aagaard, P., Kjaer, M., & Langberg, H. (2014). Effect of growth hormone on aging connective tissue in muscle and tendon: gene expression, morphology, and function following immobilization and rehabilitation. *Journal of Applied Physiology*, 116(2), 192-203. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01077.2013>
- Bonnel, F., Toullec, E., Mabit, C., & Tourné, Y. (2010). Chronic ankle instability: Biomechanics and pathomechanics of ligaments injury and associated lesions. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 96(4), 424-432. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.otsr.2010.04.003>

- Bozec, L., & Odlyha, M. (2011). Thermal denaturation studies of collagen by microthermal analysis and atomic force microscopy. *Biophys J*, 101(1), 228-236. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2011.04.033>
- Caritá, A. C., Fonseca-Santos, B., Shultz, J. D., Michniak-Kohn, B., Chorilli, M., & Leonardi, G. R. (2020). Vitamin C: One compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 24, 102117. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.102117>
- Chen, M. L., Rogers, Q. R., & Harper, A. E. (1962). Observations on protein digestion in vivo. IV. Further observations on the gastrointestinal contents of rats fed different dietary proteins. *J Nutr*, 76(3), 235-241. <https://doi.org/10.1093/jn/76.3.235>
- Cheng Tang, e. a. (2022). Collagen and its derivatives: From structure and properties to their applications in food industry. In *Food Hydrocolloids* (Vol. 131).
- Close, G. L., Sale, C., Baar, K., & Bermon, S. (2019). Nutrition for the Prevention and Treatment of Injuries in Track and Field Athletes. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 29(2), 189-197. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2018-0290>
- Dephillipo, N. N., Aman, Z. S., Kennedy, M. I., Begley, J. P., Moatshe, G., & Laprade, R. F. (2018). Efficacy of Vitamin C Supplementation on Collagen Synthesis and Oxidative Stress After Musculoskeletal Injuries: A Systematic Review. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 6(10), 232596711880454. <https://doi.org/10.1177/2325967118804544>
- Devlin, T. M. (2006). *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*.
- Doessing, S., Heinemeier, K. M., Holm, L., Mackey, A. L., Schjerling, P., Rennie, M., Smith, K., Reitelseder, S., Kappelgaard, A.-M., Rasmussen, M. H., Flyvbjerg, A., & Kjaer, M. (2010). Growth hormone stimulates the collagen synthesis in human tendon and skeletal muscle without affecting myofibrillar protein synthesis. *The Journal of Physiology*, 588(2), 341-351. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.179325>
- Dressler, P., Gehring, D., Zdzieblik, D., Oesser, S., Gollhofer, A., & König, D. (2018). Improvement of functional ankle properties following supplementation with specific collagen peptides in athletes with chronic ankle instability [Article]. *Journal of Sports Science and Medicine*, 17(2), 298-304. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85047374221&partnerID=40&md5=173f6be06dc18d73c8246c288d3c0a6a>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5950747/pdf/jssm-17-298.pdf>
- Frank, C. B. (2004). Ligament structure, physiology and function. *J Musculoskeletal Neuronal Interact*, 4(2), 199-201.
- Fratzl, P. (2008). Collagen: Structure and Mechanics, an Introduction. In (pp. 1-13). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-0-387-73906-9_1
- Freeman, M. A., Dean, M. R., & Hanham, I. W. (1965). The etiology and prevention of functional instability of the foot. *J Bone Joint Surg Br*, 47(4), 678-685.
- Fusini, F., Bisicchia, S., Bottegoni, C., Gigante, A., Zanchini, F., & Busilacchi, A. (2016). Nutraceutical supplement in the management of tendinopathies: A systematic review [Review]. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 6(1), 48-57. <https://doi.org/10.11138/mltj/2016.6.1.048>
- Gaikwad, S., & Kim, M. J. (2024). Fish By-Product Collagen Extraction Using Different Methods and Their Application. *Mar Drugs*, 22(2). <https://doi.org/10.3390/md22020060>
- Goodman, B. E. (2010). Insights into digestion and absorption of major nutrients in humans. *Adv Physiol Educ*, 34(2), 44-53. <https://doi.org/10.1152/advan.00094.2009>

- H. Lin, Y. F. (2015). *Bovine Type I collagen: Preparation, characterization, and application in tissue regeneration*.
- Hamarsland, H., Nordengen, A. L., Nyvik Aas, S., Holte, K., Garthe, I., Paulsen, G., Cotter, M., Børsheim, E., Benestad, H. B., & Raastad, T. (2017). Native whey protein with high levels of leucine results in similar post-exercise muscular anabolic responses as regular whey protein: a randomized controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr*, 14, 43. <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0202-y>
- Heinemeier, K. M., Kjaer, M., & Magnusson, S. P. (2016). Methods of Assessing Human Tendon Metabolism and Tissue Properties in Response to Changes in Mechanical Loading. In (pp. 97-106). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-33943-6_8
- Hennet, T. (2019). Collagen glycosylation. *Curr Opin Struct Biol*, 56, 131-138. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2019.01.015>
- Hijlkema, A., Roozenboom, C., Mensink, M., & Zwerver, J. (2022). The impact of nutrition on tendon health and tendinopathy: a systematic review [Review]. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 19(1), 474-504. <https://doi.org/10.1080/15502783.2022.2104130>
- Holwerda, A. M., & van Loon, L. J. C. (2022). The impact of collagen protein ingestion on musculoskeletal connective tissue remodeling: a narrative review. *Nutr Rev*, 80(6), 1497-1514. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab083>
- Jafari, H., Lista, A., Siekapen, M. M., Ghaffari-Bohlouli, P., Nie, L., Alimoradi, H., & Shavandi, A. (2020). Fish Collagen: Extraction, Characterization, and Applications for Biomaterials Engineering. *Polymers (Basel)*, 12(10). <https://doi.org/10.3390/polym12102230>
- Jerger, S., Centner, C., Lauber, B., Seynnes, O., Friedrich, T., Lolli, D., Gollhofer, A., & König, D. (2023). Specific collagen peptides increase adaptations of patellar tendon morphology following 14-weeks of high-load resistance training: A randomized-controlled trial [Article]. *European journal of sport science*, 23(12), 2329-2339. <https://doi.org/10.1080/17461391.2023.2232758>
- Jerger, S., Centner, C., Lauber, B., Seynnes, O., Sohnius, T., Jendricke, P., Oesser, S., Gollhofer, A., & König, D. (2022). Effects of specific collagen peptide supplementation combined with resistance training on Achilles tendon properties [Article]. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 32(7), 1131-1141. <https://doi.org/10.1111/sms.14164>
- Kao, W. W., Berg, R. A., & Prockop, D. J. (1975). Ascorbate increases the synthesis of procollagen hydroxyproline by cultured fibroblasts from chick embryo tendons without activation of prolyl hydroxylase. *Biochim Biophys Acta*, 411(2), 202-215. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(75\)90300-1](https://doi.org/10.1016/0304-4165(75)90300-1)
- Kjær, M. (2004). Role of Extracellular Matrix in Adaptation of Tendon and Skeletal Muscle to Mechanical Loading [Review]. *Physiological Reviews*, 84(2), 649-698. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2003>
- Kjær, M., Langberg, H., Heinemeier, K., Bayer, M. L., Hansen, M., Holm, L., Doessing, S., Kongsgaard, M., Krogsgaard, M. R., & Magnusson, S. P. (2009). From mechanical loading to collagen synthesis, structural changes and function in human tendon [Review]. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 19(4), 500-510. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2009.00986.x>
- Kleinnijenhuis, A. J., van Holthoorn, F. L., Maathuis, A. J. H., Vanhoecke, B., Prawitt, J., Wauquier, F., & Wittrant, Y. (2020). Non-targeted and targeted analysis of collagen hydrolysates during the course of digestion and absorption. *Anal Bioanal Chem*, 412(4), 973-982. <https://doi.org/10.1007/s00216-019-02323-x>

X

- Kosher, R. A., Lash, J. W., & Minor, R. R. (1973). Environmental enhancement of in vitro chondrogenesis. IV. Stimulation of somite chondrogenesis by exogenous chondromucoprotein. *Dev Biol*, 35(2), 210-220. [https://doi.org/10.1016/0012-1606\(73\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0012-1606(73)90018-3)
- Kovanen, V. (1989). Effects of ageing and physical training on rat skeletal muscle. An experimental study on the properties of collagen, laminin, and fibre types in muscles serving different functions. *Acta Physiol Scand Suppl*, 577, 1-56.
- Lee, J., Bridge, J. E., Clark, D. R., Stewart, C. E., & Erskine, R. M. (2023). Collagen supplementation augments changes in patellar tendon properties in female soccer players [Article]. *Frontiers in Physiology*, 14, Article 1089971. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1089971>
- Lee, J., Tang, J. C. Y., Dutton, J., Dunn, R., Fraser, W. D., Enright, K., Clark, D. R., Stewart, C. E., & Erskine, R. M. (2023). The Collagen Synthesis Response to an Acute Bout of Resistance Exercise Is Greater when Ingesting 30 g Hydrolyzed Collagen Compared with 15 g and 0 g in Resistance-Trained Young Men [Article in Press]. *Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.10.030>
- Lewis, T., & Cook, J. (2014). Fluoroquinolones and Tendinopathy: A Guide for Athletes and Sports Clinicians and a Systematic Review of the Literature. *Journal of Athletic Training*, 49(3), 422-427. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-49.2.09>
- Lis, D. M., & Baar, K. (2019). Effects of Different Vitamin C-Enriched Collagen Derivatives on Collagen Synthesis. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 29(5), 526-531. <https://doi.org/10.1123/ijnsnem.2018-0385>
- Liu, D., Nikoo, M., Boran, G., Zhou, P., & Regenstein, J. M. (2015). Collagen and Gelatin. *Annual Review of Food Science and Technology*, 6(1), 527-557. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-031414-111800>
- López-Vidriero, E., Olivé-Vilas, R., López-Capapé, D., Varela-Sende, L., López-Vidriero, R., & Til-Pérez, L. (2019). Efficacy and Tolerability of Progen, a Nutritional Supplement Based on Innovative Plasma Proteins, in ACL Reconstruction: A Multicenter Randomized Controlled Trial [Article]. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 7(2). <https://doi.org/10.1177/2325967119827237>
- Marks. (2009). *Medical Biochemistry: a Clinical Approach*.
- Matinong, A. M. E., Chisti, Y., Pickering, K. L., & Haverkamp, R. G. (2022). Collagen Extraction from Animal Skin. *Biology*, 11(6), 905. <https://doi.org/10.3390/biology11060905>
- Mienaltowski, M. J., & Birk, D. E. (2014). Structure, Physiology, and Biochemistry of Collagens. In (pp. 5-29). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7893-1_2
- Moskowitz, R. W. (2000). Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. *Semin Arthritis Rheum*, 30(2), 87-99. <https://doi.org/10.1053/sarh.2000.9622>
- Musayeva, F., Özcan, S., & Kaynak, M. S. (2022). A review on collagen as a food supplement. *Journal of Pharmaceutical Technology*. <https://doi.org/10.37662/jpt.2022.1012432>
- Myllyharju, J., & Kivirikko, K. I. (2001). Collagens and collagen-related diseases. *Ann Med*, 33(1), 7-21. <https://doi.org/10.3109/07853890109002055>
- Noriega-González, D. C., Drobic, F., Caballero-García, A., Roche, E., Perez-Valdecantos, D., & Córdova, A. (2022). Effect of Vitamin C on Tendinopathy Recovery: A Scoping Review. *Nutrients*, 14(13). <https://doi.org/10.3390/nu14132663>

- Norton, L. E., & Layman, D. K. (2006). Leucine regulates translation initiation of protein synthesis in skeletal muscle after exercise. *J Nutr*, 136(2), 533s-537s. <https://doi.org/10.1093/jn/136.2.533S>
- Nyland, J., Pyle, B., Krupp, R., Kittle, G., Richards, J., & Brey, J. (2022). ACL microtrauma: healing through nutrition, modified sports training, and increased recovery time [Review]. *Journal of Experimental Orthopaedics*, 9(1), Article 121. <https://doi.org/10.1186/s40634-022-00561-0>
- Oesser, S., Adam, M., Babel, W., & Seifert, J. (1999). Oral administration of (14)C labeled gelatin hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice (C57/BL). *J Nutr*, 129(10), 1891-1895. <https://doi.org/10.1093/jn/129.10.1891>
- Oikawa, S. Y., Kamal, M. J., Webb, E. K., McGlory, C., Baker, S. K., & Phillips, S. M. (2020). Whey protein but not collagen peptides stimulate acute and longer-term muscle protein synthesis with and without resistance exercise in healthy older women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 111(3), 708-718. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz332>
- Omar el Bledi, e. a. (2021). Extraction Methods, Characterization and Biomedical Applications of Collagen: a Review. *Biointerface research in applied chemistry*, 11(5).
- Poppe, J. (1992). Thickening and Gelling agents for food. In A. Imeson (Ed.), (pp. 98-123). Springer New York, NY. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-1-4615-3552-2>
- Praet, S. F. E., Purdam, C. R., Welvaert, M., Vlahovich, N., Lovell, G., Burke, L. M., Gaida, J. E., Manzanero, S., Hughes, D., & Waddington, G. (2019). Oral Supplementation of Specific Collagen Peptides Combined with Calf-Strengthening Exercises Enhances Function and Reduces Pain in Achilles Tendinopathy Patients. *Nutrients*, 11(1). <https://doi.org/10.3390/nu11010076>
- Qiu, F., Li, J., & Legerlotz, K. (2022). Does Additional Dietary Supplementation Improve Physiotherapeutic Treatment Outcome in Tendinopathy? A Systematic Review and Meta-Analysis [Article]. *Journal of Clinical Medicine*, 11(6), Article 1666. <https://doi.org/10.3390/jcm11061666>
- Ricard-Blum, S. (2011). The Collagen Family. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 3(1), a004978-a004978. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004978>
- Rieu, C., Picaut, L., Mosser, G., & Trichet, L. (2017). From Tendon Injury to Collagen-based Tendon Regeneration: Overview and Recent Advances. *Current Pharmaceutical Design*, 23(24), 1-1. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170516130515>
- Rio, E., Moseley, L., Purdam, C., Samiric, T., Kidgell, D., Pearce, A. J., Jaberzadeh, S., & Cook, J. (2014). The Pain of Tendinopathy: Physiological or Pathophysiological? *Sports Medicine*, 44(1), 9-23. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0096-z>
- Senadheera, T. R. L., Dave, D., & Shahidi, F. (2020). Sea Cucumber Derived Type I Collagen: A Comprehensive Review. *Mar Drugs*, 18(9). <https://doi.org/10.3390/md18090471>
- Shaw, G., Lee-Barthel, A., Ross, M. L. R., Wang, B., & Baar, K. (2017). Vitamin C-enriched gelatin supplementation before intermittent activity augments collagen synthesis [Article]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 105(1), 136-143. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.138594>
- Shaw, G., Serpell, B., & Baar, K. (2019). Rehabilitation and nutrition protocols for optimising return to play from traditional ACL reconstruction in elite rugby

- union players: A case study [Article]. *Journal of sports sciences*, 37(15), 1794-1803. <https://doi.org/10.1080/02640414.2019.1594571>
- Shultz, S. J., Gansneder, B. M., Sander, T. C., Kirk, S. E., & Perrin, D. H. (2006). Absolute serum hormone levels predict the magnitude of change in anterior knee laxity across the menstrual cycle. *J Orthop Res*, 24(2), 124-131. <https://doi.org/10.1002/jor.20021>
- Sizeland, K. H., Basil-Jones, M. M., Edmonds, R. L., Cooper, S. M., Kirby, N., Hawley, A., & Haverkamp, R. G. (2013). Collagen orientation and leather strength for selected mammals. *J Agric Food Chem*, 61(4), 887-892. <https://doi.org/10.1021/jf3043067>
- Smith, K., Barua, J. M., Watt, P. W., Scrimgeour, C. M., & Rennie, M. J. (1992). Flooding with L-[1-13C]leucine stimulates human muscle protein incorporation of continuously infused L-[1-13C]valine. *Am J Physiol*, 262(3 Pt 1), E372-376. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1992.262.3.E372>
- van Dam, L., Terink, R., Mensink, M., de Vos, R. J., & Zwerver, J. (2023). The JUMPFOD study: additional effect of hydrolyzed collagen and vitamin C to exercise treatment for patellar tendinopathy (jumper's knee) in athletes—study protocol for a double-blind randomized controlled trial [Article]. *Trials*, 24(1), Article 768. <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07783-2>
- Vasconcelos, Q., Bachur, T. P. R., & Aragão, G. F. (2021). Whey protein supplementation and its potentially adverse effects on health: a systematic review. *Appl Physiol Nutr Metab*, 46(1), 27-33. <https://doi.org/10.1139/apnm-2020-0370>
- Vestergaard, P., Jørgensen, J. O. L., Olesen, J. L., Bosnjak, E., Holm, L., Frystyk, J., Langberg, H., Kjaer, M., & Hansen, M. (2012). Local administration of growth hormone stimulates tendon collagen synthesis in elderly men. *Journal of Applied Physiology*, 113(9), 1432-1438. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00816.2012>
- Vieira, C. P., De Oliveira, L. P., Da Ré Guerra, F., Dos Santos De Almeida, M., Marcondes, M. C., & Pimentel, E. R. (2015). Glycine improves biochemical and biomechanical properties following inflammation of the achilles tendon. *Anat Rec (Hoboken)*, 298(3), 538-545. <https://doi.org/10.1002/ar.23041>
- Vitali, M., Naim Rodriguez, N., Pironti, P., Drossinos, A., Di Carlo, G., Chawla, A., & Gianfranco, F. (2019). ESWT and nutraceutical supplementation (Tendisulfur Forte) vs ESWT-only in the treatment of lateral epicondylitis, Achilles tendinopathy, and rotator cuff tendinopathy: a comparative study. *Journal of Drug Assessment*, 8(1), 77-86. <https://doi.org/10.1080/21556660.2019.1605370>
- Voleti, P. B., Buckley, M. R., & Soslowsky, L. J. (2012). Tendon Healing: Repair and Regeneration. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 14(1), 47-71. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071811-150122>
- Walzem, R. L., Dillard, C. J., & German, J. B. (2002). Whey components: millennia of evolution create functionalities for mammalian nutrition: what we know and what we may be overlooking. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 42(4), 353-375. <https://doi.org/10.1080/10408690290825574>
- Watanabe-Kamiyama, M., Shimizu, M., Kamiyama, S., Taguchi, Y., Sone, H., Morimatsu, F., Shirakawa, H., Furukawa, Y., & Komai, M. (2010). Absorption and effectiveness of orally administered low molecular weight collagen hydrolysate in rats. *J Agric Food Chem*, 58(2), 835-841. <https://doi.org/10.1021/jf9031487>
- Wu, G. (2016). Dietary protein intake and human health. *Food & Function*, 7(3), 1251-1265. <https://doi.org/10.1039/c5fo01530h>

- Wydemans, C. B. Syllabus LIEPR1004 Biologie cellulaire et éléments d'histologie, part. Eléments d'histologie. In UCLouvain (Ed.).
- Zhang, X., Xu, S., Shen, L., & Li, G. (2020). Factors affecting thermal stability of collagen from the aspects of extraction, processing and modification. *Journal of Leather Science and Engineering*, 2(1).
<https://doi.org/10.1186/s42825-020-00033-0>
- Zitnay, J. L., & Weiss, J. A. (2018). Load transfer, damage, and failure in ligaments and tendons. *Journal of Orthopaedic Research*, 36(12), 3093-3104.
<https://doi.org/10.1002/jor.24134>

8 Annexes

Tableau 3_Récapitulatif des études cliniques

(Auteur, date), type d'étude	Groupes	Population	Paramètres étudiés	Résultats	Conclusion
(Balaji et al., 2022), RCT	A. 10g collagène + 35mg Vit C + pendant 90 jours (n=60) B. Placebo pendant 90 jours (n=20)	30-60 ans avec tendinopathie isolée	EVA en semaine 2, 6 et à 6 mois	Diminution significative de l'EVA en semaine 2 (p=0.0031), semaine 6 (p=0.0001) et mois 6 (p=0.0001) pour le groupe A comparé au groupe B	Plus de douleur à 6 mois pour 90% des patients grâce à la supplémentation
(Balius et al., 2016), RCT	A. Etirements + Tendoactive (75mg collagène + 60mg vit C) 3x par jour pendant 12 semaines (n=20) B. Exercices excentriques (n=18) C. Exercices excentriques + Tendoactive 3x par jour pendant 12 semaines (n=17)	18-70 ans avec tendinopathie d'Achille	VISA-A au jour 0, à 6 semaines et à 12 semaines EVA au repos et lors d'activité chaque semaine	Diminution EVA au repos groupe A vs groupe B à 12 semaines (p<0.05) Diminution EVA groupe A vs groupe B pour les tendinopathies réactives (p<0.05)	Diminution de la douleur grâce à la supplémentation avec les étirements pour les tendinopathies réactives
(Balshaw et al., 2023), RCT	A. Exercices de résistance 3x par semaine + 15g collagène pendant 15 semaines (n=19) B. Exercices de résistance 3x par semaine + placebo pendant 15 semaines (n=20)	Hommes 18-40 ans avec niveau faible/modéré d'activité physique	Propriétés mécaniques et morphologie du tendon patellaire	Pas de différence significative entre les groupes	Pas d'amélioration du tendon grâce au collagène couplé aux exercices de résistance chez les hommes sains

(Dressler et al., 2018), RCT	A. 10' d'exercices 3x par semaine + 5g collagène pendant 6 mois (n=25) B. 10' d'exercices 3x par semaine +5g placebo pendant 6 mois (n=25)	Athlètes amateurs avec instabilité chronique de cheville	CAIT FAAM-G Rigidité de la cheville	CAIT amélioré groupe A (p<0.001) et vs groupe B (p<0.01) FAAM-G amélioré groupe A vs groupe B (p<0.05) Pas de différence significative pour la rigidité de la cheville	Amélioration subjective de la fonction de la cheville chez les athlètes avec instabilité de cheville chronique grâce à la supplémentation
(Jerger et al., 2023), RCT	A. Exercices 3x par semaine + 5g collagène pendant 14 semaines (n=16) B. Exercices 3x par semaine + 5g de placebo pendant 14 semaines (n=15)	Hommes 18-40 ans avec niveau faible/modéré d'activité physique	Surface de la section transversale (SST) du tendon patellaire Rigidité du tendon patellaire	Augmentation SST du tendon dans les deux groupes (p<0.001) et plus dans le groupe A (p<0.05) Augmentation de la rigidité dans les deux groupes (p<0.01) sans différence entre les groupes (p=0.97)	La supplémentation en collagène couplée à l'exercice permet d'augmenter l'hypertrophie du tendon patellaire chez les hommes sains
(Jerger et al., 2022), RCT	A. Exercices 3x par semaine + 5g collagène pendant 14 semaines (n=13) B. Exercices 3x par semaine + 5g placebo pendant 14 semaines (n=14)	Hommes 18-40 ans avec niveau faible d'activité physique	Surface de la section transversale (SST) du tendon d'Achille Rigidité du tendon d'Achille	Augmentation SST du tendon dans les deux groupes (p<0.001) et plus dans le groupe A (p=0.002) Augmentation de la rigidité dans les deux groupes (p<0.01) sans différence intergroupes (p=0.192)	La supplémentation en collagène couplée à l'exercice permet d'augmenter l'hypertrophie du tendon d'Achille chez les hommes sains
(Lee, Bridge, et al., 2023), RCT	A. 90 ml collagène liquide après chaque entraînement pendant 10 semaines (n=8) B. 49.3g électrolytes après chaque entraînement pendant 10 semaines (n=9)	Footballeuses <21 ans	Surface de la section transversale (SST), longueur, force, rigidité et élasticité du tendon patellaire	Elasticité (p=0.035) et rigidité (p=0.002) du tendon augmentés dans le groupe A vs groupe B	La supplémentation en collagène couplée aux entraînements permet d'augmenter l'élasticité et la rigidité du tendon patellaire chez les jeunes footballeuses

(Lee, Tang, et al., 2023), RCT	A. 30g collagène +50 mg vit C avant 20' d'exercice de résistance (n=10) B. 15g collagène +50 mg vit C avant 20' d'exercice de résistance (n=10) C. 50 mg vit C avant 20' d'exercice de résistance (n=10)	Hommes 23-29ans pratiquant des exercices de résistance 3 à 5x par semaine	PINP sanguin Concentration AA dans le sang	PINP plus haut dans le groupe A vs groupe B (p=0.02) et vs groupe C (p=0.002) 14 AA en concentration plus importante dans le groupe A vs groupe C (p<0.05)	Augmentation de la synthèse de collagène et des AA dans le sang grâce à 30g collagène + 50mg Vit C avant un entraînement de résistance chez des jeunes hommes entraînés
(López-Vidriero et al., 2019), RCT	A. Revalidation kiné + antidouleurs + 2,5g collagène et 40mg vit C pendant 90 jours (n=34) B. Revalidation kiné + antidouleurs pendant 90 jours (n=34)	18-55 ans avec rupture complète ou partielle du ligament croisé antérieur nécessitant une chirurgie	EVA Consommation d'antidouleur IKDC Nombre séances kiné Likert Scale Maturation de la greffe (IRM)	IKDC amélioré groupe A vs groupe B au jour 60 (p=0,029) Consommation d'antidouleurs diminuée aux jours 60 et 90 groupe A vs groupe B (p<0,001) Nombre total de séances kiné moins élevé groupe A vs groupe B (p<0,001) Maturation de la greffe au jour 90 plus avancée groupe A vs groupe B (p=0,05) Efficacité et tolérance subjective augmentée groupe A vs groupe B	La supplémentation en collagène et vitamine C permet d'améliorer la revalidation kiné après chirurgie du ligament croisé antérieur
(Praet et al., 2019), RCT	A. Exercices excentriques + 5g collagène pendant 3 mois (n=9) B. Exercices excentriques + placebo pendant 3 mois (n=9)	36-52 ans avec tendinopathie d'Achille chronique	VISA-A Retour à la course à pied Mesures de la microvascularité du tendon	Aucune différence significative entre les groupes mais tendance vers l'amélioration lors de la prise de suppléments par rapport au placebo	Le collagène couplé au renforcement excentrique pourrait être bénéfique face aux symptômes chroniques de tendinopathies d'Achille

<p>(Shaw et al., 2017), RCT</p>	<p>A. 15g gélatine + 48mg vit C avant 6' de corde à sauter, 3x par jour pendant 3 jours (n=8) B. 5g gélatine + 48mg vit C avant 6' de corde à sauter, 3x par jour pendant 3 jours (n=8) C. Placebo avant 6' de corde à sauter, 3x par jour pendant 3 jours (n=8)</p>	<p>Hommes 21-33 ans actifs</p>	<p>PINP sanguin Concentration AA dans le sang</p>	<p>Les AA les plus présents dans le collagène sont augmentés dans le sang en fonction de la dose avec un pic à 1h pour le groupe A vs groupe B (p<0,05) et groupe C(p<0,01) PINP est plus élevé dans le groupe A (+153%) vs groupe B (+59,2%) et C (+53,9%) (p<0,05)</p>	<p>Augmentation des AA dans le sang grâce à la supplémentation en gélatine et vit C précédant une activité physique Augmentation de la synthèse de collagène après corde à sauter lors de la prise de 15g comparé à 5g ou placebo</p>
<p>(Shaw et al., 2019), étude de cas</p>	<p>10g gélatine + 250mg vit C avant chaque séance de revalidation pendant les 24 premières semaines post chirurgie + protéines et huile de poisson quotidiennement (n=2)</p>	<p>Joueurs de rugby professionnels (P1 et P2) post chirurgie du ligament croisé antérieur</p>	<p>Composition corporelle Progrès fonctionnels</p>	<p>Amplitude complète à 19 (P1) et 12(P2) semaines, retour à la course à pied à 20 semaines, force maximale de la jambe opérée à 24(P1) et 15(P2) semaines, retour à l'entraînement rugby à 24 semaines</p>	<p>Premier test pour confirmer les hypothèses des études in vitro vers le in vivo. La revalidation couplée à une nutrition adéquate peut minimiser la perte musculaire ainsi que permettre un retour au sport plus rapide</p>

<p>(Vitali et al., 2019), étude contrôlée non-randomisée</p>	<p>A. Ondes de choc 3x par semaine pendant 3 semaines + collagène et vit C pendant 1 mois (n=45) B. Ondes de choc 3x par semaine pendant 3 semaines (n=45)</p>	<p>36-69 ans avec tendinopathie d'Achille ou tendinopathie de la coiffe des rotateurs ou épicondylite</p>	<p>VISA-A pour tendinopathie d'Achille UCLA Shoulder Score pour tendinopathie de la coiffe Mayo Elbow Performance Score (MEPS) pour épicondylite EVA pour tout le monde Consommation d'anti-inflammatoire (AI) pour tout le monde</p>	<p>Coiffe : amélioration pour le groupe A du Shoulder Score (p=0,0002) et EVA (p<0,0001) au follow up de 60 jours ainsi que la consommation AI diminuée au jour 30 (p=0,0308) et 60 (p=0,0061) Epicondylite : EVA diminué dès jour 7 (p=0,0024) et suivants (p<0,00001), MEPS amélioré groupe A vs groupe B à 30 (p=0,0004) et 60 jours (p<0,00001), consommation AI diminuée à 30 (p=0,0001) et 60 jours (p=0,0053) groupe A vs groupe B Achille : VISA-A augmenté tout le temps et pic à 30 jours dans le groupe A (p<0,00001), EVA diminué à partir du jour 7 (p=0,0179) dans le groupe A, consommation AI diminuée jour 30 (p=0,0143) et 60 (p=0,0143) dans le groupe A</p>	<p>Diminution plus grande et plus rapide de la douleur grâce à la combinaison des ondes de choc et supplémentation pour les tendinopathies Réduction de la consommation d'anti-inflammatoires grâce à la supplémentation</p>
--------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tableau 4_ Récapitulatif des revues de la littérature

Auteur (date), Type d'étude	Thème	Nombre d'études sélectionnées	Conclusion
(Fusini et al., 2016), Revue systématique	La supplémentation dans la gestion des tendinopathies	46 études, 6 études cliniques dont 4 sur le collagène	Les études précliniques sont très encourageantes mais pas toutes confirmées par les études cliniques. Pour le collagène, les 4 études cliniques montrent que la supplémentation permet une diminution de la douleur dans des pathologies tendineuses.
(Hijlkema et al., 2022), Revue systématique	L'impact de la nutrition sur la santé des tendons et les tendinopathies	19 études dont 8 sur le collagène	La supplémentation en collagène semble bénéfique pour les tendinopathies mais il faudrait effectuer des recherches supplémentaires et plus standardisées
(Holwerda & van Loon, 2022), Revue narrative	L'impact de l'ingestion de collagène pour le remodelage des tissus musculosquelettiques	2 études dont une plus axée sur les muscles	Pas de données claires in vivo montrant que l'ingestion de collagène augmente la synthèse des tissus conjonctifs
(Nyland et al., 2022), Commentaire clinique	Description d'un plan de gestion du sommeil, du temps de repos et de l'entraînement pour diminuer le nombre de micro-trauma du ligament croisé antérieur et diminuer la possibilité de rupture chez les athlètes enfants et adolescents	/	Théoriquement, la supplémentation en collagène (ou gélatine + vit C) avec un sommeil sain et une périodisation des entraînements adaptée devrait diminuer la fréquence des ruptures du ligament croisé antérieur chez les athlètes enfants et adolescents
(Qiu et al., 2022), Revue systématique et méta-analyse	L'influence de la supplémentation sur les tendinopathies traitées par des approches physiothérapeutiques	6 études dont 3 sur le collagène	La supplémentation alimentaire (collagène et autres) couplée aux approches physiothérapeutiques peut réduire la douleur dans les tendinopathies. De nouvelles études avec des échantillons plus importants sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse

Objectifs : Le but de ce mémoire est de synthétiser la littérature scientifique existante qui traite de la supplémentation en gélatine/collagène pour les blessures ligamentaires et tendineuses chez l'humain.

Méthode : La recherche bibliographique a été effectuée à l'aide de trois bases de données électroniques : Pubmed, Scopus, et Embase. Tous les types d'articles ont été pris en compte à condition qu'ils traitent spécifiquement du thème de ce mémoire.

Résultats : Le nombre d'articles retenus s'élève à dix-huit, treize études cliniques et cinq revues de la littérature. Les principaux résultats significatifs qui se rejoignent concernent les tendinopathies pour lesquelles une supplémentation en collagène/gélatine permet une diminution de la douleur chez les patients. Cette supplémentation pourrait également favoriser une amélioration de l'articulation lésée dans les pathologies ligamentaires ainsi qu'augmenter la synthèse du collagène selon la mesure de certains marqueurs sanguins.

Conclusion : Les résultats sont prometteurs en particulier pour les tendinopathies mais des études futures restent nécessaires afin de confirmer ces potentiels bénéfiques.