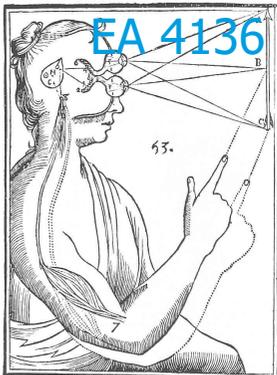


Sarcopénie & vieillissement musculaire

Mécanismes, conséquences fonctionnelle et approches thérapeutiques

Patrick DEHAIL, MD PhD
Service MPR
CHU de Bordeaux
EA 4136



université
de **BORDEAUX**



université
de **BORDEAUX**



DEFINITION

« Perte progressive et inéluctable de la masse musculaire squelettique avec l'avancée en âge »

Evans W.J. 1995

Rosenberg I.H. 1997

Baumgartner R.N. et al. 1998



Définition quantitative

Indice de M. Musculaire = Masse Musculaire Kg / Taille m²
Seuil : - 2SD par rapport à une population jeune de référence

DEFINITION & CONCEPTS

Evolution de la définition de la sarcopénie :

(Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2010)

Cruz-Jentoft A.J. Age and Ageing 2010

1 / Perte de masse musculaire progressive et généralisée

2 / Diminution de la force musculaire

3 / Diminution des performances physiques

Retentissement en termes de limitations d'activité et altération de la QDV

DEFINITION & CONCEPTS

Evolution de la définition de la sarcopénie :

(Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2010)

Cruz-Jentoft A.J. Age and Ageing 2010

- 1 / Perte de masse musculaire progressive et généralisée**
- 2 / Diminution de la force musculaire**
- 3 / Diminution des performances physiques**

Retentissement en termes de limitations d'activité et altération de la QDV

Prévalence *(suivant les critères retenus) :*

5 à 13 % entre 60 and 70 ans

20 à 50 % > 80 ans

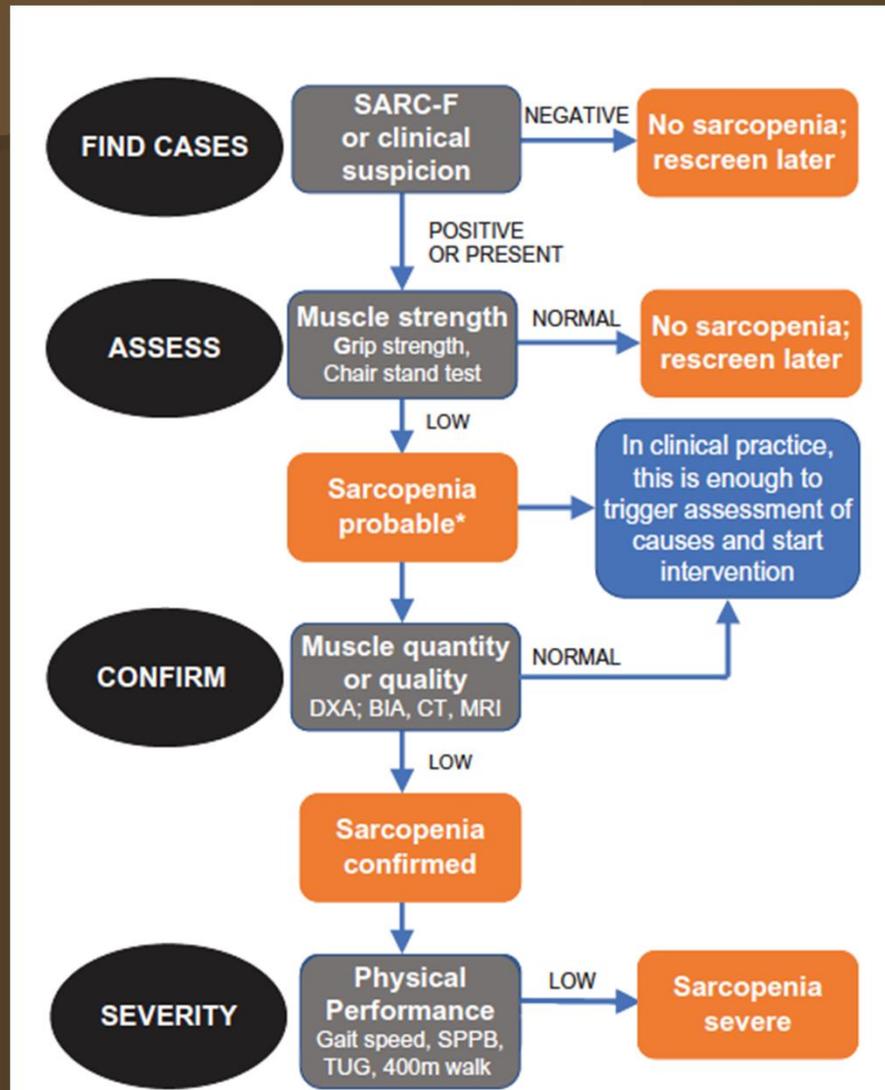
DEFINITION & CONCEPTS

Proposition de différents stades / EWGSOP

Dynapénie *Clark B.C. 2008*

	Masse musculaire	Force musculaire	Performance physique
Pré Sarcopénie	↓		
Sarcopénie	↓	↓	OR ↓
Sarcopénie sévère	↓	↓	AND ↓

DEFINITION & CONCEPTS



EWGSOP2 algorithm pas à pas pour le diagnostic de sarcopénie, en pratique.
Find-Assess-Confirm-Severity or F-A-C-S. *
Après avoir éliminé d'autres diagnostics de dégradation musculaire

A.J. Cruz-Jentoft et al.
Age and Ageing 2019; 48: 16–31

DEFINITION & CONCEPTS

Composante	Question	Score
Force	Avez-vous des difficultés pour lever et transporter 4,5 kg ?	Aucune = 0 Un peu =1 Beaucoup ou incapable = 2
Troubles de la marche	Avez-vous des difficultés pour traverser une pièce ?	Aucune = 0 Un peu =1 Beaucoup ou incapable = 2
Lever d'une chaise	Avez-vous des difficultés pour vous lever d'une chaise?	Aucune = 0 Un peu =1 Beaucoup, avec aide ou incapable = 2
Montée des escaliers	Avez-vous des difficultés pour monter 10 marches ?	Aucune = 0 Un peu =1 Beaucoup, avec aide ou incapable = 2
Chutes	Combien de fois êtes-vous tombé dans les 12 derniers mois ?	Pas de chute = 0 1 à 3 chutes = 1 ≥ 4 chutes=2

Protocole SARC-F version française

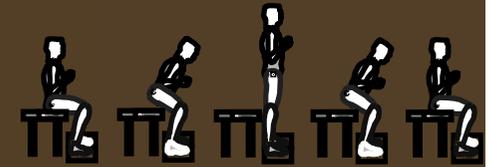
DEFINITION & CONCEPTS



Aging	<ul style="list-style-type: none">• Age-associated muscle loss
Disease	<ul style="list-style-type: none">• Inflammatory conditions (e.g., organ failure, malignancy)• Osteoarthritis• Neurological disorders
Inactivity	<ul style="list-style-type: none">• Sedentary behavior (e.g., limited mobility or bedrest)• Physical inactivity
Malnutrition	<ul style="list-style-type: none">• Under-nutrition or malabsorption• Medication-related anorexia• Over-nutrition/obesity

Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis
Age and Ageing 2019; 48: 16–31

DEFINITION & CONCEPTS



Proposition de méthodes de mesure et cut-points/ EWGSOP - FNIH - SP

Masse musculaire	Force musculaire	Performance physique
DXA IRM TDM BIA	Handgrip dyn Isocinétisme	Short PPB ≤ 8 FSTS > 15 s Vitesse marche (0.8 m/s) 400 m (non complété ou > 6 min) TUG ≥ 20



Force de préhension

< 27 Kg (homme) ; < 16 Kg (femme)

Masse musculaire

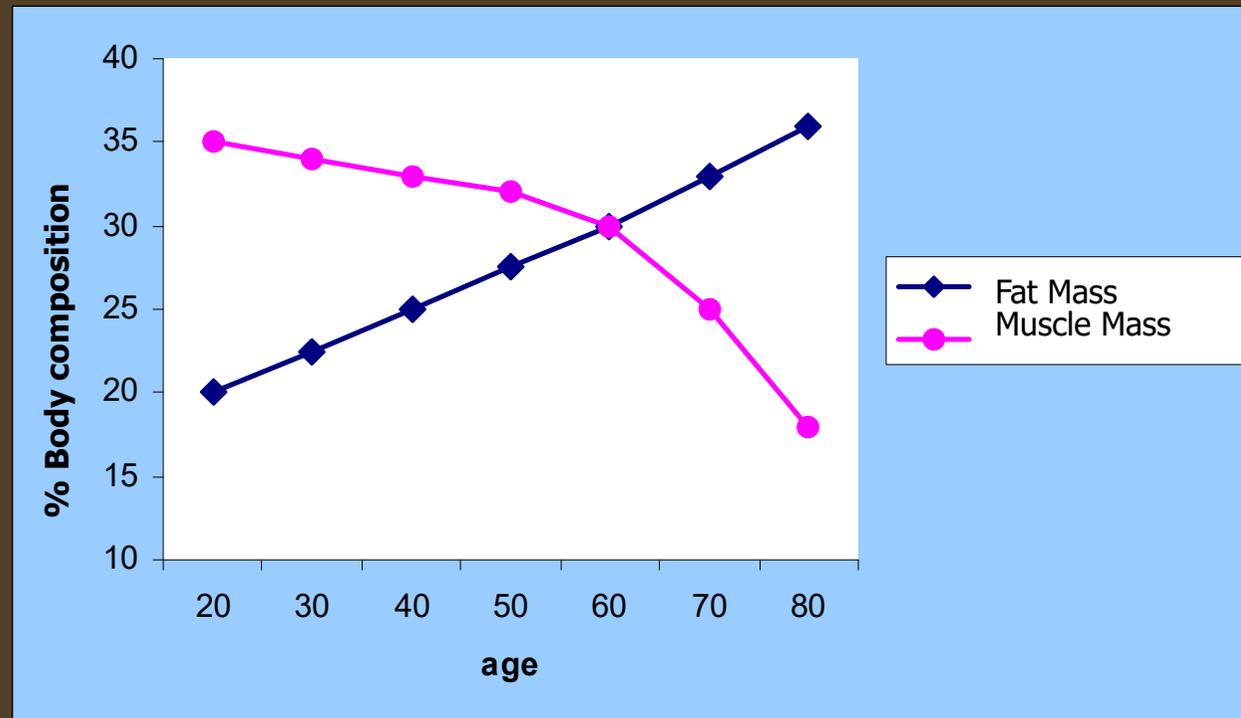
< 20 Kg (homme) ; < 15 Kg (femme)

IMM

< 7.0 Kg/m² (homme) ; < 5.5 Kg/m² (femme)

DEFINITION

↳ de la MM = témoin des modifications de la composition corporelle
mais pas le seul !



Nécessité de prendre en compte la masse grasse dans l'estimation de la prévalence et du retentissement de la sarcopénie.

Newman A.B. et al. 2003, Delmonico M.J. et al. 2007

MODIFICATIONS DU TISSU MUSCULAIRE

Réduction du nombre de fibres musculaires

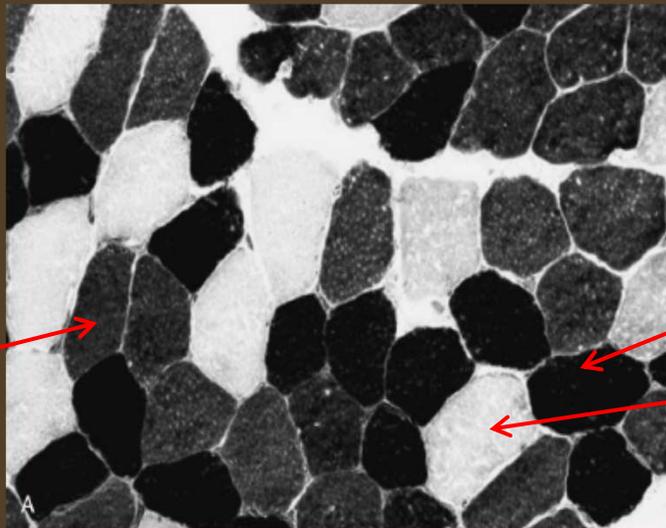
perte du 1/4 des fibres entre 30 et 70 ans
type II > I

Lexell 1983

Atrophie des fibres de type IIa et IIx

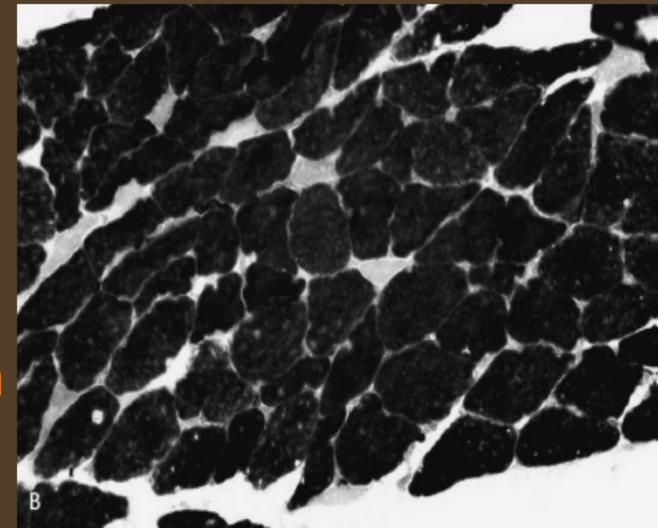
Aniansson 1986

Subject
27 yrs old



Fibre IIx

Subject
77 yrs old



Fibre I

Fibre IIa

Lee W.S. et al. Clin Orthop Relat Res 2006;450:231-7

MODIFICATIONS DU TISSU MUSCULAIRE

/ Composition moléculaire des fibres

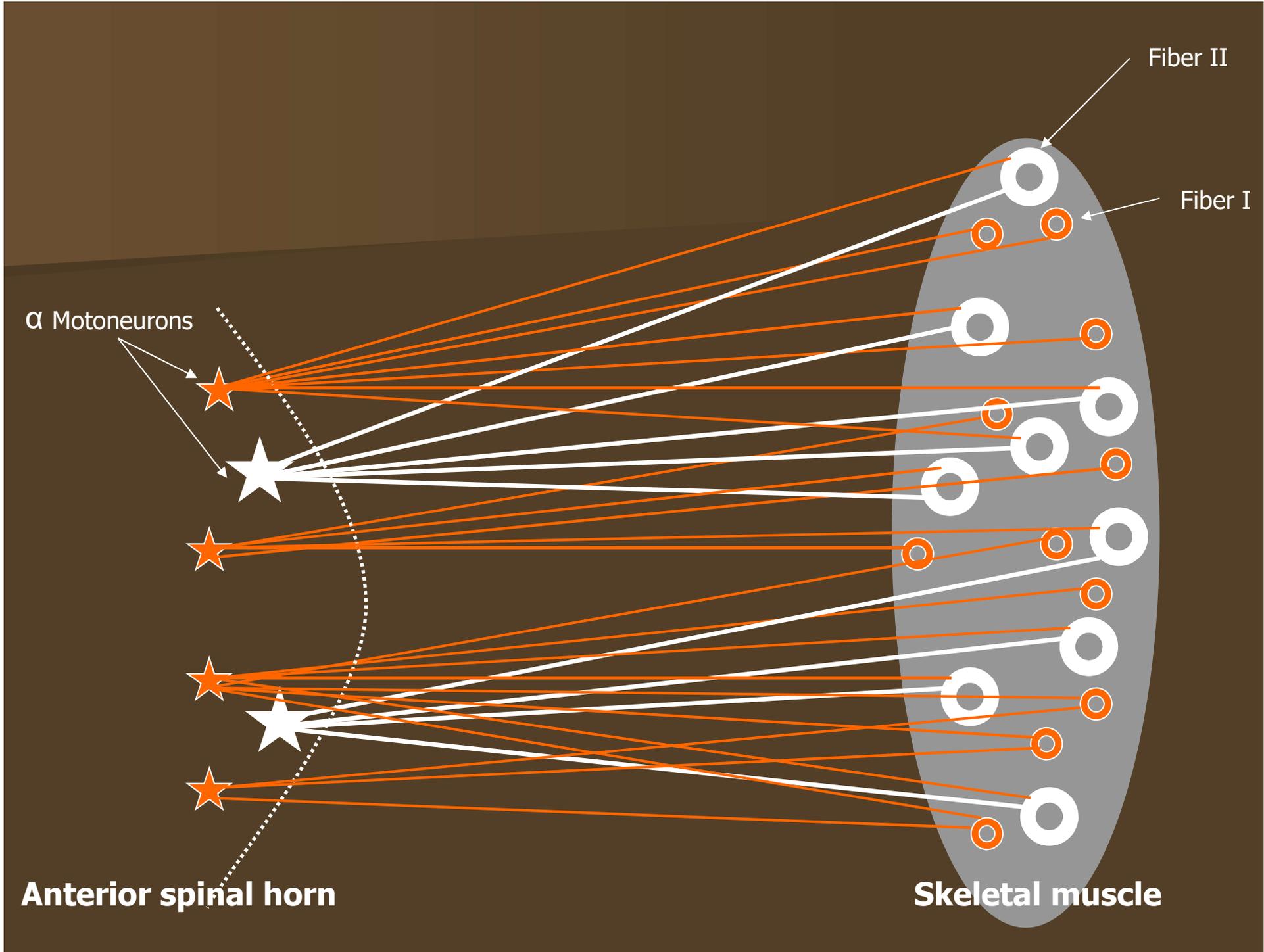
- ↘ expression MHC IIa et IIx isoform
- = expression MHC I isoform
- ↗ nombre total des fibres I / IIa et IIa / IIx

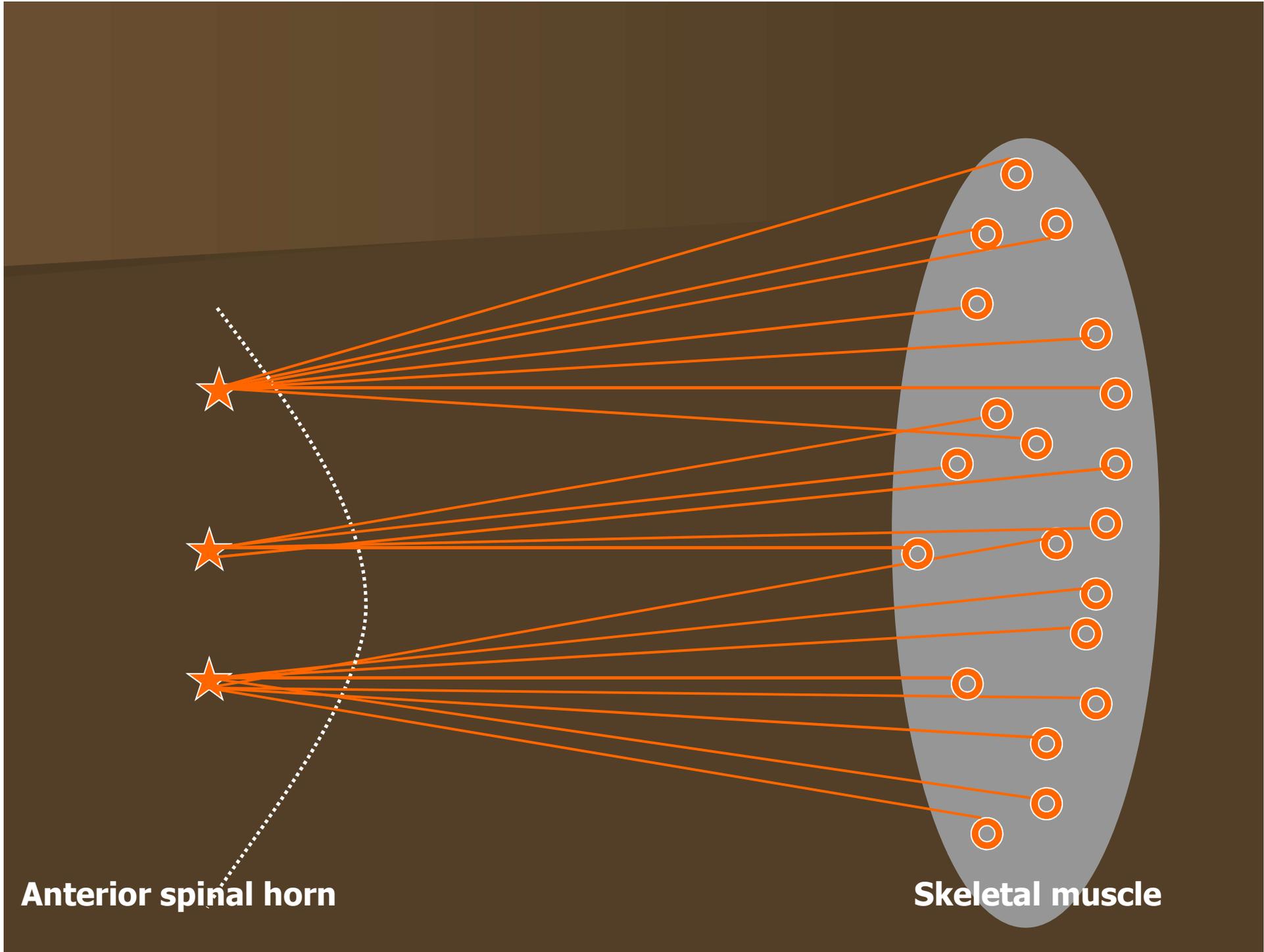
MUSCLE TISSUE AGE-RELATED CHANGES

/ Nombre et structure des unités motrices

- ↘ motoneurones α (25 to 50 %)
- Réduction du nombre d' Unités Motrices (- 1 % / an partir de 30 ans)

⇒ Remodelage des UM

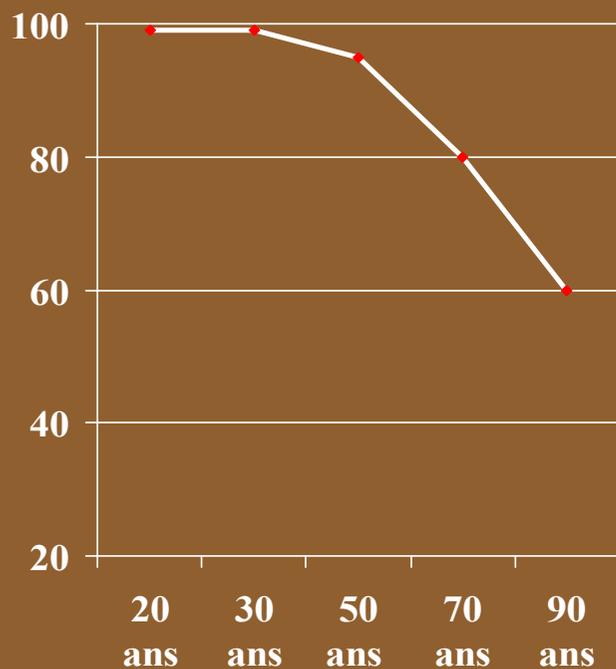




Anterior spinal horn

Skeletal muscle

DECLIN DE LA FORCE ET DE LA PUISSANCE MUSCULAIRES AVEC L' AGE



Déclin de la force musculaire maximale

- 1 à 1.5 % / an entre 50 et 60 ans
- 2 à 3 % / an après 60 ans
- ++ concentrique
- ++ membres inférieurs
- déclin asymétrique entre muscles

antagonistes

DECLIN DE LA FORCE ET DE LA PUISSANCE MUSCULAIRES AVEC L' AGE

Déclin de la puissance musculaire (force x vitesse)

- / ↘ vitesse de contraction +++
- Impact fonctionnel +++
 - Risque de chute
 - Montée d'escalier
 - Transferts

De vito G. 1998, Macaluso A. 2004

Rantanen T. 1997, Foldvari M. 2000

Altération de la qualité musculaire (Force / Unité de masse musculaire)

Jubrias S.A. 1997, Lynch NA 1999, Morse CI 2004.

**La perte de masse musculaire ne suffit pas à expliquer la perte de force ⇒
autres facteurs**

AGE-RELATED DECLINE IN MUSCLE STRENGTH AND POWER

Autres facteurs du déclin de la fonction musculaire

- altération de la commande centrale (excitabilité / conduction)
& ↗ des co-contractions des muscles antagonistes
- ↗ du temps de contraction et du temps de demi-relaxation
- ↘ raideur tendineuse

MECANISMES IMPLIQUES DANS LE VIEILLISSEMENT MUSCULAIRE

**Dérégulation de la
synthèse protéique**

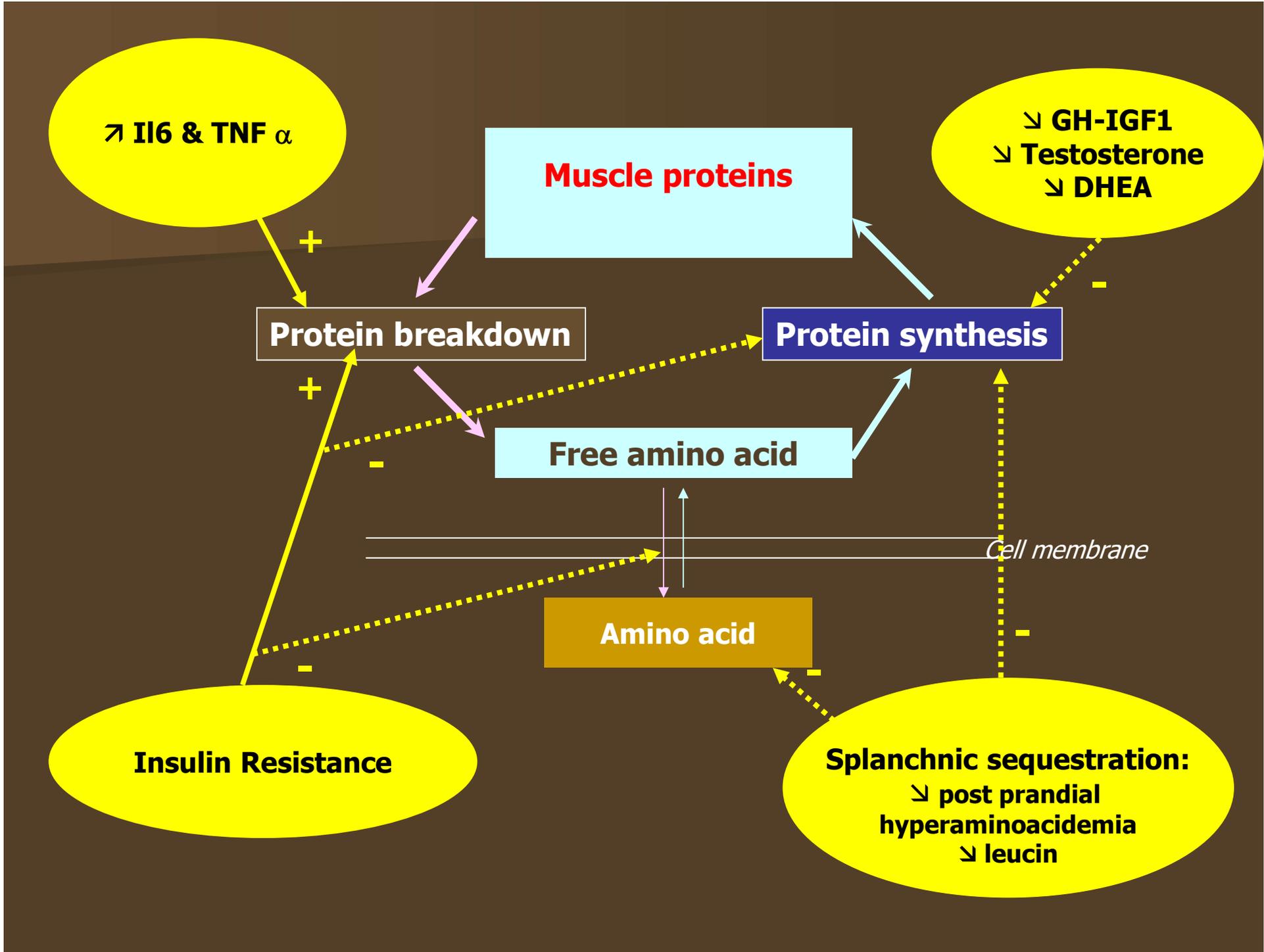
Facteurs nerveux

Inactivité
« Use it or lose it »

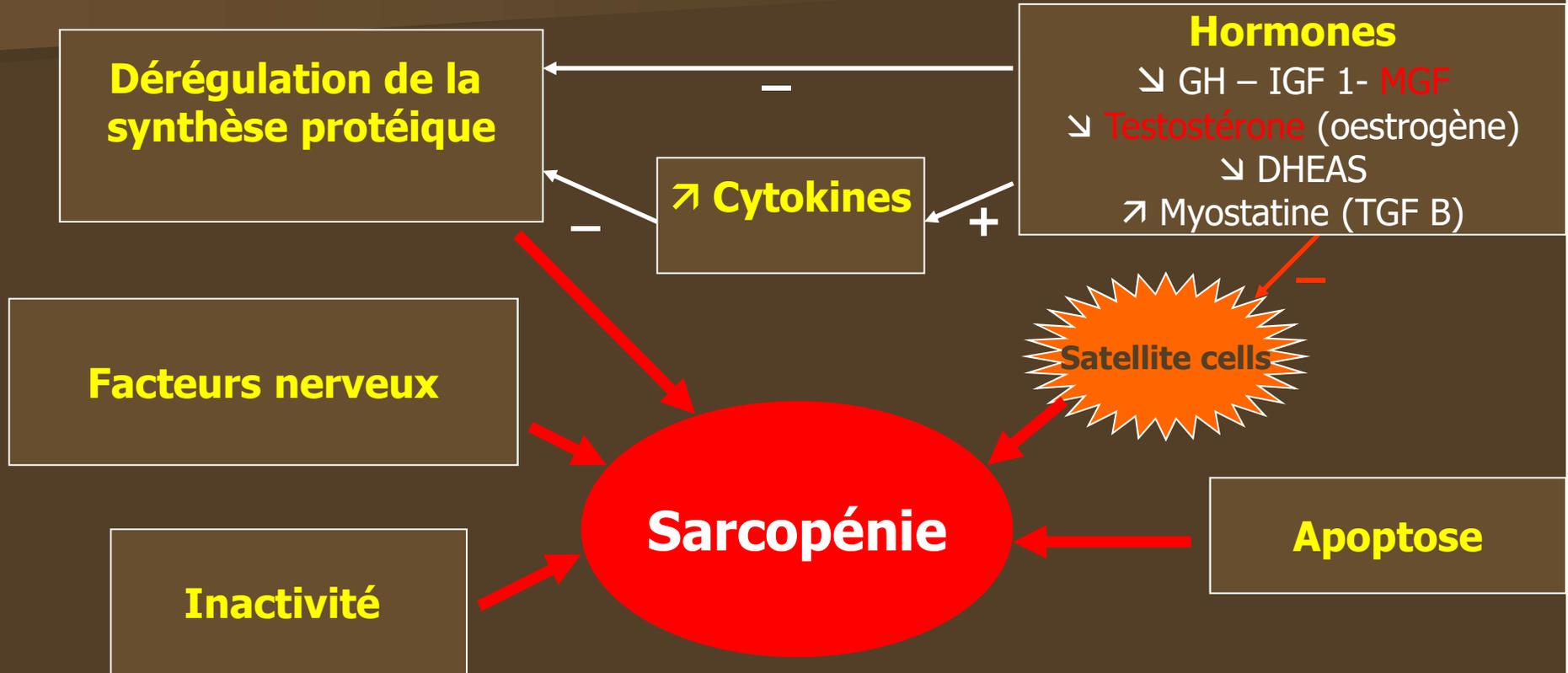
Marcell TJ 2003

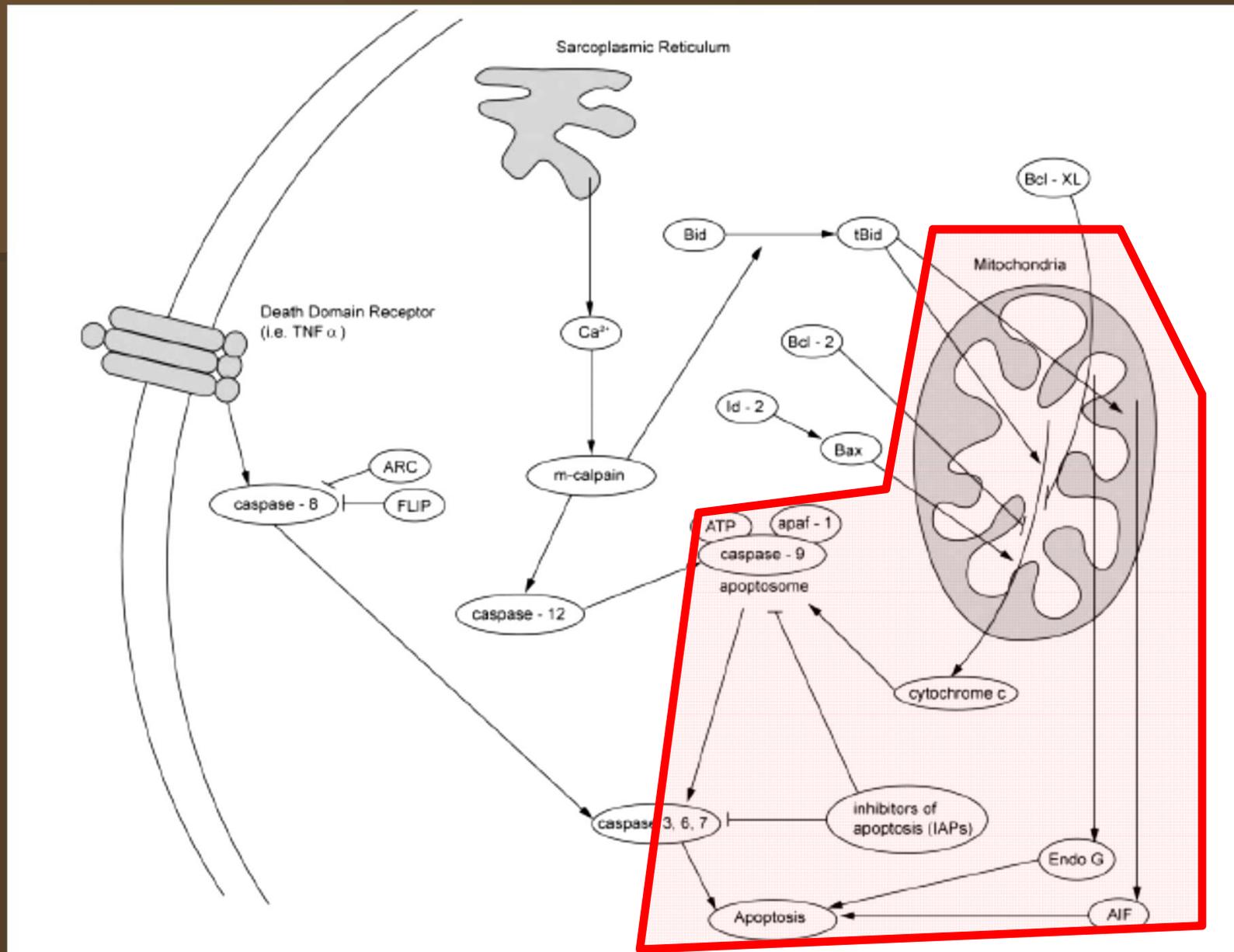
Sarcopénie

```
graph TD; A[Dérégulation de la synthèse protéique] --> C((Sarcopénie)); B[Facteurs nerveux] --> C; D[Inactivité « Use it or lose it »] --> C;
```



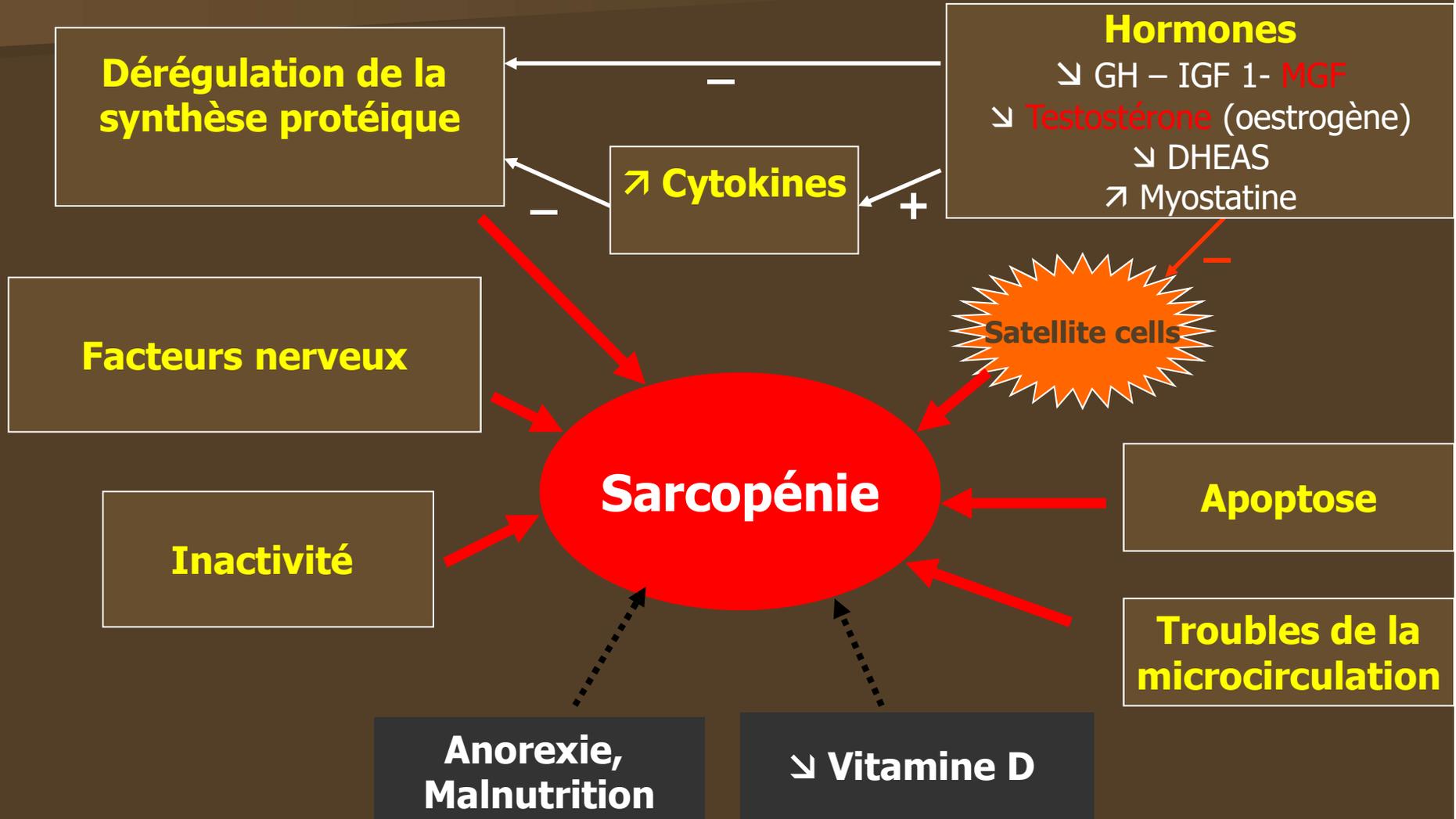
MECANISMS INVOLVED IN MUSCLE AGING



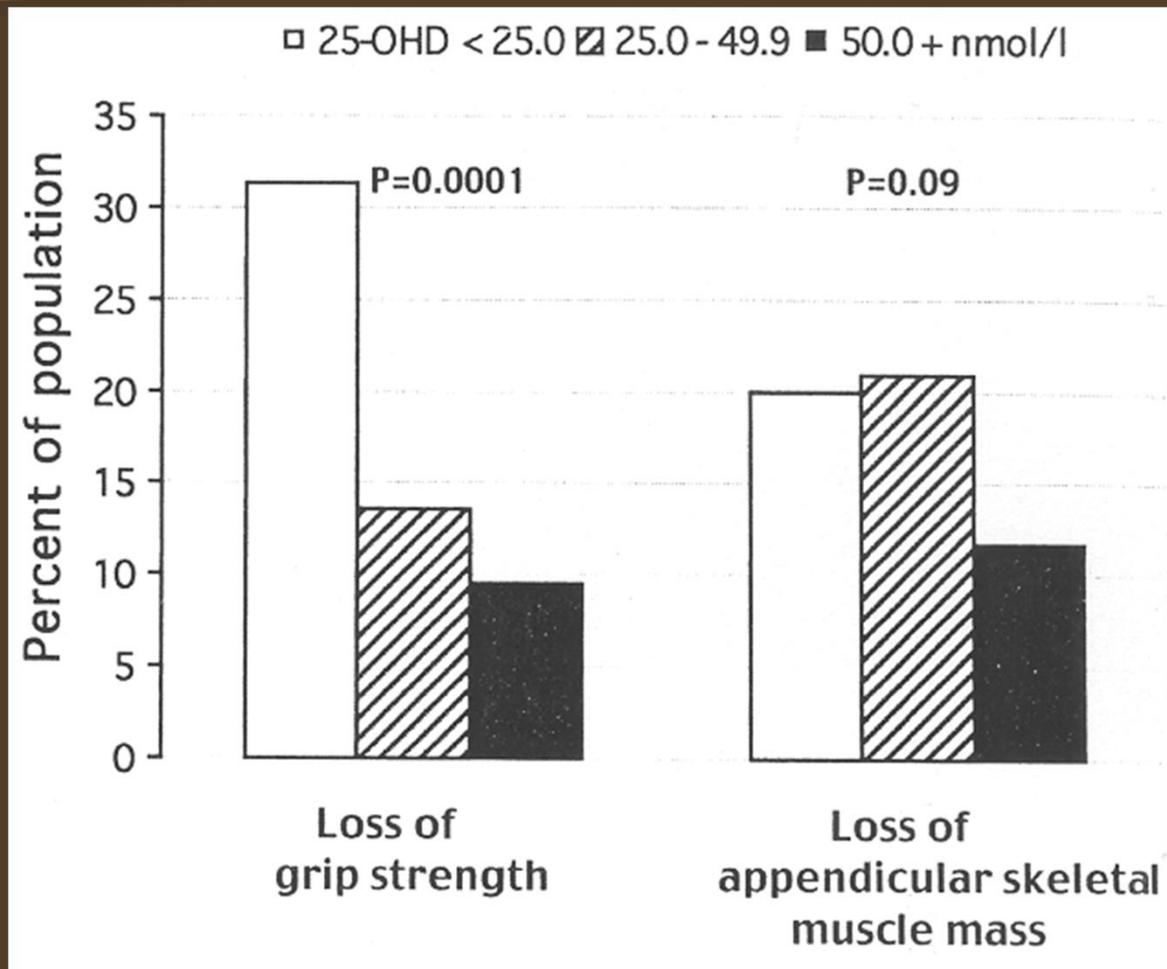


D'Après Dupont-Versteegden 2005

MECANISMS INVOLVED IN MUSCLE AGING



Vitamine D et vieillissement musculaire



1008 sujets
Suivi : 3 ans

Visser J Clin Endocrinol Metab
2003, 88 : 5766-72

RETENTISSEMENT FONCTIONNEL DU VIEILLISSEMENT MUSCULAIRE

Troubles de la
marche

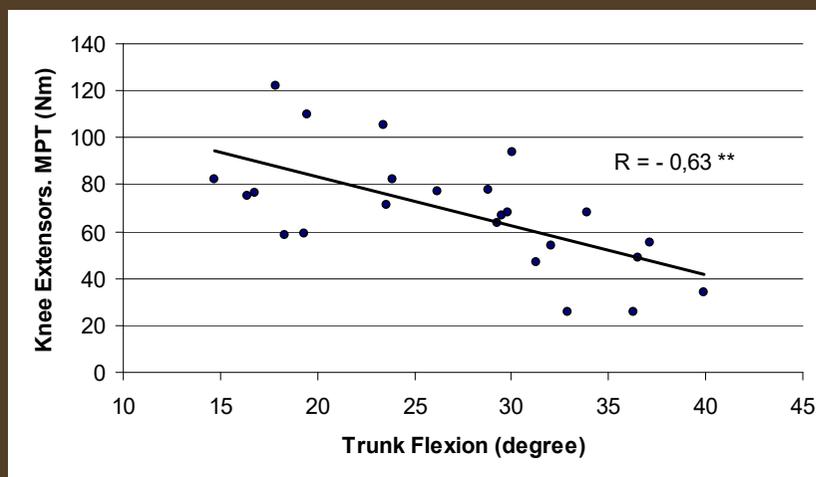
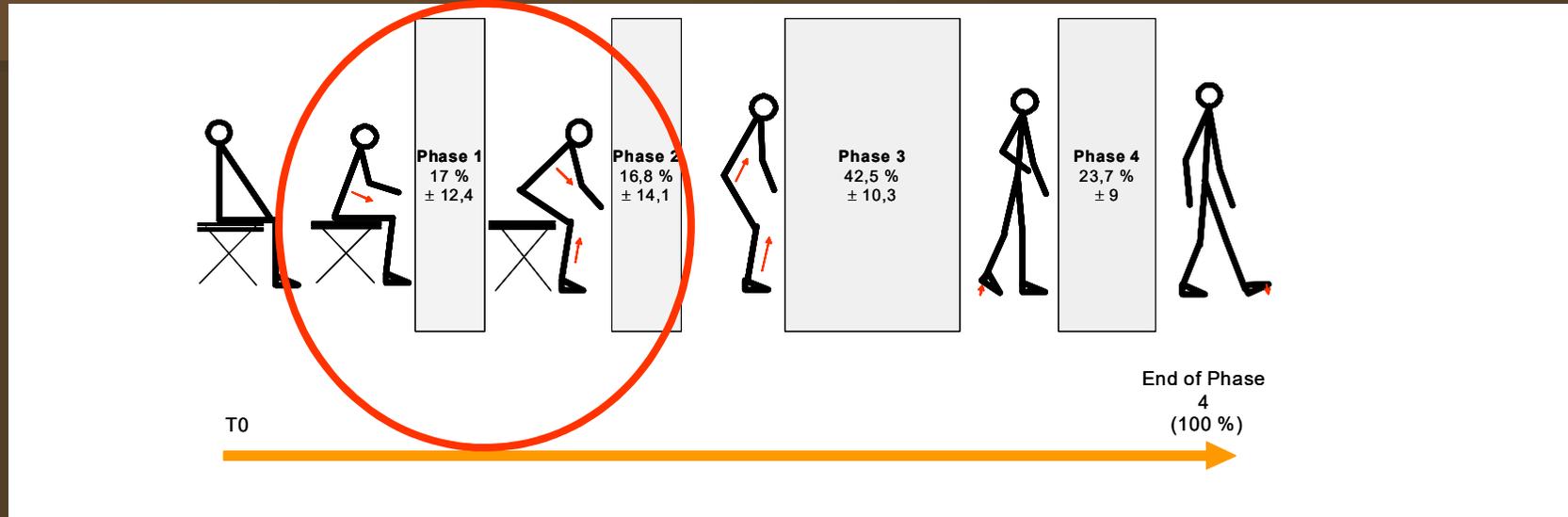
Difficultés à réaliser
les transferts

Difficultés à la
**montée de
marches d'escalier**

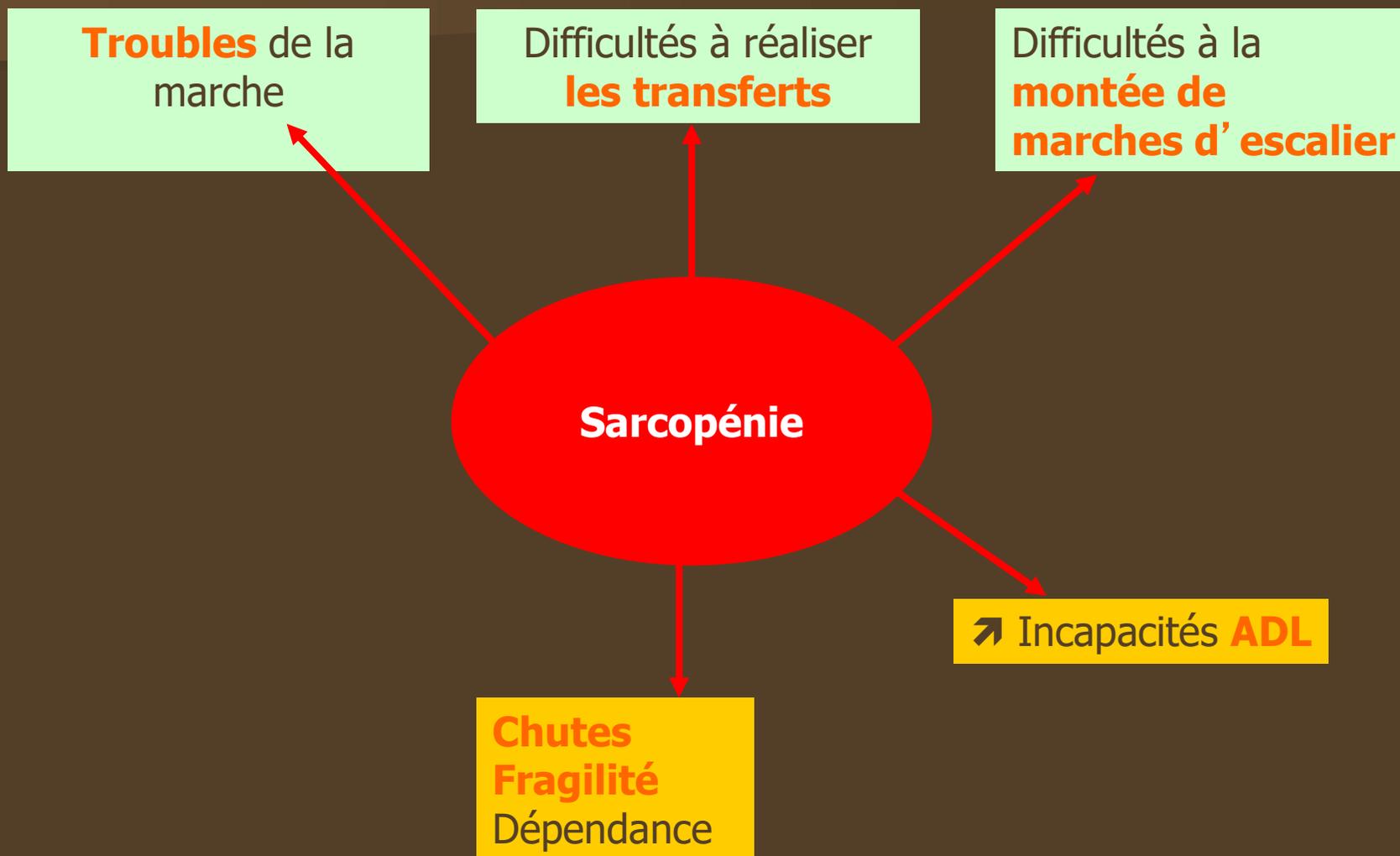
Sarcopénie

```
graph TD; Sarcopénie((Sarcopénie)) --> Troubles[Troubles de la marche]; Sarcopénie --> Transferts[Difficultés à réaliser les transferts]; Sarcopénie --> Escalier[Difficultés à la montée de marches d'escalier];
```

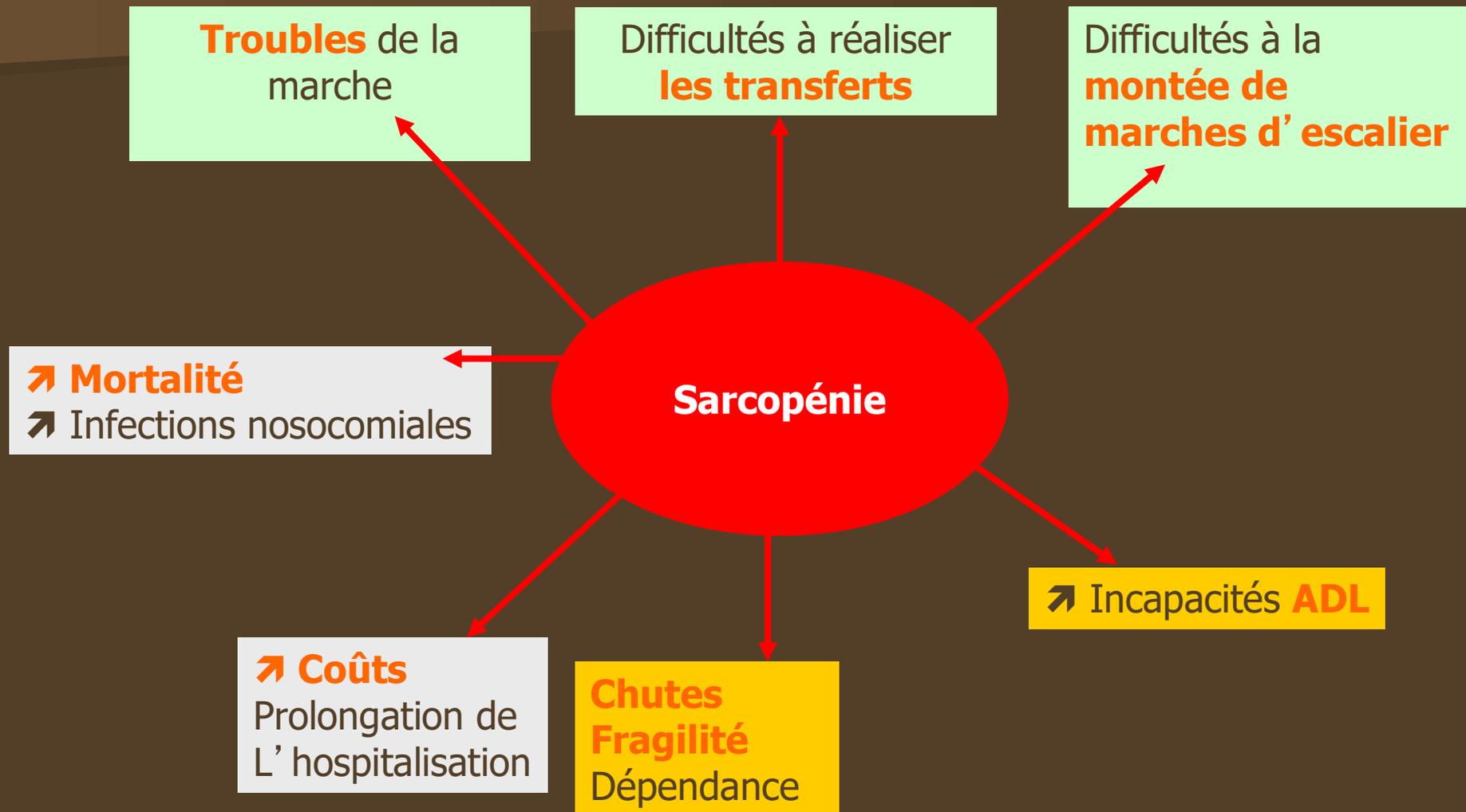
RETENTISSEMENT FONCTIONNEL DU VIEILLISSEMENT MUSCULAIRE



RETENTISSEMENT FONCTIONNEL DU VIEILLISSEMENT MUSCULAIRE



FUNCTIONAL IMPACT OF MUSCLE AGING



APPROCHES THERAPEUTIQUES

Renforcement Musculaire / Résistance (RCT)

- Le plus efficace
- Tous les moyens sont bons
- Mais en pratique, pas si facile !



RCT

Protocoles variables

Intensité: - 2 à 5 séries d'exercice (4 à 20 répétitions / série ;
50 % à 80 % de la 1RM)

Mode d'exercice : - Isométrique
- Isotonique excentrique ou concentrique
- Isocinétique (vitesses d'exercice variables)

Durée et rythme : 2 à 4 sessions / semaine **(3)** pendant 2 à 104 semaines **(12)**

RCT

Mécanismes d'adaptation

J 0

S 3

S 6

S 12

**Training/
Learning**

Neural adaptations

- ↗ MU recruitment
- ↗ MU firing rate
- ↗ Synchronisation
- ↘ Co-activations

Muscular adaptations

- ↗ Muscle mass
- ↗ Fiber hypertrophy
- ↗ Protein synthesis /
- ↗ hormonal factor (MGF)
- Modif. MHC expression
- ↘ Hybrid fibers

Maintenance

Strength gain



Effets démontrés du RCT chez les personnes âgées

Méta-Analyse

(Latham N.K. et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2004;59:48-61)

Augmentation de la force musculaire : ++

996 sujets vs 959 contrôles : $p < .0001$

+ 20 % à 200 % / 1 RM

+ 10 % à 30 % / isocinétisme

Augmentation de la puissance musculaire : ++

(Harridge S.D. et al 1999 ; Le Page C et al 2002 ;Hunter G.R. et al. 2004)

RCT

Méta-Analyse (*Latham et al. 2004*)

Bénéfices fonctionnels

↗ vitesse de marche (n = 798)

↘ Temps de transfert assis-debout (n = 185)

↘ Risque de chute (*Judge J.O. 94, Buchner D.M. 1997, Campbell 97*)

Effets sur les limitations d'activité et la qualité de vie ?

Combinaison : supplémentation nutritionnelle + exercices +++

1 à 1.2 g/Kg/j si PA en bonne santé

1.2 à 1.5 g/Kg/j si PA dénutrie ou à risque

AA facilement assimilables en première partie de journée

+

fruits, légumes, produit laitiers / équilibre acido-basique, calcium, magnésium.

RCT en prévention

- **Activité aérobie (marche)**
 - 30 min 5 j / semaine ou 20 min (marche soutenue) 3 j /semaine (IA)
- **Renforcement musculaire contre résistance**
 - (IIa A)
 - 1 à 2 exercices par muscle clé, 2 à 3 séries de 5 à 8 répétitions (50 à 80 % 1RM), 2 à 3 fois par semaine
- **Étirements**
- **Sollicitation de l'équilibre (IIa A)**

Recommandations AHA – ACSM 2007

F. Rodrigues et al ; IJ of env. res. & public health; 2022

RCT en prévention

Training Dosage	Weeks 1-8				Weeks 9-16				Weeks 17-24			
	Weeks 1-2	Weeks 3-4	Weeks 5-6	Weeks 7-8	Weeks 9-10	Weeks 11-12	Weeks 13-14	Weeks 15-16	Weeks 17-18	Weeks 19-20	Weeks 21-22	Weeks 23-24
Volume (# Sets/muscle group)	1	1	1-2	1-2	1	2	2	2-3	2-3	2-3	2-3	2-3
Intensity (Training Load)	15-20 RM	15-20 RM	15 RM	15 RM	12 RM	12 RM	10 RM	10 RM	8-10 RM	8-10 RM	6-8 RM	6-8 RM
Frequency/Split	1-2/Full Body	1-2/Full Body	2/Full Body	2-3/Full Body	2-3/Full Body	2-3/Full Body	3/Full Body	3/Full Body	3/Full Body	3/Full Body-- Split: 2 Upper/2 Lower	Split: 2 Upper/2 Lower	Split: 2 Upper/2 Lower
Training Agenda	Familiarization	Familiarization	Familiarization	Muscular Endurance	Muscular Endurance & Hypertrophy	Muscular Endurance & Hypertrophy	Muscular Hypertrophy & Strength	Muscular Hypertrophy & Strength	Muscular Hypertrophy & Strength	Muscular Strength	Muscular Strength	Muscular Strength
Rest Period Between Sets (sec)	n/a	n/a	60-90 sec	60-90 sec	90 sec	90 sec	90 sec	90-120 sec	90-120 sec	120 sec	120-180 sec	120-180 sec
Mode (Exercise choices)	Body Weight; Postural / Stabilization; Selectorized Machines	Body Weight; Postural / Stabilization; Selectorized Machines	Body Weight; Postural / Stabilization; Selectorized Machines	Body Weight; Postural / Stabilization; Selectorized Machines	Postural / Stabilization; Selectorized Machines	Postural / Stabilization; Selectorized Machines; Free Weights	Postural / Stabilization; Selectorized Machines; Free Weights	Postural / Stabilization; Selectorized Machines; Free Weights	Selectorized Machines; Free Weights	Selectorized Machines; Free Weights	Selectorized Machines; Free Weights	Selectorized Machines; Free Weights

Remplacement Hormonal

Testostérone

- **Modification composition corporelle**
- ↗ des paramètres physiques chez les sujets hypogonadiques
- **Bénéfices fonctionnels ?**

- **Effets secondaires** : oedèmes, gynécomastie, ↗ hématokrite, apnées du sommeil, risque athérogène ... **Aggravation des K de la prostate**

- **Oxandrolone (analogue testostérone)** agrément FDA pour traitement de courte durée /post-chir, infection chronique, trauma et corticothérapie prolongée...

Remplacement Hormonal

GH-IGF1

- ❑ intérêt démontré dans le syndrome GHD

- ❑ Chez le sujet âgée sans GHD
 - modification composition corporelle et structure musculaire
 - peu d'effets sur paramètres physiques GH
 - pas de potentialisation des effets de l'exercice physique
 - Bénéfices fonctionnels : ?

 - **Effets secondaires : +++** (arthralgies, syndrome du canal carpien, insulino résistance, céphalées, oedèmes, rôle carcinogène, cardiomyopathie hypertrophique)

Remplacement Hormonal

□ GH, approuvé FDA pour le traitement du « Wasting syndrome » chez les patients VIH.

□ GH + : Ghréline

Peptide de 28 AA produit au niveau de l'estomac, de l'intestin et de l'hypothalamus

Stimule la libération de GH +++

Stimule l'appétit +++

Candidat intéressant pour lutter contre la cachexie mais également la sarcopénie

Remplacement hormonal

DHEA « Fontaine de jouvence »

Percheron G et al. Arch Intern Med 2003

DHEAge Study (50 mg/d)

- Pas d'effet sur la force isométrique (membres > et <) ou isocinétique (membres <) ni sur la composition corporelle.

Autres traitements potentiels

Vitamine D

Réduction du risque de chute

(Bischoff-Ferrari H.A et al. 2004-2006, Broe K.E. et al. 2007)

Mais effet sur la performance musculaire ?

IEC *(Onder G et al 2002, 2006; Di Bari M. et al 2004)*

Etudes observationnelles et essais thérapeutiques

Effets favorables des IEC sur la masse et la force musculaire.

Réduction de la production d'IL 6

+ sur fonction endothéliale et angiogénèse

+ sur débit sanguin musculaire

Effets favorables sur l'endurance musculaire (Sumukadas D 2007)

Autres traitements potentiels

Créatine + renforcement musculaire contre résistance

(Tarnopolsky M.A. et al. 2008, Candow D.G. et al. 2007)

2g /j – 30 j ou 20 g / - 5j

Selective androgen receptor modulators (SARMs)

Développement de plusieurs composés à l'heure actuelle (GSK, BMS, Merck...)

Effets musculaires plus sélectifs

Essai négatif (Papanicolaou DA et al. JNHA 2013 - MK_0773).

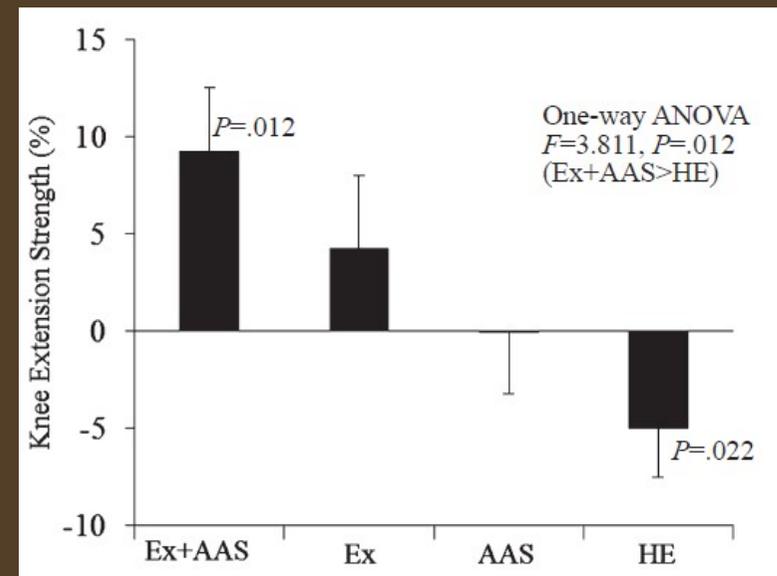
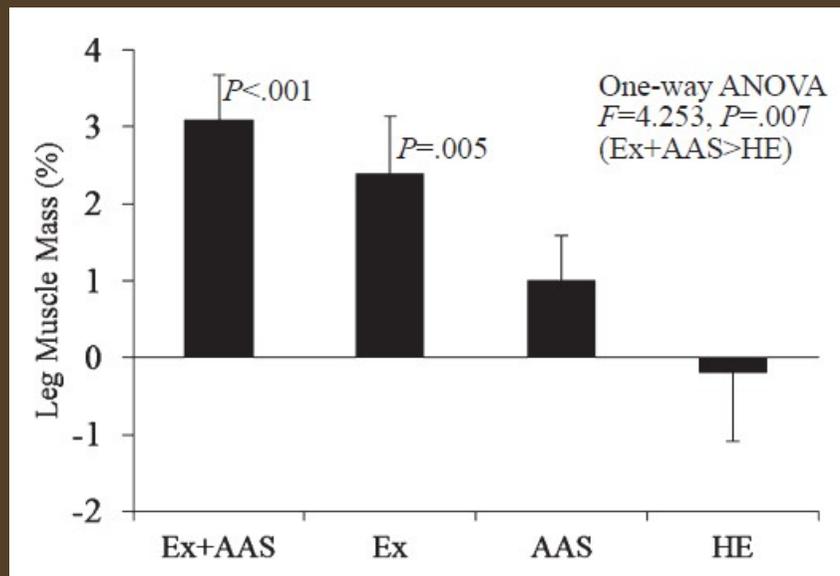
Antagonistes de la myostatine (Siriett V et al. 2007; Solomon et al. 2006, Wagner 2008)

Follistatin, récepteurs solubles (effets sur masse musculaire et densité osseuse), MYO-029.

Autres traitements potentiels

Supplémentation en AA (Leucine, Citrulline) *(volpi E. et al. 2006 – 2008; Boirie Y 2004)*

Leucine 3g/j x 2 + exercices 60 min x 2 /sem (équilibre, force, marche) / 3 mois : effet sur masse et force : Kim et al Jags 2012



Autres traitements potentiels

RCT Perindopril 4mg or Placebo or leucine 2g/j *(Lace study group Achison*

M. et al ; J Cachexia Sarcopenia & Muscle 2022)

145 participants, randomisation en 3 groupes, suivi 12 mois, critère de jugement
SPPB

Pas de renforcement associé

Résultats négatifs

Autres traitements potentiels

Supplémentation en AA

Nouveau candidat : Ornithine Alpha – kétoglutarate (précurseur / Arginine et glutamine)

Administration intra-gastrique nocturne de protéines : + synthèse protéique musculaire (Groen B.L. et al)

Agoniste B adrénergique (formoterol) ? *(Ryall J.G. 2008)*

Dopage +++ Sport en puissance

Effets secondaires limitants (tachycardie, troubles du rythme)

Mécanisme / hypertrophie musculaire ?

Anti-Cytokines ?

Anti-TNF peu d'impact sur la fonction et la masse musculaire chez les PR

IL 6 Bloquants : Avenir ?